

# LES NACO POUR LES NULS ...QUI SONT PARFOIS CONDUITS A EN GERER LES RISQUES

---

3 AVRIL 2013 Adélaïde Robert-Géraudel

**Adélaïde Robert-Géraudel** Journaliste scientifique et médicale

**Paris, France** - Trois nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont sur le marché (rivaroxaban Xarelto®, dabigatran Pradaxa®, apixaban Eliquis®), un dans les tuyaux (edoxaban, Lixiana®), pour trois indications : ce sont douze à quinze schémas différents vis-à-vis desquels il va falloir se familiariser, sans compter la gestion des risques associés.

Car des risques sous NACO il y en a, même s'il faut les relativiser en « gardant à l'esprit que les AVK sont la première cause iatrogène d'hospitalisation et qu'ils augmentent le risque d'AVC hémorragique », rappelait le **Pr Ariel Cohen** (Hôpital Saint-Antoine, Paris) lors d'une session consacrée à ces nouveaux médicaments au congrès **TUC 2013** (Thrombose-Urgence-Coronaire), joliment baptisée « Les NACO pour les nuls » [1].

”

*[Il faut garder] à l'esprit que les AVK sont la première cause iatrogène d'hospitalisation et qu'ils augmentent le risque d'AVC hémorragique - Pr Ariel Cohen (Paris)*

Les risques des NACO sont également d'ordre hémorragiques, majorés en cas de co-prescription avec l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les antiplaquettaires, en cas d'interaction médicamenteuse ou d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Et l'absence d'antidote ne simplifie pas la prise en charge en cas d'hémorragie... Le point sur les aspects qui fâchent.

## **Attention aux interactions**

Les NACO entrent en interaction avec différents médicaments, en particulier les inhibiteurs ou inducteurs puissants d'enzymes intervenant dans l'absorption, la sécrétion ou le métabolisme du médicament comme ceux de la P-glycoprotéine (P-gp) ou du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). Ces interactions ont pour effet soit de majorer le risque hémorragique (c'est

le cas des inhibiteurs de la P-gp) soit d'entraîner une perte d'efficacité (c'est le cas des inducteurs de la P-gp).

Certaines contre-indications ou interactions sont propres au dabigatran (cf. RCP) : amiodarone, vérapamil, ciclosporine et tacrolimus.

Cependant, de l'avis du **Pr Patrick Mismetti** (CHU de Saint-Etienne), une précaution est d'usage en 2013 en attendant de plus amples données, c'est de considérer valable pour tous les contre-indications valables pour un.

Une précaution qu'il résume en : « un pour tous, tous pour un ».

Attention donc :

Chez les patients atteints du VIH : contre-indication absolue avec les anti-protéases.

Chez les patients greffés (et pour le dabigatran...) : contre-indication absolue avec la ciclosporine, le tacrolimus.

Chez les patients infectés par des champignons : contre-indication absolue avec les azolés.

Chez les patients infectés par des staphylocoques : à éviter avec la rifampicine.

Chez les patients atteints d'arythmies cardiaques ou cérébrales : surveillance étroite avec la quinidine et l'amiodarone ; surveillance étroite et ajustement posologique avec le vérapamil ; à éviter avec la carbamazépine.

Attention également au cumul des facteurs de risque. Le Pr Mismetti note en effet que les données concernant les interactions proviennent le plus souvent de volontaires sains. Chaque facteur est en outre évalué de manière isolée. Or, en pratique clinique, la dose de NACO délivrée n'est pas unique mais répétée, à des concentrations plus élevées, chez des sujets plus âgés et pouvant présenter des dysfonctions rénales ou hépatiques, dans un contexte de polymédication.

“

*L'amiodarone seule n'est pas une contre-indication, mais si je co-prescris un NACO avec de l'amiodarone chez un patient ayant une clairance de la créatinine à 40 ml/min, je passe le dabigatran à 110 mg, même si le patient a moins de 80 ans et pas de vérapamil — Pr Patrick Mismetti (Saint-Etienne)*

« En cumulant des effets non significatifs, ils peuvent devenir significatifs. Par exemple, l'amiodarone seule n'est pas une contre-indication, mais si je co-prescris un NACO avec de l'amiodarone chez un patient ayant une clairance de la créatinine à 40 ml/min, je passe le dabigatran à 110 mg,

même si le patient a moins de 80 ans et pas de vérapamil... », illustre le Pr Mismetti.

### **Pas d'INR pour les NACO mais le TT et l'activité anti-Xa sont utiles**

Dans le cas des NACO, un contrôle biologique de l'hémostase n'est pas utile pour l'adaptation thérapeutique. « *Le contrôle de la fonction rénale est préférable* », a rappelé le **Pr Pierre Sié (CHU Toulouse)**.

Pour autant, « il peut être nécessaire d'interpréter un bilan d'hémostase chez un patient recevant un NACO, parfois à l'insu du prescripteur ». C'est le cas par exemple face à un accident thromboembolique, en cas d'hémorragie active, spontanée ou traumatique, en cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé, en cas de surdosage (accidentel, volontaire ou criminel) et lorsque le relais vers un autre anticoagulant est envisagé. Or les NACO interfèrent avec la plupart des tests de coagulation usuels. Ainsi, l'INR n'est pas valable pour les NACO. « La conversion accroît les différences suivant les réactifs ainsi que la zone thérapeutique », a souligné le Pr Sié.

Certains tests peuvent cependant être utiles dans certaines situations. Ainsi, le temps de thrombine (TT) est extrêmement sensible au dabigatran : une valeur normale permet d'exclure la présence de dabigatran dans le plasma.

De même, les tests anti-Xa calibrés pour la mesure des héparines sont très sensibles aux anti-Xa oraux et une valeur inférieure à 0,1 UI/ml permet d'exclure la présence de rivaroxaban dans le plasma car les valeurs usuelles d'une activité anti-Xa sont très supérieures pour les NACO comparés à l'héparine ou aux HBPM..

Lorsqu'il s'agit de déterminer si un accident thrombo-embolique est lié à un échec du traitement ou à un défaut d'observance, le Pr Sié suggère donc de mesurer le temps de thrombine pour la dabigatran et l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban.

« *Les tests de coagulation usuels ne sont pas assez sensibles pour détecter une concentration résiduelle de médicament à distance de la prise* », a précisé le Pr Sié. « *En outre, ils peuvent être prolongés par un trouble de la coagulation d'autre origine* ».

### **Quels tests en cas d'hémorragie active ou d'acte invasif urgent ?**

Dans des situations à risque (hémorragies, actes invasifs urgents,...), l'identification et la mesure de la concentration du médicament sont possibles mais... non remboursées.

Une chromatographie liquide haute performance (HPLC) et une

spectrographie de masse peuvent être réalisées dans les centres ayant un laboratoire de toxicologie d'urgence. Elles permettent d'identifier le NACO circulant.

La mesure enzymatique (par anti-IIa et anti-Xa) est également possible dans n'importe quel laboratoire spécialisé d'hémostase, mais, en l'absence de référencement : « quand un laboratoire le fait, il le fait gracieusement », précise le Pr Sié.

En cas d'hémorragie active, une fois l'anticoagulant identifié (à l'aide du temps de thrombine et de l'activité anti-Xa), si l'on connaît le délai après la première prise et la mesure de la concentration on peut déterminer s'il s'agit d'un surdosage (un temps de Quick prolongé est également indicatif d'un surdosage). La mesure de la cinétique permet ensuite de décider de la prise en charge.

En cas d'acte invasif urgent, un seuil de sécurité inférieur à 30 ng/ml a été proposé pour le rivaroxaban et le dabigatran. « C'est le niveau zéro de l'EBM, mais les données de **RELY** vont dans ce sens », a commenté le Pr Sié.

Il n'y a pas de données équivalentes pour l'apixaban, a aussi précisé le spécialiste.

Si la mesure de la concentration n'est pas disponible, une « formule dégradée » peut être utile : un rapport temps de céphaline avec activateur/temps de Quick inférieur ou égal à 1,2 indique (sans garantie absolue, cela dépend du réactif utilisé, et des taux de facteurs de coagulation du patient) un taux de NACO proche du seuil de sécurité, a indiqué le Pr Sié.

Pour le Pr Sié, la cinétique des concentrations est également informative dans la mesure où elle permet de savoir si cela vaut la peine de repousser l'intervention.

### **Un site clé à diffuser aux régulateurs : [eurekapro.fr](http://eurekapro.fr)**

Quant à la procédure à suivre en cas d'intervention invasive ou chirurgicale urgente sous NACO, ou en cas d'hémorragie, les données sont encore insuffisantes pour émettre des recommandations.

Un **point d'information délivré en avril 2012** par l'**Afssaps** laissait d'ailleurs ces deux aspects dans le flou. Dans le premier cas, le flou était explicite, le document précisant que « l'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel (était) mal définie ».

Pour aider un peu mieux les praticiens, le **Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire** (GIHP) a émis des propositions. Le document est

téléchargeable en ligne sur le site du GIHP : [eurekapro.fr](http://eurekapro.fr).

Ces propositions suggèrent de noter l'âge, le poids, le nom du médicament, la dose, le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière prise et l'indication, de mesurer la créatininémie pour calculer la clairance selon la formule de Cockcroft et de doser le temps de thrombine modifié (dabigatran) ou l'activité anti-Xa (rivaroxaban), de contacter le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer et enfin d'interrompre le traitement.

En cas de traitement par dabigatran, la procédure varie suivant la concentration retrouvée.

1. Si elle est supérieure à 400 ng/ml le risque hémorragique est majeur, une dialyse peut être discutée.
2. Entre 200 et 400 ng/ml, soit il est possible d'attendre 12h-24h et redoser, soit ce n'est pas possible et dans ce cas il faut retarder le plus possible l'intervention, discuter d'une dialyse ou opérer et, si le saignement est inacceptable, antagoniser.
3. Entre 30 ng/ml et 200 ng/ml, attendre 12h avant de redoser et si ce n'est pas possible, opérer et antagoniser si nécessaire.
4. Enfin, en dessous de 30 ng/ml, opérer.

En cas de traitement par rivaroxaban, les mêmes conseils sont valables, pour les mêmes concentrations, à ceci près que la dialyse n'est pas envisagée (puisque l'élimination du rivaroxaban est moins « rénale » que ne l'est celle du dabigatran).

Quant au cas du patient avec saignement majeur, l'Afssaps « proposait », en l'absence d'antidote, d'arrêter le traitement par anticoagulant oral (!...), d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé et de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran.

Le GIHP propose quant à lui de recourir au FEIBA 30-60 UI/kg ou CCP 60 UI/kg en cas d'hémorragie dans un organe critique, et sinon (hémorragie grave dans un organe non critique), de privilégier un geste hémostatique. Si celui-ci n'est pas réalisable et que la concentration est supérieure au seuil de 30 ng/ml (ou si le temps de céphaline avec activateur est supérieur à 1,2 ou le temps de Quick inférieur à 80%), de discuter d'une antagonisation.

***Le Pr Cohen, lui, recommande de « bien réfléchir à l'indication », et en***

**particulier de « bien peser sa décision en cas de switch ».  
« Si un patient est bien équilibré sous AVK, laissez-le tranquille »,  
conseille-t-il.**

”

*Si un patient est bien équilibré sous AVK, laissez-le tranquille - Pr Cohen  
« Aujourd'hui, on peut jouer avec les NACO chez des patients qui sont  
dans les clous mais n'allons pas jouer avec eux sur des terrains  
glissants, en ajustant avec des doses qui ne sont pas dans l'AMM.  
Mieux vaut revenir à la maison avec des AVK : on ne fera peut-être  
pas mieux, mais on fera dans du connu », estime de son côté le Pr  
Mismetti.*

Le Pr Pierre Sié a déclaré avoir des liens d'intérêt avec : Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Lilly, LFB, Octapharma, mais aucun concernant le sujet p (les tests biologiques).

Le Pr Patrick Mismetti n'a pas précisé ses liens d'intérêt.

Les Prs Patrick Mismetti, et Pierre Sié sont tous trois membres du Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP).

## **Référence**

1. Mismetti P : Interférences médicamenteuses. Sié P : Tests biologiques. Albaladejo P : Saignements et chirurgie urgente. Les NACO's pour les nuls - TUC 2013. Paris, 22 mars 2013.