

Revue générale

Guide pratique sur l'usage des anticoagulants oraux directs chez les patients qui ont une fibrillation atriale non valvulaire

En 2013, l'European Heart Rhythm Association (EHRA) a publié un guide pratique sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) chez les patients qui ont une fibrillation atriale (FA). Comme de nombreuses études ont été publiées depuis 2013, ce guide pratique a été actualisé récemment [1].



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie, CHU, LYON.

La FA valvulaire correspond à la FA chez les patients qui ont une prothèse valvulaire mécanique ou une sténose mitrale modérée à sévère. Ces deux groupes de patients ont été exclus des essais des AOD et ne peuvent pas prendre un traitement AOD.

Les patients qui ont une FA ont souvent d'autres anomalies valvulaires, et nombre d'entre eux ont été inclus dans les essais des AOD. Les patients qui ont un rétrécissement aortique sévère, une bioprothèse valvulaire (sauf pendant les 3 premiers mois postopératoires), une réparation valvulaire mitrale, une valvuloplastie aortique percutanée, un remplacement valvulaire aortique percutané ou une cardiomyopathie hypertrophique peuvent prendre un traitement AOD.

Expansion des données sur les quatre AOD

La dose standard d'édoxaban est de 60 mg 1 fois par jour, avec des rédu-

ctions de doses, préspecifiées, en cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine selon Cockcroft < 50 mL/min), de l'utilisation concomitante de certains médicaments (par exemple, dronédarone) ou d'un poids \leq 60 kg.

Les interactions médicamenteuses et les facteurs cliniques qui influencent les taux plasmatiques des AOD sont présentés dans le **tableau I**.

Le relais d'un AVK par un AOD et le relais d'un AOD par un AVK sont présentés dans la **figure 1**.

Prise en charge en cas d'intervention chirurgicale programmée chez un patient traité par AOD

Le moment de la dernière prise du médicament avant une intervention chirurgicale programmée est présenté dans le **tableau II**.

Revue générale

	Via	Dabigatran	Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban
Antiarythmiques					
Amiodarone	Compétition P-gp modérée	+ 12 - 60 %	Pas de données de PK	+ 40 %	Effet mineur (prudence si la clairance de la créatinine est < 50 mL/min)
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas de données	Pas d'effet	Pas d'effet
Diltiazem	Compétition P-gp et inhibition faible du CYP3A4	Pas d'effet	+ 40 %	Pas de données	Effet mineur (prudence si clairance créatinine 15 - 50 mL/min)
Dronadérone	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	+ 70 - 100%	Pas de données de PK ou de PD : prudence	+ 85 % (diviser la dose d'AOD par 2)	Effet modéré mais pas de données de PK ou de PD : prudence ; si possible, éviter
Quinidine	Compétition P-gp	+ 53 %	Pas de données	+ 77 % (pas de réduction de dose requise dans le label)	Étendue de l'augmentation inconnue
Vérapamil	Compétition P-gp (et inhibition faible du CYP3A4)	+ 12 - 180 % (réduire la dose d'AOD et prendre en même temps)	Pas de données de PK	+ 53% (LP) (pas de réduction de dose requise dans le label)	Effet mineur (prudence si clairance créatinine 15 - 50 mL/min)
Autres médicaments cardiovasculaires					
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	+ 18 %	Pas de données	Pas d'effet	Pas d'effet
Antibiotiques					
Clarithromycine, érythromycine	Compétition P-gp modérée et inhibition du CYP3A4	+ 15 - 20 %	Pas de données	+ 90 % (réduire la dose d'AOD de 50 %)	+ 30 - 54 %
Rifampicine ^a	Inducteurs P-gp / BCRP et CYP3A4 / CYP2J2	- 66 %	- 54 %	Éviter si possible - 35 % mais avec augmentation compensatoire des métabolites actifs	Jusqu'à - 50 %
Antiviraux					
Inhibiteurs des protéases du VIH (par exemple ritonavir)	Compétition ou inducteur P-gp et BCRP ; inhibition du CYP3A4	Pas de données	Augmentation forte	Pas de données	Jusqu'à + 153 %
Fongostatiques					
Fluconazole	Inhibition modérée du CYP3A4	Pas de données	Pas de données	Pas de données	+ 42 % (si administré par voie systémique)
Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	Compétition forte des P-gp et BCRP ; inhibition du CYP3A4	+ 140 - 150 %	+ 100 %	+ 87 - 95 % (diviser la dose d'AOD par 2)	Jusqu'à + 160 %
Immunosuppresseurs					
Cyclosporine, tacrolimus	Compétition P-gp	Pas recommandée	Pas de données	+ 73 %	Étendue de l'augmentation inconnue
Anti-inflammatoires					
Naproxène	Compétition P-gp	Pas de données	+ 55 %	Pas d'effet (mais temps de saignement pharmacodynamiquement augmenté)	Pas de données

	Via	Dabigatran	Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban
Antiacides					
Anti-histaminiques H2, inhibiteurs de la pompe à protons, Al-Mg-hydroxyde	Absorption gastro-intestinale	- 12 - 30 %	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Autres					
Carbamazépine ^a , phénobarbital ^a , phénytoïne ^a , millepertuis ^a	P-gp / BCRP et CYP3A4 / CYP2J2 inducteur	- 66 %	- 54 %	- 35 %	Jusqu'à - 50 %
Autres facteurs					
Âge ≥ 80 ans	Augmentation du taux plasmatique		b	c	
Âge ≥ 75 ans	Augmentation du taux plasmatique			c	
Poids ≤ 60 kg	Augmentation du taux plasmatique		b		
Fonction rénale	Augmentation du taux plasmatique	Voir les instructions spécifiques selon la fonction rénale			
Autres augmentations du risque hémorragique		Interactions pharmacodynamiques (antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, traitement corticoïde systémique, autres anticoagulants); antécédent d'hémorragie gastro-intestinale; chirurgie récente sur un organe critique (cerveau, œil); thrombocytémie (par exemple, chimiothérapie); HAS-BLED ≥ 3			
<p>Rouge: contre-indiqué/pas recommandé. Orange: diminuer la dose: dabigatran: de 150 mg 2 fois par jour à 110 mg 2 fois par jour; apixaban: de 5 mg 2 fois par jour à 2,5 mg 2 fois par jour; rivaroxaban: de 20 à 15 mg 1 fois par jour. Jaune: envisager une réduction de dose si au moins 2 facteurs "jaunes" sont présents. Hachures: Pas de données cliniques ou de pharmacocinétique. PD: pharmacodynamie; PK: pharmacocinétique. BCRP: <i>breast cancer resistance protein</i>. P-gp: P-glycoprotéine.</p> <p>^a Certaines interactions conduisent à une réduction des taux plasmatiques d'AOD alors que la plupart des interactions conduisent à une augmentation des taux plasmatiques d'AOD. Cela peut aussi constituer une contre-indication d'un usage simultané. Ces cas sont colorés en marron. Le label pour l'édoxaban mentionne qu'une co-administration est possible dans ces cas, malgré une diminution du taux plasmatique, qui sont considérés comme non pertinents cliniquement (cases colorées en bleu). Cependant, comme il n'y a pas eu d'étude prospective, une co-administration doit être prudente, et si possible évitée.</p> <p>^b Le résumé des caractéristiques du produit spécifie une réduction de la dose de 5 à 2,5 mg 2 fois par jour si 2 des 3 critères suivants sont présents: âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatininémie ≥ 132 µmol/L.</p> <p>^c L'âge n'a pas d'effet significatif après ajustement sur l'âge et la fonction rénale.</p>					

Tableau I: Effet des médicaments et des facteurs cliniques sur les taux plasmatiques d'AOD, et recommandation sur l'adaptation de la dose d'AOD.

Revue générale

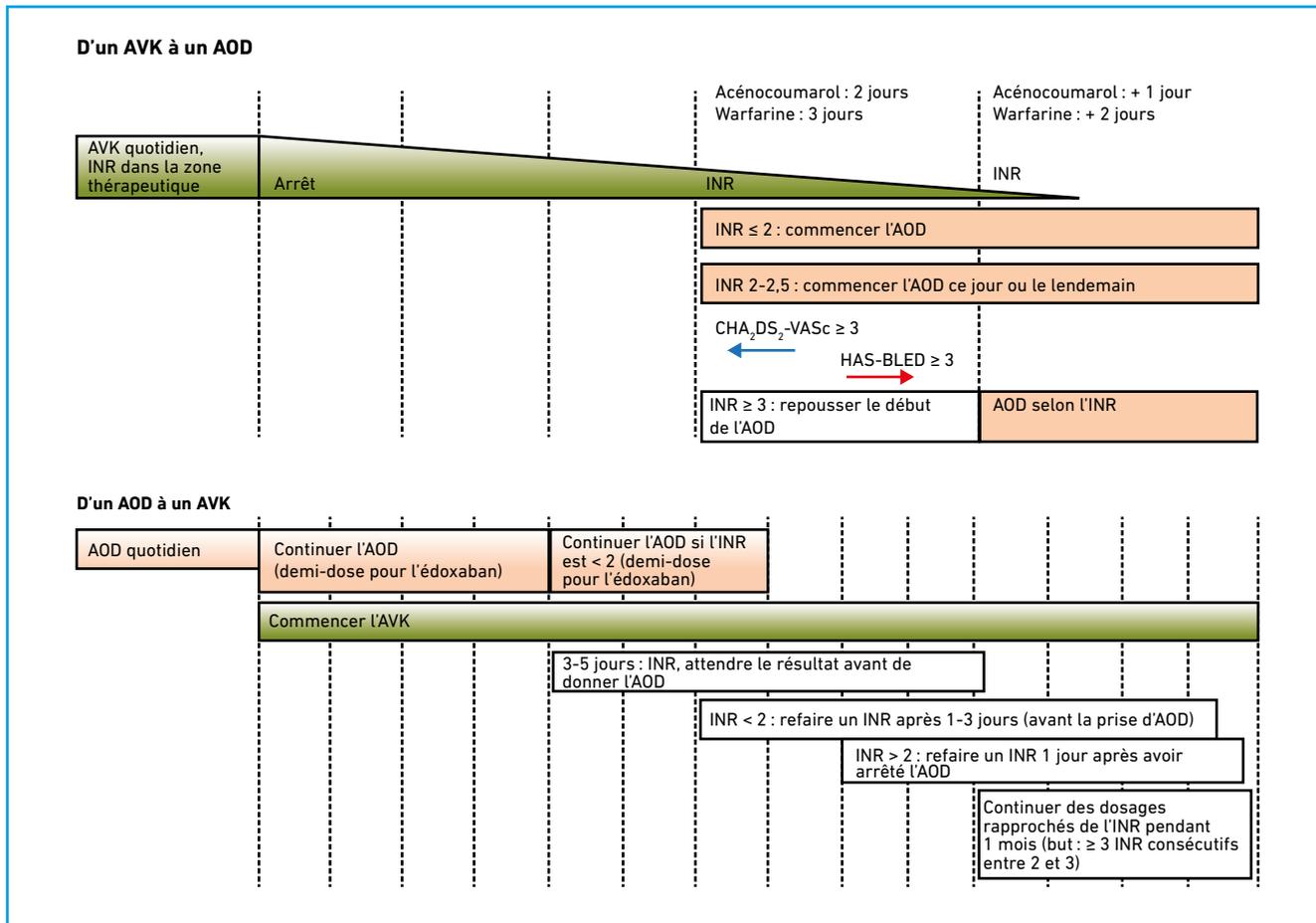


Fig. 1 : Relais d'un antivitamine K par un anticoagulant oral direct et vice-versa.

	Dabigatran		Apixaban - Édoxaban - Rivaroxaban	
	Pas de risque hémorragique important et/ou hémostase locale adéquate possible : opérer au moment du creux (≥ 12 ou 24 heures après la dernière prise)			
Clairance de la créatinine	Risque bas	Risque haut	Risque bas	Risque haut
≥ 80 mL/min	≥ 24 heures	≥ 48 heures	≥ 24 heures	≥ 48 heures
50 - 80 mL/min	≥ 36 heures	≥ 72 heures	≥ 24 heures	≥ 48 heures
30 - 50 mL/min	≥ 48 heures	≥ 96 heures	≥ 24 heures	≥ 48 heures
15 - 30 mL/min	Non indiqué	Non indiqué	≥ 36 heures	≥ 48 heures
< 15 mL/min	Pas d'indication des AOD			
Il n'y a pas besoin d'un relais préopératoire par de l'héparine, non fractionnée ou de bas poids moléculaire. Bas risque : fréquence basse et/ou impact mineur d'un saignement ; haut risque : fréquence élevée et/ou impact important d'un saignement				

Tableau II : Dernière prise du médicament avant une intervention chirurgicale programmée.

Prise en charge d'un saignement

Une approche graduée est présentée dans la **figure 2**. Si l'idarucizumab n'est pas disponible lors d'une complication hémorragique majeure sous dabigatran, ou s'il s'agit d'un autre AOD, on peut recourir à des stratégies d'antagonisation non spécifique.

Cardioversion

L'algorithme de prise en charge est présenté dans la **figure 3**.

Fibrillation atriale chez les patients qui ont une coronaropathie et qui nécessitent un traitement antiagrégant plaquettaire (concomitant)

Il s'agit de propositions, puisqu'il y a de nombreux scénarios, de nombreux médicaments disponibles, de nombreuses combinaisons thérapeutiques, et peu de données spécifiques. La prise en charge à la phase aiguë d'une revascularisation coronaire ou d'un syndrome coronaire aigu chez des patients en fibrillation atriale traités par un anti-

coagulant oral direct est présentée dans la **figure 4**.

En ce qui concerne la prise en charge à long terme (**fig. 5**), les patients qui ont eu une revascularisation et/ou un syndrome coronaire aigu doivent, avant la sortie du centre hospitalier, avoir un programme de réduction du traitement antithrombotique préspecifié (par exemple, de la triple à la double association, et de la double association à l'anticoagulation en monothérapie) afin de réduire le risque hémorragique tout en les protégeant des événements coronaires.

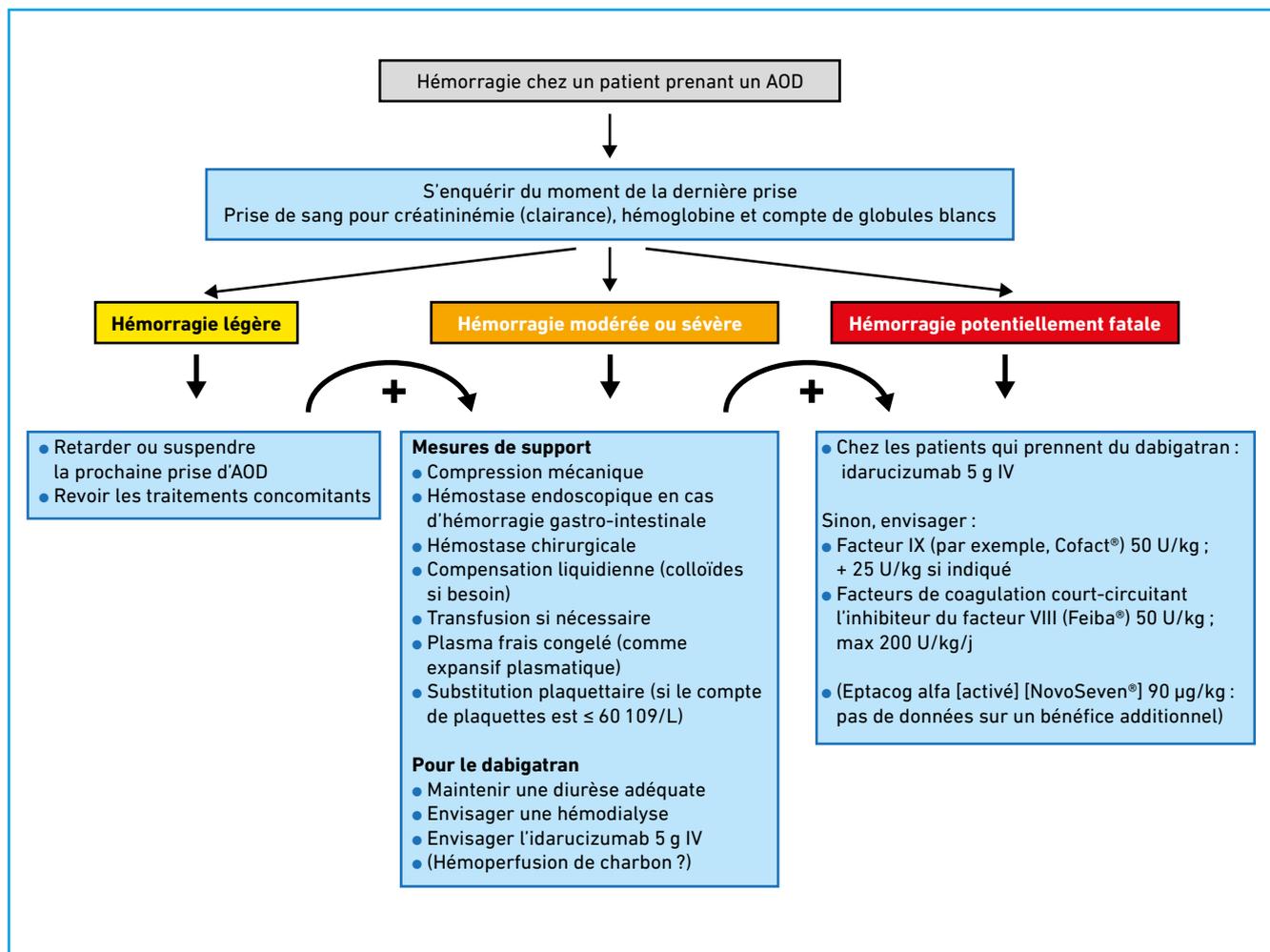


Fig. 2: Prise en charge d'une hémorragie chez les patients qui prennent un anticoagulant oral direct.

Revue générale

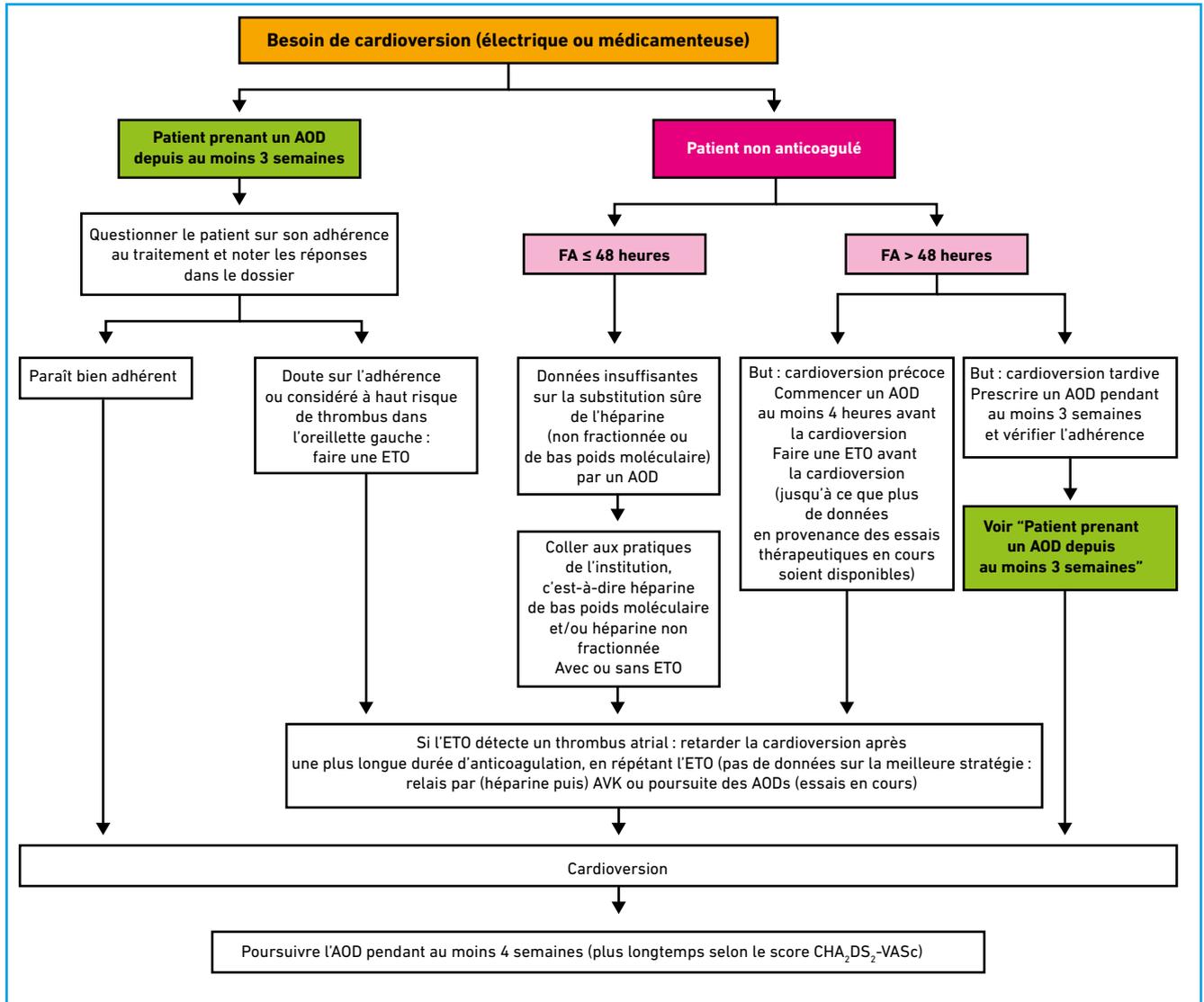


Fig. 3 : Algorithme de prise en charge en cas de cardioversion chez les patients qui prennent un anticoagulant oral direct. ETO : échocardiographie transœsophagienne.

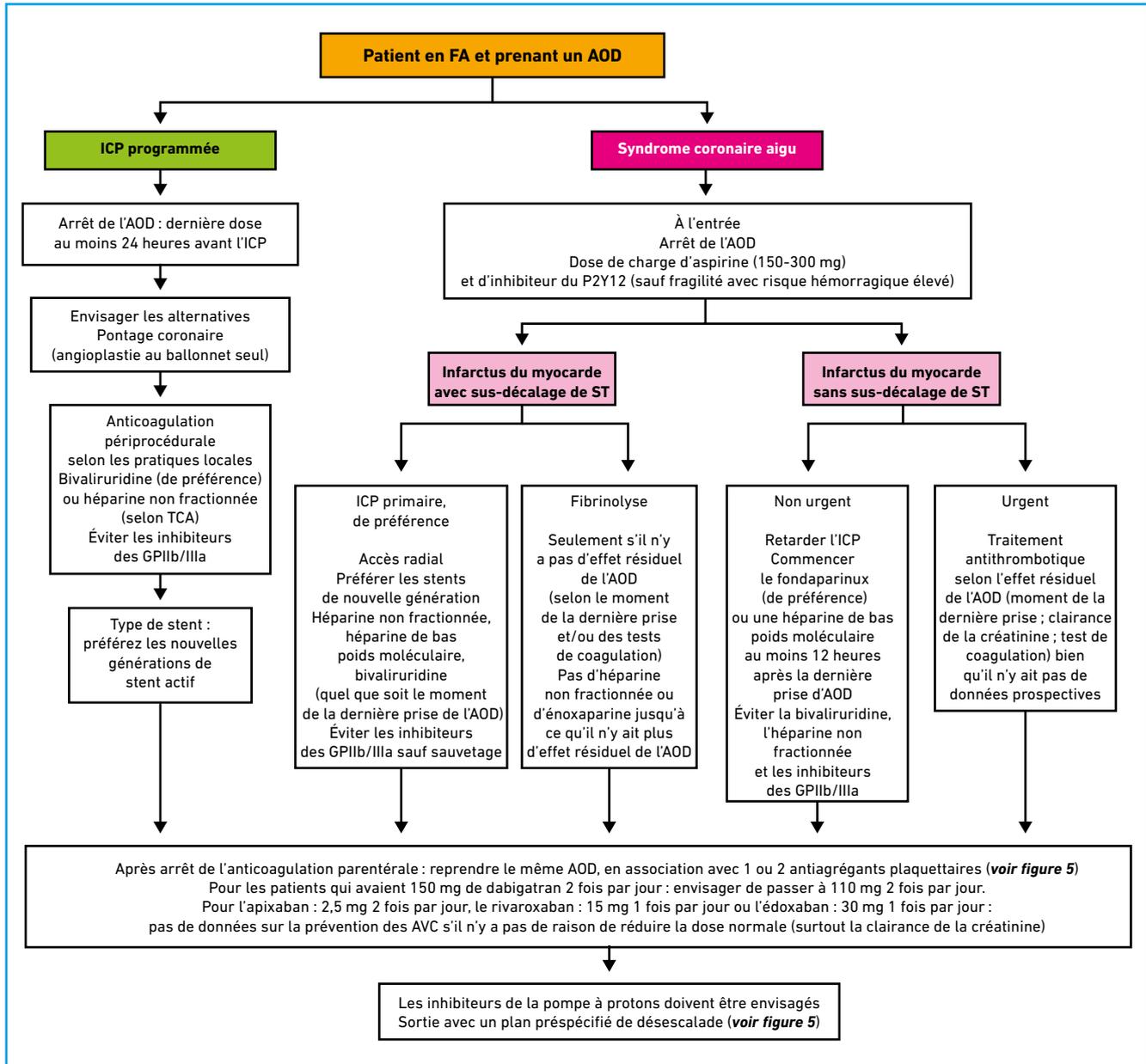


Fig. 4: Prise en charge à la phase aiguë d'une revascularisation coronaire ou d'un syndrome coronaire aigu chez des patients en fibrillation atriale traités par un anti-coagulant oral direct. ICP: Intervention coronaire programmée.

Revue générale

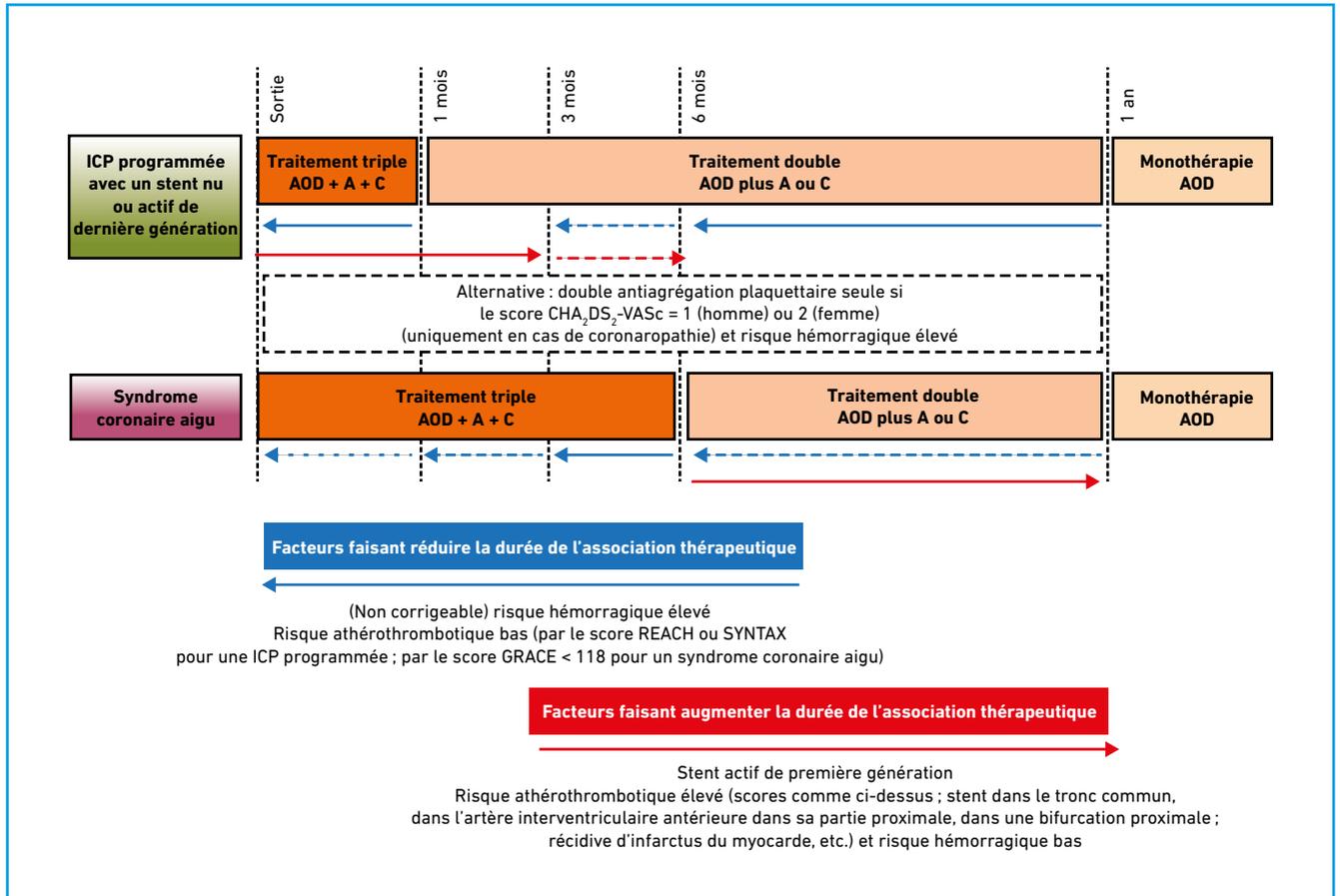


Fig. 5 : Scénarios et critères pour l'adaptation du traitement à long terme des patients qui ont un traitement anticoagulant oral direct après revascularisation ou syndrome coronaire aigu. Il y a des variations possibles très nombreuses sur ce thème global. Les caractéristiques des patients et les pratiques de l'institution doivent être prises en compte afin d'individualiser l'approche. A : aspirine : 75 - 100 mg 1 fois par jour ; C : clopidogrel : 75 mg 1 fois par jour.

Situations neurologiques

La **figure 6** présente l'algorithme de début ou de reprise de l'anticoagulation après un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral.

BIBLIOGRAPHIE

www.escardio.org ; HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M. *et al.* Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*, 2017;38:2137-2149.

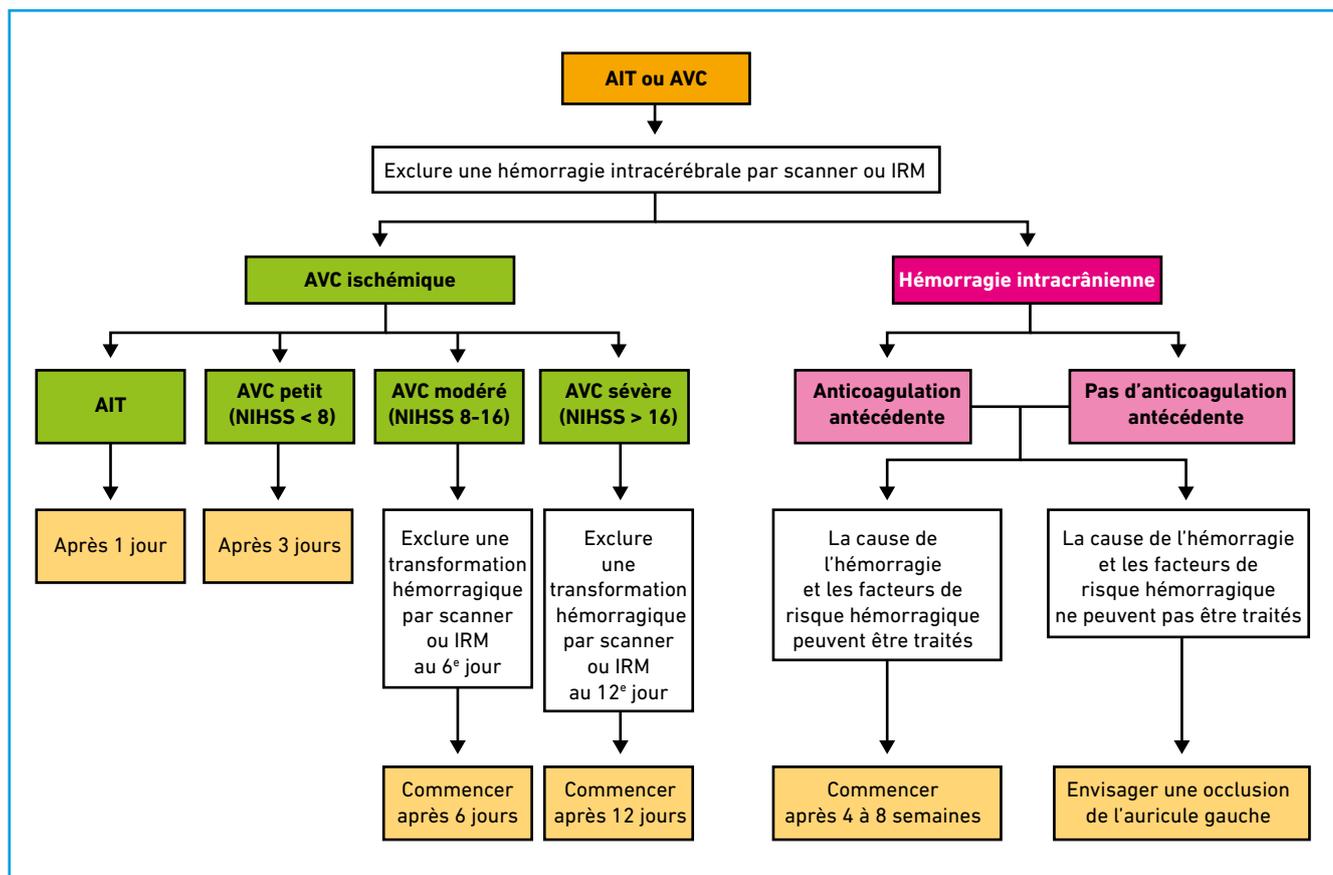


Fig. 6: Algorithme de début ou de reprise de l'anticoagulation après un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral. AIT: accident ischémique transitoire; AVC: accident vasculaire cérébral.