

TRAITEMENT PAR LE RIVAROXABAN**Recommandations du groupe d'experts
« Rivaroxaban and anesthesiology »****Édition révisée 2012**

*La version la plus actuelle des recommandations est disponible sur le site web www.sgar-ssar.ch

Version élaborée par le groupe d'experts « Rivaroxaban and anesthesiology »
Pr D.R. Spahn, Pr A. Borgeat, Pr C. Kern, Pr P. Ravussin, Pr W. Korte

Sommaire

1. Posologie du rivaroxaban dans les indications homologuées et ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale
 - 1.1. En cas d'oubli d'une dose
2. Pharmacocinétique
 - 2.1. Comparaison pharmacologique entre rivaroxaban, HBPM et AVK
 - 2.2. Surdosage/intoxication
3. Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs périmerveux profonds
 - 3.1. Rivaroxaban 10 mg
 - 3.2. Rivaroxaban 15/20 mg
 - 3.3. Blocs nerveux périphériques
4. Dosage du rivaroxaban
5. Influence sur les tests de coagulation
6. Initier le traitement par rivaroxaban
7. Passage d'autres anticoagulants au rivaroxaban
 - 7.1. Passage d'AVK au rivaroxaban
 - 7.2. Passage d'une anticoagulation parentérale au rivaroxaban
 - 7.3. Passage du rivaroxaban à des antagonistes de la vitamine K (AVK)
8. Prise en charge des patients sous rivaroxaban avant des interventions invasives et des interventions chirurgicales
 - 8.1. Chirurgie orthopédique élective majeure chez les patients sous anticoagulation à long terme avec 15/20 mg de rivaroxaban
9. Interactions
10. Contre-indications
11. Prise en charge d'une hémorragie en cours lors de suspicion de prise de rivaroxaban
 - 11.1. Clarification
 - 11.2. Analyses de laboratoire
 - 11.3. Évaluation des risques additionnels
 - 11.4. Mise en place des mesures courantes à l'hôpital en cas d'hémorragies
 - 11.5. Hémorragie diffuse persistante sans source apparente
 - 11.6. Antidote
12. Références

Traitement par le rivaroxaban

Recommandations pour l'anesthésiologie*

Spahn D.R., Borgeat A., Ravussin P., Kern C., Korte W. :
Groupe d'experts « Rivaroxaban and anesthesiology »

Édition révisée 2012

Au terme de trois ans d'expérience avec le rivaroxaban pour la prévention des thromboses, cet anticoagulant oral est désormais également homologué pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), ainsi que dans la prévention secondaire à long terme de la TVP et de l'embolie pulmonaire (EP). La prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients présentant des fibrillations auriculaires non valvulaires est aussi homologuée. Dans ce cas, les doses utilisées, soit 20 mg, sont deux fois plus élevées que celles administrées en prévention de la thrombose consécutive à une chirurgie orthopédique majeure. Ceci soulève de nouvelles questions pour l'anesthésie et la médecine d'urgence. Ces recommandations totalement révisées tiennent compte de ce nouveau dosage.

Ces recommandations répondent aux questions, à savoir dans quelle mesure le précédent schéma éprouvé du riva-

roxaban doit être adapté en cas d'anesthésie rachidienne et épidurale avec les doses plus élevées. Par ailleurs, elles précisent comment évaluer les concentrations de rivaroxaban et comment le rivaroxaban influence les analyses globales de la coagulation. Les mesures à prendre en cas d'hémorragie aiguë sous rivaroxaban sont par ailleurs proposées.

Les recommandations s'appuient sur les expériences menées chez plus de 130 000 patients orthopédiques en Suisse dans le contexte de la prophylaxie antithrombotique, sur les études de phase III (RECORD1-4, EINSTEIN DVT/EXT, ROCKET AF et ATLAS ACS-TIMI 51) [1-7] réalisées chez plus de 30 000 patients traités avec du rivaroxaban, sur l'information professionnelle du rivaroxaban; ainsi que sur des publications du groupe de travail suisse RivaMoS dans le domaine de la surveillance des paramètres de coagulation [8].

Pr D.R. Spahn et Pr A. Borgeat
Présidents du groupe d'experts
« Rivaroxaban and anesthesiology »

*La version la plus récente des recommandations figure sur le site www.sgar-ssar.ch sous « Informations pour les anesthésistes/ Informations concernant des médicaments ».

Le groupe d'experts « Rivaroxaban and anaesthesiology » est soutenu par le laboratoire Bayer (Suisse) SA. Les contenus de ces recommandations se basent uniquement sur les opinions des membres du groupe de travail.

1. Posologie du rivaroxaban dans les indications homologuées et adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

l'oubli de la dose, et reprendre le traitement habituel dès le lendemain. Ne jamais prendre plus d'un comprimé par jour.

Tableau 1

		Prévention des thromboses	Prévention de l'AVC	Thérapie de la TVP	
		Après interventions orthopédiques	Chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire	Phase aiguë 21 jours	Traitement à long terme
Prise		1 x par jour	1 x par jour	2 x par jour	1 x par jour
Clairance de la créatinine (ClCr)	✓ ≥ 50 mL/min	10 mg	20 mg	15 mg	20 mg
	✓ 30-49 mL/min	10 mg	15 mg	15 mg	15 mg ^a
	≈ 15-29 mL/min	10 mg ^b	15 mg ^b	15 mg ^b	15 mg ^b
	✗ < 15 mL/min	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	
À noter		Prise indépendante des repas	Prise avec un repas	Prise avec un repas	
		Pas d'administr. préop, première dose > 6-10 h après la suture de la plaie			

^aSur la base de l'information professionnelle allemande de Xarelto® 20 mg [10] et l'analyse de modèles PC.

^bÀ utiliser avec prudence signifie : Informer le patient sur les risques, évaluation des risques par le médecin, antécédents de complications hémorragiques, contrôles réguliers pour dépister une anémie et une insuffisance rénale.

NDLR : Voir l'actualisation de ce tableau dans la note de la rédaction située à la fin de ces recommandations.

Pas d'adaptation posologique en cas de :

Âge (> 18 ans), poids, sexe, hépatopathie sans coagulopathie. Le comprimé peut être écrasé ou placé dans la boîte des comprimés hebdomadaires. Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne des comprimés dissous ou une administration par une sonde d'alimentation.

Prise 2 x par jour (15 mg) : le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il y pense et la dose suivante le même jour comme d'habitude. S'il n'y pense pas avant le soir, il doit prendre la dose quotidienne (2 x 15 mg). Ne jamais prendre plus de 2 x 15 mg par jour.

1.1 En cas d'oubli d'une dose [9]

Prise 1x par jour (10, 15 et 20 mg) : le patient doit prendre la dose quotidienne immédiatement après avoir remarqué

2. Pharmacocinétique [9-11]

La pharmacocinétique du rivaroxaban est similaire à celle des héparines de bas poids moléculaire [12] (énoxaparine

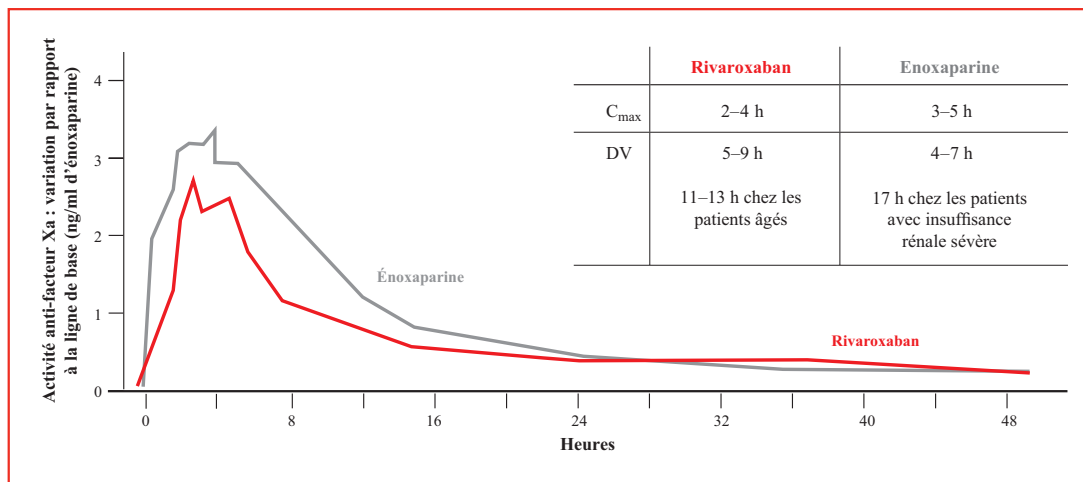


Illustration 1 [13]

Tableau 2

	Rivaroxaban	Enoxaparine	Marcoumar®	Sintrom®
Biodisponibilité	10 mg : 80-100 % ^a 20 mg : > 80 % avec un repas	sc env. 100 %	100 %	60 %
Concentration plasmatique avec effet plafond ?	Oui, des doses > 60 mg n'augmentent plus la concentration de manière significative	Non, des concentrations très élevées sont possibles	Non, des concentrations très élevées sont possibles	Non, des concentrations très élevées sont possibles
C _{max}	2-4 h	3-5 h		
Anticoagulation : début d'action	Au bout de 30 min	Au bout de 30 min	72-96 h Action complète au bout de 7 jours	72-96 h
Demi-vie	5-9 h 11-13 h à > 75 ans	4-7 h	90-160 h	8-11 h
Influence de la fonction rénale sur la concentration de l'anticoagulant	Modérée : seuls 33 % sont éliminés par voie rénale, DV 11-13 h chez les patients avec IR grave	Élevée : principalement éliminée par voie rénale, DV 17 h chez les patients avec IR grave	Faible : principalement éliminé par voie hépatique	Faible : principalement éliminé par voie hépatique
Délai ^b après l'arrêt du traitement lorsque l'hémostase n'est plus que peu influencée par l'anticoagulant	10 mg après > 18 h [27] 20 mg après > 24 h [28] Peu de différence entre les patients	À titre prophylactique : > 6 h À titre thérapeutique : > 8 h	INR 2,5 > 60-88 h. Grande différence entre les patients	INR 2,5 > 48-72 h. Grande différence entre les patients
Facteurs inhérents aux patients susceptibles de retarder ce moment	Fonction rénale Fonction hépatique	Fonction rénale	Hauteur de la dose d'entretien, alimentation, médication concomitante, fonction hépatique	Hauteur de la dose d'entretien, alimentation, médication concomitante, fonction hépatique

^aLa biodisponibilité est indépendante de la valeur du pH gastrique ou de la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons.

^bDélai est uniquement une indication approximative et dépend de facteurs spécifiques liés au patient.

– cf. illustration 1, tableau 2), c'est-à-dire que la concentration plasmatique augmente et diminue rapidement et que l'effet intervient vite et atteint son pic au bout de 2-4 h [13].

Le rivaroxaban a une biodisponibilité élevée (80-100 %) et un mécanisme d'élimination double (foie 66 %, rein 33 % de la forme active).

2.1 Comparaison pharmacologique entre rivaroxaban, HBPM [12] et AVK

2.2. Surdosage/intoxication

- Charbon actif lors d'une prise < 3 h, déterminer le taux plasmatique de rivaroxaban à l'aide d'un test anti-Xa, surveiller jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit de nouveau basse, < 100 ng/ml.

- **Important** : à des doses supérieures à 50 mg [11], l'absorption se dégrade progressivement, ce qui limite la gravité de l'intoxication.

3. Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs péricrâniens profonds

3.1 Rivaroxaban 10 mg

La mise en place et le retrait d'un cathéter sont associés au même risque hémorragique. Si le patient est traité par rivaroxaban, il faut donc respecter dans les deux situations les mêmes intervalles de temps.

Les données relatives à l'anesthésie régionale avec Xarelto® 10 mg recueillies dans les 4 études RECORD réalisées selon ce schéma, sont disponibles et confirment la sécurité relative de ce schéma [16].

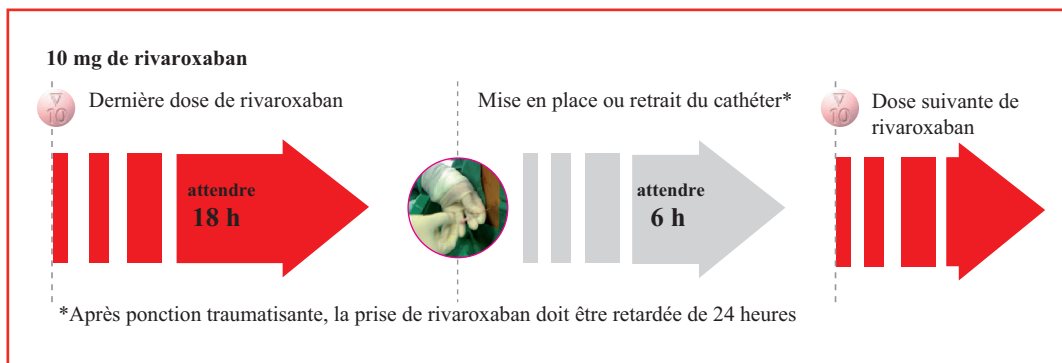


Illustration 2a : Rivaroxaban 10 mg, intervalle de temps pour l'anesthésie rachidienne et péridurale

3.2 Rivaroxaban 15/20 mg

Aucune donnée relative à l'anesthésie régionale chez les patients traités par des doses plus élevées de rivaroxaban (15 mg, 20 mg) n'est disponible de l'étude EINSTEIN DVT [5] ou de l'étude ROCKET AF [6]. Chez les 7 111 patients ayant reçu du rivaroxaban dans le cadre de l'étude ROCKET AF, aucun hématome péridural n'a été observé (sauf 1 cas dans le bras warfarine, 7 125 patients).

Un schéma adapté similaire à celui utilisé dans la prise en charge péri-opératoire (cf. illustration 4) est recommandé. Après un délai d'attente d'au moins 6 heures, le traitement anticoagulant peut être poursuivi après une ponction sèche.

3.3 Blocs nerveux périphériques

Sauf en présence de blocs périnerveux profonds (compartiment psoas, sciatique Labat, etc.), aucune mesure particulière n'est nécessaire.

4. Dosage du rivaroxaban [8, 9, 24, 26]

Il n'est pas nécessaire de surveiller quotidiennement la concentration plasmatique de rivaroxaban pour contrôler l'efficacité [1-7].

La concentration plasmatique de rivaroxaban peut être mesurée avec la plus grande précision à l'aide d'un test anti-Xa chromogène (test comparable à celui utilisé pour les HBPM) [17, 18]. Des tests avec des solutions d'étalonnage spécifiques au rivaroxaban sont disponibles dans le commerce [19-21]. La concentration plasmatique est exprimée en ng/ml ou en µg/l.

La concentration plasmatique varie fortement en fonction du moment de la prise du comprimé (cf. illustration 1).

Une valeur théorique ne peut pas être indiquée pour la concentration plasmatique. Les valeurs moyennes chez les patients en FA (20 mg) se situent (mean) à :

Concentration maximale (2-4 h) = 249 ng/ml (184-343 ng/ml, percentiles 5/95)

Concentration minimale (20-28 h) = 43,6 ng/ml (12,2-137 ng/ml, percentiles 5/95) [22, 23]

Le dosage des concentrations plasmatiques pourrait s'avérer utile dans les situations suivantes :

- **Hémorragie aiguë** ; modification de Quick/INR et/ou TCA ; aucune information de la part du patient ou de son entourage sur un traitement éventuel par ACO n'est disponible. Dans ce cas, un résultat positif du test spécifique anti-Xa serait la preuve que le patient a pris du rivaroxaban ou un autre inhibiteur direct du facteur Xa



Illustration 2b : Rivaroxaban 15/20 mg

(de préférence, utiliser un test [19] ne réagissant pas aux héparines), cf. chapitre 11.

- **Avant une intervention pratiquée en urgence.** Si la prise de rivaroxaban remonte à < 9 h (cf. *tableau 3 et 5*) ou si le rivaroxaban est détecté dans le plasma à l'aide du test anti-Xa (cf. chapitre 4), toutes les personnes concernées doivent être préparées à une complication hémorragique potentielle à condition que l'intervention soit pratiquée immédiatement (PCC, autres préparations de facteurs de coagulation). Des mesures préventives ne sont cependant pas recommandées.
- **Suspicion d'intoxication.** Doser la concentration plasmatique et surveiller le patient jusqu'à la baisse du taux (< 50 ng/ml). Si le patient présente une hémorragie significative dans cette situation, cf. chapitre 11.

5. Influence sur les tests de coagulation [8, 24-26]

Cave :

- Les valeurs de l'INR ne sont pas des marqueurs caractéristiques de l'effet du rivaroxaban. Ils ne concernent que les AVK.
- Le Quick (TP) spécifique au patient peut être déterminé sans qu'il soit influencé fortement par le rivaroxaban 16-24 h après la dernière prise de rivaroxaban.
- Des taux de Quick/INR ou de TCA normaux ne signifient pas que le patient n'a pas pris du rivaroxaban. → Seuls les tests anti-Xa sont assez sensibles.

Influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation en fonction du moment de la prise du comprimé [8, 18, 25, 26] :

L'anticoagulation à long terme par le rivaroxaban peut réduire le taux de D-dimère d'un patient. Le résultat du test lui-même n'est pas influencé par le rivaroxaban dans le plasma.

Le rivaroxaban prolonge le « dilute Russell's Viper Venom Time », ce qui peut se solder par un résultat faussement positif du test du lupus anticoagulant [27].

Tableau 3

Prise de 15/20 mg de rivaroxaban	Conc. maximale 0-8 h	Conc. minimale 16-24 h
Quick (%)	↘	Faible influence ^s
INR (laboratoire)	↑	Faible influence ^s
INR (CoaguChek [®])	↑	Faible influence ^s
TCA	↗	Faible influence
Facteurs de coagulation (II, V, VII, FVIII, IX, X, XI)	↘	Faible influence
Test anti-Xa (pour les héparines)	↔	↗
ROTEM (CT intem/extem)	↗	Faible influence
ROTEM (MCF, CFT intem, Alpha)	Faible influence	Aucune influence
D-dimère, fibrinogène, FXIII, TT	Aucune influence	Aucune influence

6. Initier le traitement par rivaroxaban [9]

Commencer le traitement avec la dose recommandée selon l'indication, cf. *tableau 1*.

Les points suivants doivent être éclaircis :

- Existe-t-il une contre-indication ?
- Déterminer la clairance de la créatinine (pour les doses 15/20 mg) → éventuellement ajuster la dose.
- Antécédents d'hémorragie.
- Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé, doser le taux initial d'hémoglobine.

7. Passage d'autres anticoagulants au rivaroxaban

7.1 Passage d'AVK au rivaroxaban [9]

Avant le passage à un autre traitement, le patient doit être examiné comme décrit sous 6. (contre-indication, insuffisance rénale).

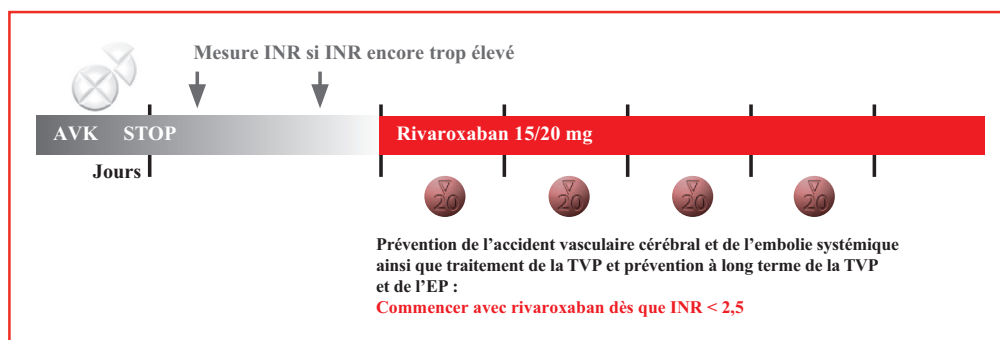


Illustration 3a : Passage des patients sous anticoagulants oraux (AVK) au rivaroxaban

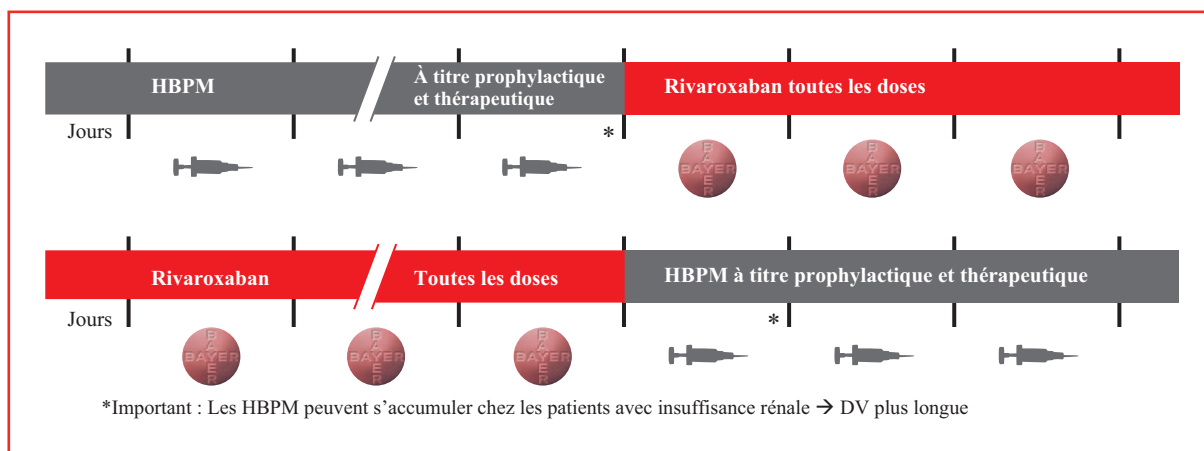


Illustration 3b

Attention : Si le patient présente un risque hémorragique majoré (même transitoire), il faut retarder l'administration de rivaroxaban jusqu'à ce que l'INR soit inférieur à 2,0.

Héparines non fractionnées (liquémine i.v.) : Prendre la première dose de rivaroxaban dans les 4 h après l'arrêt de la perfusion i.v.

7.2 Passage d'une anticoagulation parentérale au rivaroxaban et vice versa [9]

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : Ces anticoagulants montrent une pharmacocinétique très similaire et peuvent donc être substitués 1:1, c'est-à-dire à la place de la dose suivante d'HBPM, donner du rivaroxaban [28]. Des données relatives au passage de fondaparinux au rivaroxaban ne sont pas disponibles. Le fondaparinux a une demi-vie nettement plus longue que les HBPM (13-21 h).

7.3 Passage de rivaroxaban à des antagonistes de la vitamine K (AVK)

Avant la prise du comprimé suivant de rivaroxaban (soit env. 24 h après la dernière prise), l'INR peut être déterminé sans influence notable par le rivaroxaban. Adaptation de la dose d'AVK comme d'habitude. À la place du relais avec le rivaroxaban, il est possible d'administrer une HBPM. À ce jour, peu d'expériences sont disponibles avec le traitement relais par le rivaroxaban [14, 40].

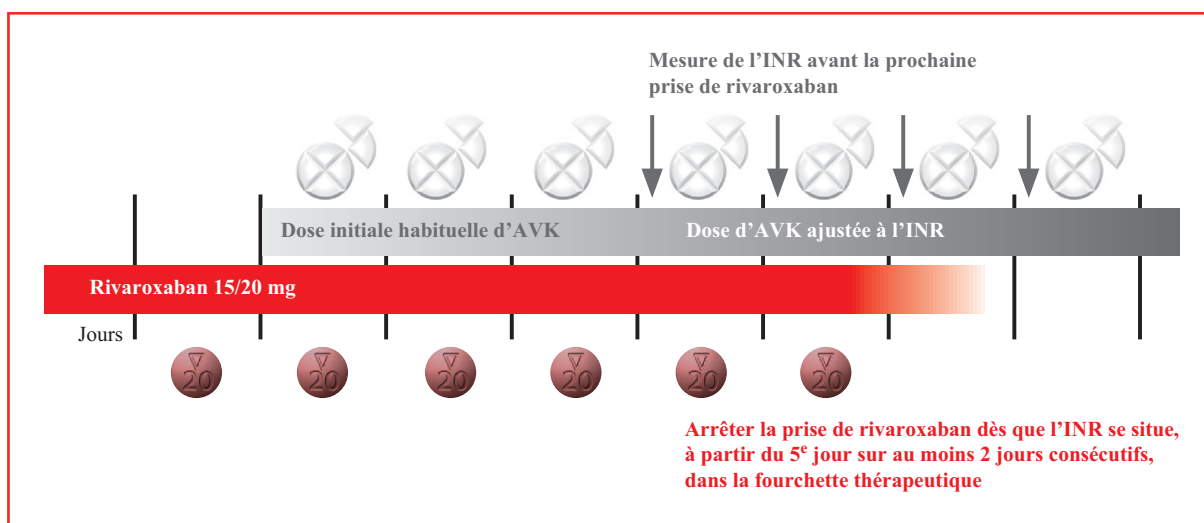


Illustration 3c

8. Prise en charge des patients sous rivaroxaban avant des interventions invasives et des interventions chirurgicales [9]

Une intervention invasive ou une chirurgie devrait être pratiquée au plus tôt 24 h après la dernière prise de rivaroxaban.

Recommandation : Le patient ne prend pas la dose la veille de l'intervention. Le jour de l'intervention, il ne prend pas de rivaroxaban, utiliser le cas échéant le traitement habituel de prévention des thromboses habituelle de l'hôpital chez les patients chirurgicaux. Le lendemain de l'intervention, le patient reprend son comprimé de rivaroxaban selon le schéma habituel. Une interruption de 2 jours du traitement anticoagulant n'a pas augmenté la survenue d'accidents ischémiques dans l'étude Rocket AF.

8.1 Chirurgie orthopédique élective majeure chez les patients sous anticoagulation à long terme avec 15/20 mg de rivaroxaban

Recommandation : Chez les patients nécessitant une dose de 15/20 mg de rivaroxaban (fibrillation auriculaire, traitement ou prévention à long terme des thromboses) et qui nécessitent une intervention orthopédique majeure, envisager une dose de 10 mg de rivaroxaban pour les 2 premiers jours postopératoires et ne passer à la dose de 15/20 mg qu'à partir du 3^e jour postopératoire. À la place de 10 mg postopératoires de rivaroxaban, poursuivre avec l'anticoagulation parentérale jusqu'au 3^e jour après l'intervention. Il faut toujours évaluer le risque d'une hémorragie ou d'une thrombose/d'un accident vasculaire cérébral.

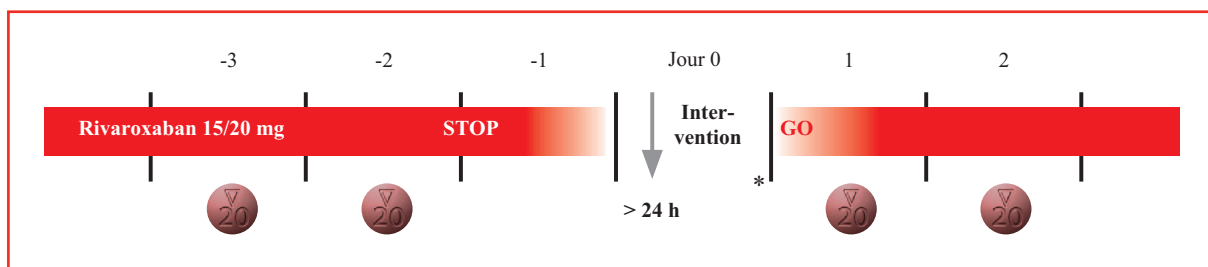


Illustration 4

*Ev. prévention TEV parentérale selon les directives hospitalières en vigueur

Grâce à la demi-vie courte et l'action rapide du rivaroxaban, un traitement relais avec une HBPM n'est pas nécessaire.

Exceptions : Avant des interventions chirurgicales associées à un risque hémorragique élevé et un contrôle difficile ou des conséquences dramatiques (cerveau, moelle épinière, yeux, ...), envisager l'arrêt du rivaroxaban 2 jours avant l'intervention. Chez ces patients, évaluer le risque individuel d'un événement thromboembolique ou d'une hémorragie.

Chez les patients présentant un risque de TEV élevé, traitement relais avec de l'héparine i.v. ou du rivaroxaban 10 mg lors d'une interruption de plus de 2 jours. Après l'intervention, poursuivre l'anticoagulation orale le plus rapidement possible.

En cas de chirurgie mineure ou d'interventions dentaires (détartrage, traitement de racines), il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement anticoagulant.

9. Interactions [9, 30]

Le rivaroxaban n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP450 ou des protéines P-gp. Le rivaroxaban n'a donc aucune influence sur la concentration plasmatique d'autres médicaments. Le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp et de CYP3A4 [29]. Seules les substances à la fois puissantes inhibitrices et inductrices du CYP3A4 et des protéines de transport P-gp, ont un impact cliniquement significatif sur la concentration plasmatique du rivaroxaban [30].

Interactions de rivaroxaban avec d'autres médicaments [9, 29, 30] :

Association avec des antiagrégants plaquettaire

- L'association avec l'AAS (≤ 100 mg) a été autorisée dans les études de phase III. Elle augmente le risque hémorragique à un niveau comparable à celui de l'association d'AAS et d'un AVK ou une HBPM [31]. Les patients traités avec cette association devraient faire l'objet

Tableau 4

Médicaments	Association avec le rivaroxaban	Concentration plasmatique du rivaroxaban	Commentaire
Acétaminophène, cyclosporine, nifédipine, félodipine, midazolam, triazolam, quinidine, fluconazole, dexaméthasone, érythromycine	✓	↔	Association possible sans limitation
Simvastatine, atorvastatine	✓	↔	Association possible sans limitation
Vérapamil, amiodarone, digoxine	✓	↔	Association possible sans limitation
Antacides, oméprazole, antagonistes du récepteur H2, ranitidine	✓	↔	Association possible sans limitation
AAS (≤100 mg), clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Naproxène, AINS	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clarithromycine, télichromycine	≈	↗	*Prudence chez les patients avec insuffisance rénale
Rifampicine, phénobarbital et substances apparentées, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis	✗	↓	Avec 10 mg de rivaroxaban dans la TEV p OS autorisé
Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2,6 fois
Inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir, indinavir, atazanavir, e. a.	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2,5 fois
Double antiagrégation plaquettaire (AAS & clopidogrel, AAS & prasugrel, AAS & ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg ≥ risque hémorragique significativement majoré (comme sous AVK ou HBPM)

*Information aux patients sur les risques et évaluation des risques, surveillance étroite d'éventuelles hémorragies (GI), contrôle des taux sanguins (par rapport au taux initial avant l'anticoagulation)

d'une surveillance étroite pour détecter les signes d'une perte de sang.

- L'association avec le clopidogrel (75 mg) a été autorisée dans les études de phase III. Le clopidogrel n'influence pas la concentration plasmatique du rivaroxaban. Dans une étude d'interactions, un allongement significatif du temps de saignement (le double) a été constaté chez 30-45 % des patients traités par une dose de charge de 300 mg de clopidogrel suivie d'une dose d'entretien de 75 mg. Le risque d'hémorragie augmente/a augmenté dans une même mesure que lors de l'association de clopidogrel et d'un AVK ou d'une HBPM. Les patients traités avec cette association devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes d'un saignement actif.
- L'association de rivaroxaban et d'AAS et de clopidogrel (trithérapie) n'a pas été autorisée dans les études TEV de phase III [1-6]. La trithérapie a été évaluée dans l'étude ATLAS ACS TIMI 46 [32] (doses quotidiennes compri-

ses entre 5 et 20 mg de rivaroxaban) et dans l'étude TIMI 517 (doses comprises entre 5 et 10 mg par jour). Par rapport à l'association avec l'AAS seul, le risque hémorragique augmente significativement et s'accroît avec des doses plus élevées de rivaroxaban, augmentation comparable à celle sous l'association avec un AVK. La dose de 2,5 mg 2 x par jour utilisée dans la trithérapie destinée à la prévention secondaire après SCA réduit significativement le risque d'IM, d'AVC ou de décès [7] ; aucune augmentation de l'incidence des hémorragies fatales par rapport à l'AAS et au clopidogrel seul, mais un taux plus élevé d'hémorragies majeures (0,6 vs 1,8 %) a été constaté.

- L'administration simultanée de rivaroxaban à des doses quotidiennes supérieures à 10 mg et d'AAS et de clopidogrel n'est pas recommandée, le cas échéant il faut évaluer soigneusement le risque hémorragique par rapport au risque de thrombose (démarche identique à celle avec les AVK).

- Des expériences *in vitro* ne sont disponibles que pour le ticagrelor [33, 34]. Des expériences avec le prasugrel ne sont pas encore publiées. Une association avec le rivaroxaban doit être évitée.

10. Contre-indications [9]*

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Grossesse et allaitement
- Hémorragie évolutive cliniquement significative
- Hépatopathie grave et insuffisance hépatique sévère associée à un risque hémorragique significativement majoré (coagulopathie)
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse
- Maladie gastro-intestinale ulcéreuse
- Endocardite aiguë d'origine bactérienne

Le rivaroxaban ne devrait pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, étant donné que sa sécurité et son efficacité n'ont pas encore été étudiées chez ces patients.

11. Prise en charge d'une hémorragie évolutive lorsqu'un traitement par rivaroxaban est suspecté [9]

11.1. Clarification

À quel moment le patient a-t-il pris quelle dose de rivaroxaban ?

Influence de la dose et du moment de la prise du comprimé sur l'hémostase d'un patient :

Tableau 5

Moment de la prise du comprimé	Influence du rivaroxaban sur l'hémostase [25]		
	10 mg 1 x par jour	20 mg 1 x par jour	15 mg 2 x par jour
0-8 h	Modérée	Élevée	Élevée
9-15 h	Faible	Modérée	Modérée
16-24 h	Minime	Faible	Faible
> 24 h	Minime	Minime	Minime

11.2. Analyses de laboratoire [8]

Quick/INR, TCA.

Prise de rivaroxaban suspectée : demander un test anti-Xa chromogène (cf. chapitre 4).

***NDLR** : Voir l'actualisation des contre-indications dans la note de la rédaction située à la fin de ces recommandations.

Cave : Taux normal de Quick/INR ou TCA n'exclut pas la prise de rivaroxaban.

11.3. Évaluation des risques additionnels

- Le patient est-il traité par des antiagrégants plaquettaires, AINS, puissants inhibiteurs du CYP3A4 ?
- Le patient présente-t-il une tendance hémorragique inhérente ?

11.4. Mise en place des mesures courantes à l'hôpital en cas d'hémorragies

- Appliquer les mesures usuelles et des algorithmes thérapeutiques (chirurgie, substitution volémique, etc.) pour l'hémostase d'une hémorragie évolutive.
- Envisager l'utilisation d'acide tranexamique (bol initial de 10-15 mg/kg, puis 1-5 mg/kg/h) ou de concentrés de plaquettes, si le patient prend des antiagrégants plaquettaires.

11.5. Hémorragie diffuse persistante sans source apparente

Recommandation : Procéder comme pour les hémorragies sous HBPM ou AVK. Envisager l'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation, p. ex. administration de préparations CCP [9] (20-25 UI/kg de poids corporel), en particulier en présence d'une concentration de rivaroxaban dans le sang du patient.

L'effet de CCP sur les tests de coagulation chez les patients traités par le rivaroxaban (2 x 20 mg par jour, double dose standard) a été décrit récemment [35]. Une dose très élevée de CCP a normalisé aussi bien le TP que le potentiel endogène de thrombine. Il reste cependant à démontrer si les CCP permettent de stopper efficacement une hémorragie cliniquement évolutive sous rivaroxaban.

En cas d'urgence, l'Information professionnelle [9] recommande comme alternative l'administration de FEIBA ou de FVIIa pour arrêter l'hémorragie. Cependant l'effet de FEIBA ou de FVIIa n'a fait l'objet que d'expérimentations animales à ce jour [36, 37].

Non recommandé : L'administration de FFP, de vitamine K, de protamine ou de desmopressine n'influence ni la concentration plasmatique ni l'efficacité du rivaroxaban [9]. Le rivaroxaban ne peut pas être éliminé par hémodialyse [9].

11.6 Antidote

Aucun antidote spécifique n'est disponible actuellement. Grâce à la courte demie-vie du rivaroxaban, l'effet anti-coagulant diminue à peu près aussi rapidement que sous

HBPM. C'est-à-dire qu'après 16-24 h, seule une faible influence sur l'hémostase est à craindre.

En comparaison : Chez les patients sous traitement par AVK, l'administration de Konakion® par voie i.v. (vitamine K) permet de normaliser l'INR en l'espace de 8-12 h [38], ce qui correspond à l'intervalle de temps durant lequel l'effet du rivaroxaban s'estompe après l'arrêt du traitement [25].

Lors de l'administration orale de Konakion®, la normalisation de l'INR dure > 24 h [39].

Abréviations

AAS	=	Acide acétylsalicylique
CICr	=	Clairance de la créatinine
DAP	=	Double antiagrégation plaquettaire
HBPM	=	Héparine de bas poids moléculaire
ACO	=	Anticoagulation orale
CCP	=	Concentrés du complexe de prothrombine
TVP	=	Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs
FA	=	Fibrillation auriculaire
AVK	=	Antagoniste de la vitamine K (Marcoumar®, Sintrom®)
TEV	=	Thromboembolie veineuse

12. Références

1. Eriksson BI, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip Arthroplasty. *NEJM* 2008; (26): 2765–75.
2. Kakkar AK, et al. Extended duration rivaroxaban versus shortterm enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; online June 25th.
3. Lassen MR, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *NEJM* 2008; (26): 2776–86.
4. Turpie AGG, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4) : a randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1673–80.
5. The EINSTEIN investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *NEJM* 2011; 363; 26: 2499–510.
6. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 883–91.
7. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012 Jan 5; 366(1): 9–19. Epub 2011 Nov 13.
8. Asmis LM, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.06.031.
9. Information professionnelle Xarelto®, Suisse, mise à jour mars 2012.
10. Xarelto® 20 mg, Information professionnelle, Bayer Vital, Allemagne.
11. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2757–65.
12. Information professionnelle énoxaparine. Compendium Suisse des Médicaments®, 2008.
13. Kubitzka D, et al. Effect of enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1). Abstract P1704.
14. Bayer HealthCare AG. Rivaroxaban FDA Advisory Committee Briefing Document. 2011. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4418b1-01-FDA.pdf> (see CP 003, Phase I clinical trail 10849).
15. Moore KT, et al. Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011, DOI:10.1097/FJC.0b013e1822f6c2b.
16. Rosencher N, et al. Safety of Rivaroxaban with neuraxial anaesthesia for total hip or knee replacement surgery, 2011, Abstract P17-12 at the 55th GTH Kongress in Wiesbaden, Germany.
17. Barrett YC, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti Xa assay is preferable to prothrombin time assays. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263–1271.
18. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815–25.
19. Hyphen BioMed, 95000-NEUVILLE-SUR-OISE (FRANCE): Biophen DiXaI: chromogenic assay, without interference of heparins.
20. Technoclone 1230 Vienna, AUSTRIA: TECHNOCROM® anti-Xa and TECHNOVIEW Rivaroxaban calibrator Set & Controls.
21. Diagnostica Stago, 92600 Asnières sur Seine, France: STA(R)-Liquid Anti Xa and STA(R)- Rivaroxaban Calibrator & Control.
22. Bayer HealthCare AG. Rivaroxaban FDA Advisory Committee Briefing Document. 2011. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4418b1-01-FDA.pdf> (Table 3-1 aus Modul 2.5, page 21 of 83).
23. Mueck W, et al. Rivaroxaban, Population Pharmacokinetic Analysis in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (10): 675–686.
24. Samama MM, Contant G, Perzborn E, et al. Measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls – results of the prothrombin time and the antifactor Xa chromogenic assay field trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl S2): P-TH-206.
25. Mani H, et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo coagulation assays based on administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 156-64.

-
26. Samama MM, Amiral J, Guinet C, et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1078–9.
27. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, et al. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011; 105: doi:10.1160/TH10-08-0511.
28. Mills R, et al. Initiation of Rivaroxaban following low molecular weight heparin for prophylaxis of venous thromboembolism: the Safe, Simple Transition study, ISTH 2011, Kyoto. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl S2): P-TH-285.
29. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of Rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; doi: 10.1124/jpet.111.180240.
30. Nutescu E, et al. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 326–43.
31. Davidson BL, Lensing AWA, Brenner B, et al. Anticoagulation and bleeding: the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, or other platelet aggregation inhibitors. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl S2): P-TH-280.
32. Mega JL, et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
33. Perzborn E, Harwardt M, Heitmeier S, Laux V. The effect of the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban on tissue factor mediated in vitro platelet aggregation is enhanced by a P2Y12 receptor blocker. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl S2): P-MO-051.
34. Perzborn E, Harwardt M, Heitmeier S, Laux V. Effects of rivaroxaban on thrombin generation is modified by a P2Y12 receptor blocker. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl): 905.
35. Eerenberg ES, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate/Clinical Perspective: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.
36. Tinel H, Huetter J, Perzborn E. Recombinant Factor VIIa partially reverses the anticoagulant effect of high-dose rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): Abstract P-W-652.
37. Perzborn E, Tinel H. FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007/2008; 36: A40.
38. Lubetsky A, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (Vit K) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2469–73.
39. Dentali F, et al. Treatment of coumadin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*; 2006; 4: 1853–63.
40. Majluf Cruz A, Moreno-Hernandez M, Garcia-Chavez J, et al. Bridging with rivaroxaban in patients with chronic use of vitamin K antagonists. *Eur Heart J* 2011; 32 (Abstract Supplement): 414.
41. Harder S. Renal Profiles of Anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2011 May 24. [Epub ahead of print] <http://jcp.sagepub.com/content/early/2011/05/24/0091270011409231>.
42. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 703–712.

Note de la rédaction pour les lecteurs français

Les contre-indications et l'adaptation posologique dans le traitement de la MTEV ont été modifiées suite à l'obtention de la nouvelle AMM européenne dans le traitement de l'EP.

En effet, depuis novembre 2012, la nouvelle indication du rivaroxaban (Xarelto®) dans le traitement de la MTEV est : « *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte* ».

Ce changement d'indication dans le traitement de la MTEV a été accompagné de modifications du RCP.

Chez les patients dont la CICr est inférieure à 50 mL/min, l'adaptation posologique dans la phase à long terme du traitement de la MTEV n'est plus systématique : « *Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique* »

Le tableau 1, page 43, n'est donc pas à jour.

De **nouvelles contre-indications** ont été ajoutées. Les contre-indications sont maintenant :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- **Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur**, telle qu'un ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales.
- **Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant**, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, apixaban, dabigatran, etc.) SAUF en cas de relais par Xarelto® ou inversement (voir rubrique 4.2) ou SAUF en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du REP).
- Grossesse et allaitement.

De ce fait, la rubrique contre-indications en page 50 n'est pas à jour.

Nous signalons par ailleurs au lecteur qu'une version mise à jour de ces recommandations a été publiée sur le site de la Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation : <http://www.sgar-ssar.ch>