

Application chez les patients gériatriques

Nouveaux anticoagulants oraux

Avec l'introduction des nouveaux anticoagulants oraux (NACO): le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban (Tab.1), une alternative très attendue aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la prévention des événements thromboemboliques artériels et veineux (TEV), nous est proposée. De vastes études cliniques ont démontré une efficacité des NACO non inférieure à l'efficacité des AVK ou respectivement en partie supérieure. En termes de sécurité également, (par exemple, concernant des hémorragies intracrâniennes) les NACO ont démontré en partie une supériorité aux AVK (1–7). Ils représentent donc une alternative intéressante aux AVK et performant bien dans des analyses des coûts malgré un prix de vente élevé (8). Pour la prévention de l'embolie en cas de fibrillation auriculaire, les NACO sont déjà recommandés dans des guidelines ESC d'être au moins équivalents (recommandation I) aux AVK, respectivement, même prioritaires (IIa) (9). Pour répondre à la question si les connaissances actuelles sur les nouvelles substances sont applicables à la population gériatrique, nous devons affronter et respectivement nous contenter des analyses des sous-groupes des grandes études.

La prévention des AVC en cas d'une fibrillation auriculaire

Le risque d'AVC augmente considérablement avec l'âge des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). C'est la raison pour laquelle particulièrement cette tranche de la population

bénéficie de la prévention thromboembolique mais pour une augmentation du risque d'hémorragies (10, 11). Les patients âgés de >75 ans présentent un score CHA2DS2-VASc d'au moins 2 points devaient être anticoagulés, à moins que le risque de saignement soit estimé plus grand que les avantages escomptés. Il existe différents systèmes d'évaluation pour faciliter la décision (Tab. 2).

Plusieurs grandes études ont examiné l'efficacité et la sécurité des NACO suivants: le dabigatran (5), le rivaroxaban (6), l'apixaban (7) et l'edoxaban (12) par rapport à la warfarine pour la prévention des événements thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. En ce qui concerne l'AVC et l'embo-



Dr. med. Beatrice Hirt Moch
Baden



Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Baden

TAB. 1 Aperçu des nouveaux anticoagulants oraux

Produit	Effet	Indications approuvées	Excrétion rénale	Dosage en cas de FA
Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim	Inhibiteur direct de la thrombine	Fibrillation auriculaire non valvulaire	80%	2 x 150 mg 2 x 110 mg (TFG <50 ml / min ou âgé > 80)
Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer	Inhibiteur du facteur Xa	Fibrillation auriculaire non valvulaire, Prophylaxie de récurrence ou traitement de la thrombose veineuse profonde existante et de l'embolie pulmonaire, Prophylaxie des événements thromboemboliques veineux chez des patients après une opération élective de remplacement de l'articulation de la hanche ou du genou	33%	1 x 20 mg 1 x 15 mg (TFG <50 ml / min)
Apixaban (Eliquis®) BMS	Inhibiteur du facteur Xa	Fibrillation auriculaire non valvulaire Prophylaxie des événements thromboemboliques veineux chez des patients après une opération élective de remplacement de l'articulation de la hanche ou du genou	25%	2 x 5 mg 2 x 2.5 mg (si 2 de 3: âge > 80, TFG < 50 ml / min ou <60 kg)
Edoxaban (Lixiana®) Daiichi Sankyo	Inhibiteur du facteur Xa	Non autorisé en Suisse des résultats positifs pour la prophylaxie de la fibrillation auriculaire et de la TEV	40%	1 x 60 mg 1 x 30 mg (TFG <50 ml / min ou <60 kg)

TAB. 2 Scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED et des taux d'événements (15–17)

Risque d'embolie Score CHA ₂ DS ₂ -VASc			Score CHA ₂ DS ₂ -VASc et taux d'AVC par année sans anticoagulation orale (15)		Risque d'hémorragie Score HAS-BLED (16)			Score HAS-BLED et taux d'hémorragie par année avec anticoagulation orale (17)	
C	insuffisance cardiaque	1	0	0.8%	H	Hypertension >160 mm Hg	1	0	0.9%
H	Hypertension	1	1	2.0%	A	Insuffisance hépatique (cirrhose, bili 2x resp. transaminases 3 x LSN) insuffisance rénale (créatinine >200 µmol / l)	1	1	3.4%
A ₂	Âge > 75	2	2	3.7%	S	AVC	1	2	4.1%
D	Diabète	1	3	5.9%	B	Hémorragie	1	3	5.8%
S ₂	AVC, TIA	2	4	9.3%	L	INR fragile (p.ex. TTR <60%)	1	4	8.9%
V	Maladies vasculaires (MI, maladie artérielle périphérique, plaque aortique)	1	5	15.3%	E	Âge >65	1	5	9.1%
A	Âge 65 - 75	1	6	19.7%	D	Médicaments (AINS, TAH) alcool (> 8 boissons / semaine)	1	6-9	données insuffisantes
S	Femme	1	7	21.5%					
	Score maximum possible	9	8	22.4%		Score maximum possible	9		
			9	23.6%					

lie systémique, les NACO ont été au moins aussi efficaces que la warfarine avec un taux inférieur d'hémorragies. Il en va de même pour le sous-groupe des patients gériatriques (7). Seulement dans le groupe des personnes âgées de plus de 75 ans, le traitement avec 150 mg de dabigatran a montré plus d'hémorragies extracrâniennes (principalement gastro-intestinales). Chez ces patients, et particulièrement chez ceux à risque élevé d'hémorragies, la dose plus faible de 110 mg devrait être envisagée (13). Le risque des redoutées hémorragies intracrâniennes, qui sont responsables de la plupart des décès associés aux AVK, est cependant moins élevé pour toutes les doses des NACO. En mai 2014, la FDA a publié les résultats d'une vaste étude observationnelle, encore inédits, avec 134 000 patients Medicare et âgés > 65 ans, qui étaient traités en raison de leur fibrillation auriculaire non-valvulaire avec soit du dabigatran (150 mg ou 75 mg) ou de warfarine. Sous le traitement avec le dabigatran, se présentaient moins de strokes ischémiques, remarquablement moins de saignements intracrâniens et également moins de décès. Similaire à l'étude RE-LY, les patients traités avec le dabigatran ont présenté plus de saignements gastro-intestinaux. Le risque d'infarctus du myocarde était, cependant, contrairement aux analyses précédentes, similaire dans les deux groupes. Bien que ces données de registre contiennent toujours le risque de biais de sélection (peut-être des personnes atteintes de la maladie coronarienne connue ou des patients à risque polymorbides étaient traités de préférence avec des AVK), ils confirment essentiellement les résultats des études randomisées. Dans une grande méta-analyse publiée en 2013 (14), qui a inclus les données de tous les NACO approuvés pour la prévention d'AVC à l'échelle internationale, un meilleur profil bénéfice-risque s'est démontré par rapport aux AVK. La réduction des événements vasculaires cérébraux était de 19% (CI 0.73 - 0.91; p <0,0001) cela était principalement dû à la prévention de l'AVC hémorragique (RR 0.49, 0.38 - 0,64; p <0.0001). En outre, la mortalité était plus faible (RR 0.90, 0.85-0.95 ; p = 0.0003)

et le nombre d'hémorragies majeures, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'infarctus du myocarde étaient similaires aux AVK. Uniquement le taux de saignement gastro-intestinal était plus élevé pour les NACO (RR 1.25, 1.01-1.55; p = 0.04). Ces résultats correspondent également au sous-groupe des personnes âgées > 75 ans, qui représentaient 38% de tous les patients. Il est intéressant de remarquer que les NACO étaient aussi efficaces que la warfarine même en plus faible dose par rapport aux événements cérébrovasculaires (RR 1.03, 0.84 - 1.27; p = 0.74). Le taux de saignements était également réduit de 35% (0.43 - 1.00; p = 0.05), mais celui des AVC ischémiques était plus élevé (1.28, 1.02 - 1.60 ; p = 0.045). Cela peut offrir une option thérapeutique pour les patients âgés ou avec un risque accru de saignement. Cependant, la méta-analyse montre que précisément aussi les patients âgés peuvent profiter de la dose plus élevée concernant l'AVC ischémique. Dans chaque cas, une analyse individualisée bénéfice-risque est cruciale.

Prévention et thérapie des thromboembolies veineuses (TEV)

En Suisse, l'apixaban et le rivaroxaban sont approuvés pour la prophylaxie des événements thromboemboliques chez des patients qui ont subi une chirurgie électorale de remplacement de l'articulation de la hanche ou du genou. De plus, le rivaroxaban peut être prescrit pour la prévention des thromboses veineuses profondes récidivantes et pour le traitement des thromboses veineuses profondes persistantes ainsi que pour des embolies pulmonaires. Selon les résultats d'études publiés entrepris sur le traitement des thromboembolies veineuses, les deux substances ont montré une non-infériorité en ce qui concerne le nombre de récurrences et un risque de saignement plus faible par rapport aux AVK (1-4). Dans une analyse de sous-groupe des études EINSTEIN-DVT et PE, la non-infériorité du rivaroxaban par rapport aux AVK a pu être confirmée pour les 1573 patients «fragiles» (défini par l'âge > 75 ans, TFG <50 ml / min, poids <50 kg) participants. De plus, le

TAB. 3 Sélection des interactions médicamenteuses pertinentes, qui représentent une contre-indication ou nécessitent une adaptation posologique (surtout pour les patients >75 ans ou avec un poids <60 kg), adapté selon EHRA Practical Guide 2013 (24, 25)					
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Amplification de l'anti-coagulation orale (augmentation de l'ASC des NACO en %)	Utilisation concomitante avec des NACO pas recommandée	Kétoconazole (150%) Dronédarone (100%) inhibiteurs de la protéase du VIH (?*)	Kétoconazole (100%) Ritonavir	Kétoconazole (?*) Inhibiteurs de la protéase du VIH (?*)	Kétoconazole (160%) Ritonavir (153%) Dronédarone (?*)
(*) Daten fehlen	Attention! Eventuellement considérer une réduction de la dose des NACO	Quinidine (50%), Amiodarone (60%) Vérapamil (12-180%) Clarithromycine (20%)	Diltiazem (40%) Dronédarone (?*)	Dronédarone (85%) Quinidine (80%) Vérapamil (153%)	Quinidine (50%) Clarithromycine (54%) Cyclosporine (50%) Fluconazole syst. (42%)
Utilisation concomitante avec les NACO sans ajustement posologique		Diltiazem Digoxine	Amiodarone Digoxine (?*)	Amiodarone Digoxine	Digoxine Aminodarone Vérapamil/Diltiazem en cas de TFG normal
Atténuation de l'anti-coagulation orale (diminution de l'ASC des NACO en %)	Utilisation concomitante avec les NACO pas recommandée	Rifampicine (-66%) Millepertuis Phénobarbital Carbamazépine	Rifampicine (-54%) Millepertuis Phénobarbital Carbamazépine	Rifampicine (-35%) Millepertuis Phénobarbital Carbamazépine	Rifampicine (-50%) Millepertuis Phénobarbital Carbamazépine

*) Données manquantes

nombre de complications hémorragiques (RH 0.27, CI 0.13 – 0.54) était diminué de façon significative (18). De nombreux patients atteints de TEV présentent une maladie oncologique sous-jacente. Pour le rivaroxaban (18), le dabigatran (19) et l'edoxaban (20) des analyses de sous-groupe ont été réalisées post-hoc (597, 121 resp. 208 patients atteints d'un cancer actif), qui ont démontré une bonne utilité clinique par rapport aux AVK. Par contre, le petit nombre de ces données ne permet aucune conclusion fiable. En outre, l'efficacité et la sécurité des NACO par rapport aux HBPM, qui sont le traitement de choix pour les patients atteints de TEV et d'un cancer actif, doivent encore être déterminées. Par conséquent, l'utilisation des NACO ne peut actuellement pas encore être recommandée pour les patients oncologiques.

Les adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale

Pour tous les NACO, une adaptation posologique est recommandée en cas de fonction rénale réduite (Tab. 1). Même en cas d'une insuffisance rénale modérée, ils semblent être efficaces et sûrs avec une dose ajustée. A partir d'un TFG <50 ml / min, l'utilisation de l'apixaban a même pu montrer une réduction du risque de saignement significativement plus grande en comparaison aux AVK (21).

Cependant, selon les directives de l'ESC, un traitement avec des NOAC n'est pour le moment pas conseillé (IIIA) à partir d'un TFG <30 ml / min, suite au manque de données (9). Selon le Compendium, l'utilisation du rivaroxaban et l'apixaban serait possible avec l'adaptation posologique appropriée jusqu'à un TFG de 15 ml / min. Le dabigatran est principalement éliminé par excrétion rénale. En cas de l'insuffisance rénale modérément sévère, suite à une maladie aiguë ou à la polymédication, la clairance de la créatinine peut être rapidement diminuée. C'est la raison pour laquelle de nombreux spécialistes suisses de la coagulation s'abstiennent de l'utiliser du dabigatran à partir d'un TFG <40 ml / min.

Quand ne faut-il pas prescrire des NACO?

L'utilisation de NACO n'est pas approuvée pour la fibrillation valvulaire (c'est à dire, une sténose mitrale ou des valves prothétiques), des thrombus ventriculaires gauches ou des anévrismes de paroi du cœur. Après le remplacement de valve cardiaque méca-

nique, plus d'événements emboliques, plus d'hémorragies et plus de décès se sont produits avec un traitement au dabigatran (22). Une insuffisance mitrale, cependant, ne constitue pas une contre-indication.

Egalement, pour l'utilisation simultanée des NACO et de l'inhibition duale de l'agrégation des plaquettes (par exemple après la pose de stent due à un SCA) pour la prévention des AVC, les données sont insuffisantes. Bien que dans l'étude ARISTOTLE, les patients qui ont été bien contrôlés avec les AVK, ont également profité d'un passage à l'apixaban (7), il est à supposer que le bénéfice de passage aux NACO est le plus grand dans le groupe de patients mal contrôlés (23). Pour un patient bien contrôlé pendant des années avec des AVK (par exemple un TTR > 75%), ce traitement ne devrait probablement pas être abandonné. En cas de malcompliance, un changement de traitement n'est également pas recommandé car il élimine la possibilité de surveillance de l'INR et l'omission de comprimés individuels risque d'augmenter rapidement le risque d'embolie. Surtout avec des patients polymorbides ou peu coopératifs, des contrôles réguliers du taux de prothrombine garantissent également une détection précoce des complications et des comorbidités.

Aspects cliniquement pratiques

Les NACO doivent être pris à des heures fixes et de façon régulière pour atteindre leur plein potentiel. Le rivaroxaban devrait être pris durant un repas afin d'améliorer sa biodisponibilité. En cas d'intolérance au lactose, il ne devrait pas être prescrit. Lors de problèmes de déglutition ou de reflux, il est à noter que 5-10% des patients sous thérapie avec le dabigatran se plaignent de dyspepsie. De plus, les capsules ne peuvent être prises du plister qu'immédiatement avant utilisation. Moins la fonction rénale est bonne, et plus la polymédication est prononcée, plus étroitement la clairance de la créatinine doit être contrôlée. Chez les patients âgés ou avec une fonction rénale réduite, le contrôle est recommandé au moins tous les 3-6 mois, et des contrôles supplémentaires sont à effectuer en cas de changements difficiles de médicaments ou de maladies aiguës. Bien qu'il existe moins d'interactions médicamenteuses avec des NACO qu'avec les AVK, quelques exceptions importantes sont à respecter (Tab. 3).

Bien que la prise en charge périopératoire sans transition compliquée avec de l'héparine peut représenter un avantage des nouvelles substances pour les patients âgés, nous ne possédons pas encore une possibilité entièrement développée d'antagoniser dans les situations aiguës. Les tests de coagulation habituels (INR, TP) sont influencés par les NACO mais n'ont aucune importance quantitative. Analogue à la carte TP, un certificat de l'anticoagulation orale est recommandé. En raison de la suppression du contrôle INR, la dangerosité du médicament peut être sous-estimée.

(Article mis à jour et traduit de l'allemand)

Dr Beatrice Hirt Moch

Pr Jürg H. Beer

Médecin en chef et chef du Département de médecine interne

Hôpital cantonal de Baden, 5404 Baden

beatrice.hirtmoch@ksb.ch

+ Références

sur notre site internet : www.medinfo-verlag.ch

+ Conflit d'intérêts: Pr Beer est un consultant et reçoit des honoraires de conférencier ou de soutien de la part de: AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Pfi zer, Inc., Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo et Sanofi

Message à retenir

- ◆ Les nouveaux anticoagulants oraux sont selon les nouvelles directives non seulement égaux (IA) aux AVK, mais sont également recommandés en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire comme thérapie préférée (IIa)
- ◆ Selon les analyses de sous-groupe et des méta-analyses, l'utilisation des NACO semble, pour le groupe des patients âgés et fragiles, être au moins aussi efficace et sûre que les AVK en respectant des précautions et une posologie adaptée
- ◆ Si un patient est bien contrôlé avec des AVK (TTR >75%) il n'y a pas de raison impérieuse, selon les données actuelles, de changer de traitement. C'est différent pour un traitement initial
- ◆ Des précautions particulières s'imposent en cas de compliance difficile, de risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'une clairance de la créatinine <40 ml / min et d'inhibition d'agrégation plaquettaire simultanée
- ◆ Pour les patients atteints de cancer, il y a peu de données
- ◆ Malgré la suppression des contrôles INR, une surveillance médicale régulière de la fonction rénale et de la médication concomitante reste importante

Références:

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 363:2499-510, 2010
2. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 366:1287-97, 2012
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 369:799-808, 2013
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 368:709-18, 2013
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 361:1139-51, 2009
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 365:883-91, 2011
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 365:981-92, 2011
8. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Jr., et al: Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44:1676-81, 2013
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 33:2719-47, 2012
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of internal medicine* 147:1561-4, 1987
11. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al: Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 40:1410-6, 2009
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 369:2093-104, 2013
13. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 123:2363-72, 2011
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2013
15. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al: Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342:d124, 2011
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138:1093-100, 2010
17. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al: Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology* 57:173-80, 2011
18. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis journal* 11:21, 2013
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 361:2342-52, 2009
20. Raskob GE, Buller HR: Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in Cancer Patients. *Blood ASH Annual Meeting Abstract:Abstract 211*, 2013
21. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* 33:2821-30, 2012
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 369:1206-14, 2013
23. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975-83, 2010
24. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal* 34:2094-106, 2013
25. Flaker GC: Apixaban is efficacious and safe in patients with atrial fibrillation using concomitant amiodarone: an analysis from the aristotle trial *J Am Coll Cardiol* 61:10 S, 2013