

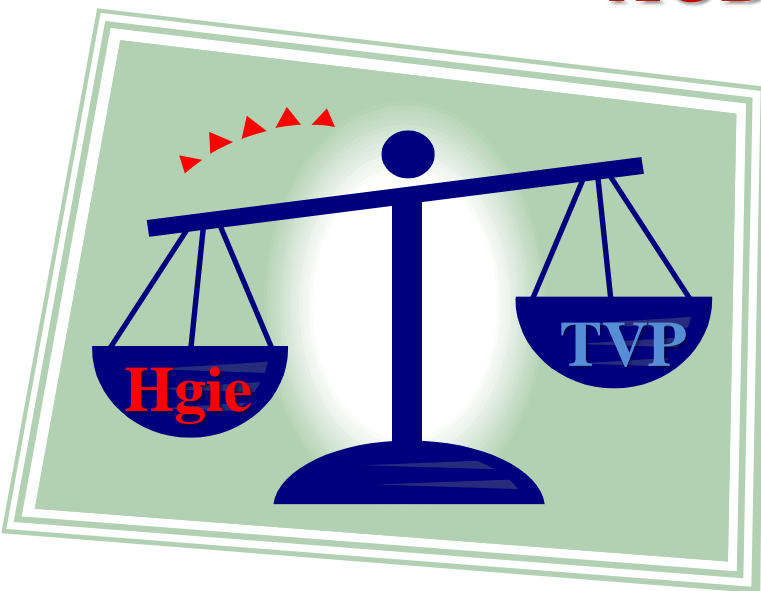


**22^{ème} Congrès –SAARSIU
15&16 et 17 Décembre 2022
Hôtel Mercure -Alger**

AOD ou AVK: Une nuance importante

S. BOUDERRA

**Service De Réanimation
EHS Cherchell - Tipaza**



Introduction(1)

Les anticoagulants :

- ❖ La prescription des anticoagulants oraux est fréquente, et s'accroît avec le vieillissement de la population.
- ❖ Leurs indications sont multiples, ils visent à traiter ou prévenir les accidents thromboemboliques artériels ou veineux liés à certaines pathologies.
- ❖ Médicaments indispensables et incontournables
- ❖ Autorisés dans le traitement et la prévention d'accidents thromboemboliques
- ❖ Efficacité largement démontrée
- ❖ Mais...

Ils associés à un risque hémorragique élevé

Prévention indispensable du risque iatrogénique

Introduction (2)

- De nouvelles molécules ont fait leur apparition en 2008 et sont appelées AOD pour Anticoagulants Oraux Directs.
- Ces nouveaux traitements représentent un tournant dans l'arsenal thérapeutique disponible, et leurs indications se diversifient au fil des études publiées.
- Ils tendent à se rapprocher de l'anticoagulant idéal, mais présentent encore des imperfections, et leur utilisation n'est pas dénuée de risques.
- Les anticoagulants oraux directs (AOD) constituent une avancée significative dans le traitement de la **fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire** et de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).
- Outre leur gestion simplifiée par l'absence de monitoring biologique et d'adaptation posologique, ils permettent une réduction des hémorragies les plus graves et en particulier des hémorragies intracrâniennes, par rapport aux anti-vitamines K.
- Les données cliniques confirment ces avantages.

Définition

- La coagulation correspond à la transformation d'une substance liquide en substance plus ou moins solide.
- Au niveau sanguin, elle se déroule en plusieurs stades aboutissant à la formation d'un **caillot sanguin**,
- susceptible de perturber le bon fonctionnement du système cardiovasculaire.
- Un anticoagulant permet de ralentir une coagulation excessive.
- Il s'agit d'un médicament utilisé sous contrôle médical étroit permettant de fluidifier le sang et d'empêcher la formation de ces caillots.

Classification des anticoagulants

Anticoagulants injectables	Anticoagulants oraux
<p>HNF les injectables par voie veineuse ou S/C (par perfusion) : l'Héparine©.</p>	<p>AVK Les anti vitamine K</p>
<p>HBPM les injectables en sous-cutané</p>	<p>AOD ou NACO les nouveaux anticoagulants oraux (AOD = anticoagulants oraux directs ou NACO = nouveaux anticoagulants oraux)</p>
<p>Anti- agrégants plaquettaires</p>	

Anticoagulants naturels

De nombreux aliments, plantes, épices ou substances naturelles ont une action fluidifiante naturelle.

- l'**ail**, du **poivre**, de la **cannelle**, de la **menthe** et de la **réglisse**.
- Les omégas 3 issus des poissons gras ont aussi cette action anticoagulante (huile de foie de morue, **saumon**, maquereaux, sardines...),
- la **vitamine E**, contenue dans les graines oléagineuses (amande, **graines de lin**, tournesol, noisettes, pignons ...).
- Côté fruits et légumes, les baies, câpres, oignons rouges, extraits de pépins de raisin ainsi que tous les choux ont un effet fluidifiant naturel, tout comme le thé vert.

Avantages des AOD

Les AOD offrent plusieurs avantages théoriques :

- Dose fixe, grâce à une biodisponibilité stable et une très large fenêtre thérapeutique ;
- Pas de nécessité d'un monitoring régulier ;
- Pas d'interaction alimentaire ;
- Réduction drastique des interactions médicamenteuses ;
- Profil efficacité-sécurité équivalent aux AVK dans les principales indications.

Intérêt de la question

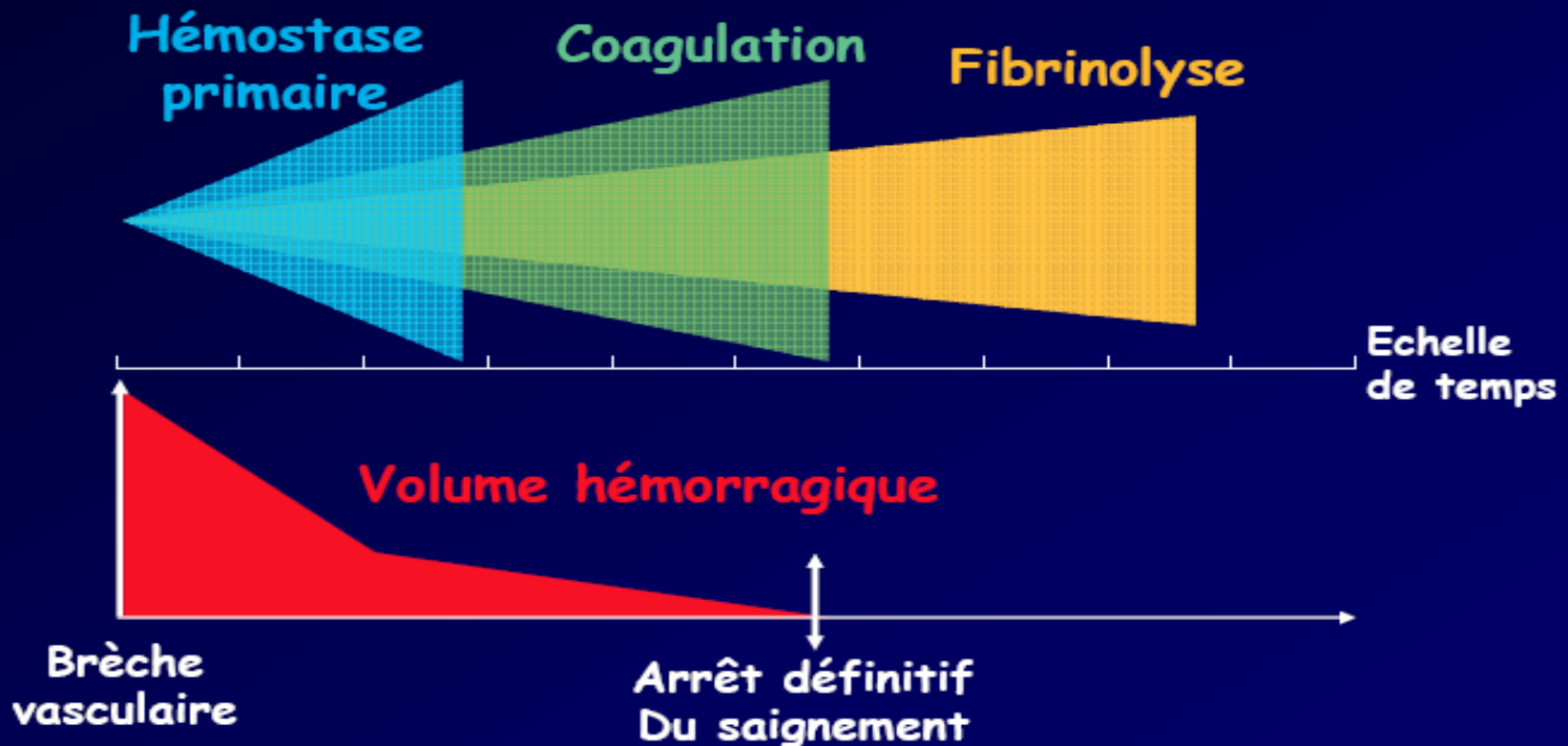
- L'objectif principal de ce travail est d'établir un profil de prescription des anticoagulants oraux, en confrontant les AVK et les AOD.
- Choix des molécules, voies d'administration,
- Surveillance du traitement
- Gestion du risque hémorragique lors de la chirurgie dans le cadre d'urgence.

Physiologie de l'hémostase

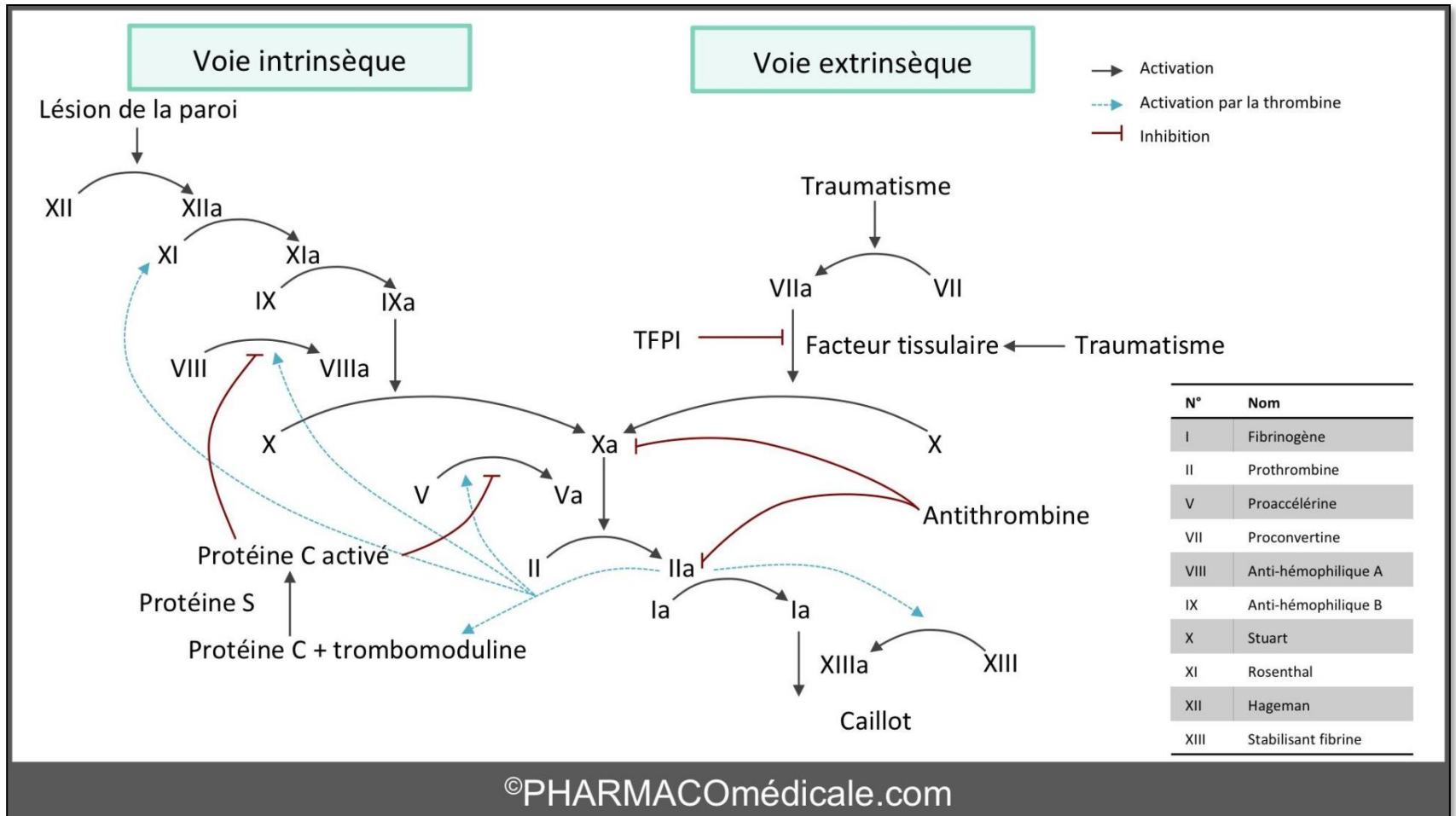
La coagulation sanguine

Mécanisme de défense de l'organisme en réponse à une brèche vasculaire ayant pour objectif d'arrêter l'hémorragie.

Il y'a donc une lésion tissulaire : l'hémostase constituerait donc l'un des processus mis en jeu par l'inflammation (nouveau concept)



Cascade de coagulation

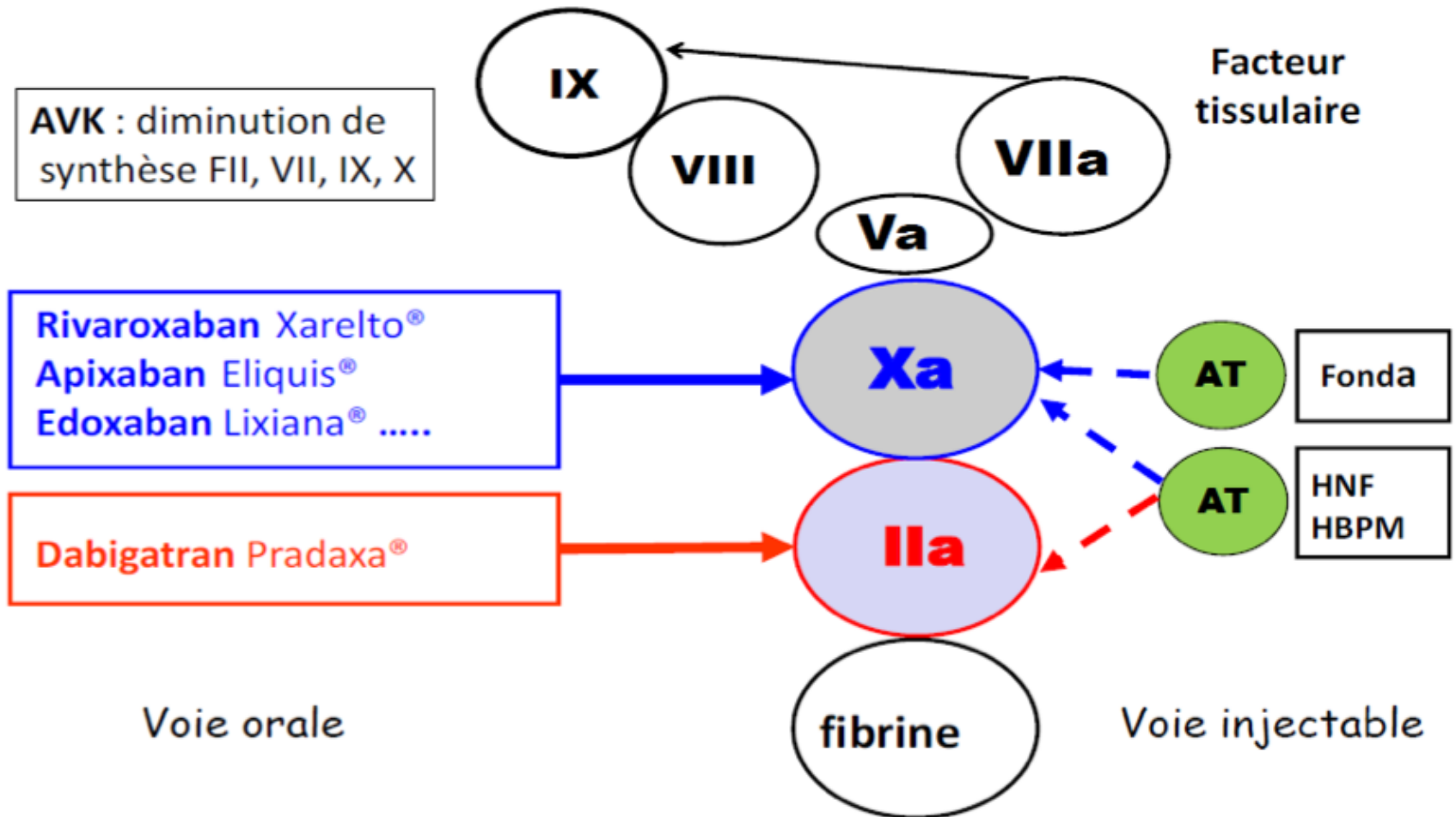


Rappel physiopathologique

- La genèse d'un thrombus peut provenir de **3 stimuli différents**, associés ou non, connus depuis le siècle dernier sous le nom de **triade de Virchow**.
- Cette triade associe :
 - une **lésion de l'endothélium vasculaire**,
 - une **stase sanguine**
 - et un état d'**hypercoagulabilité**.

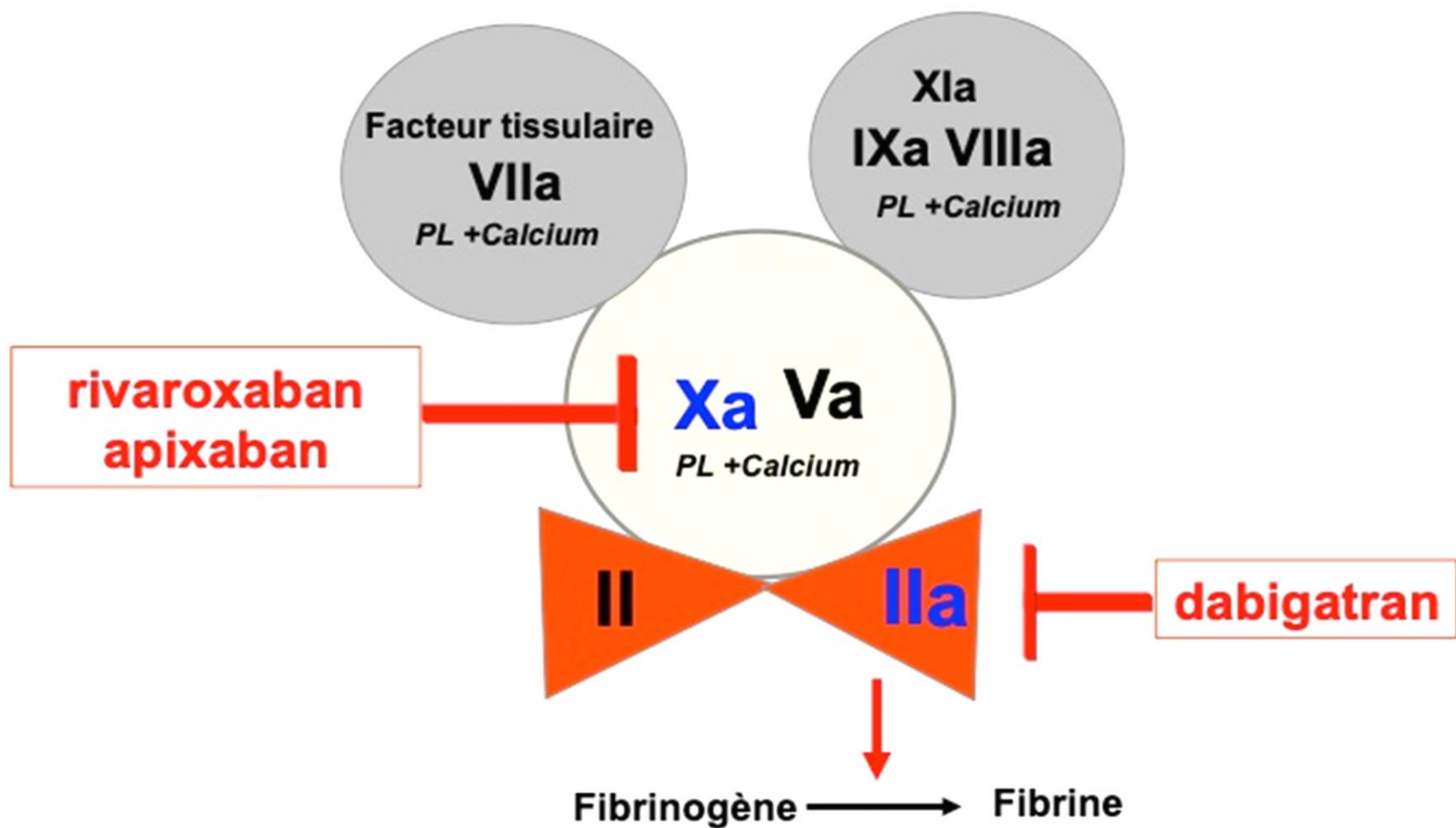


Physiologie/mode d'action



D'après Recommandation des antithrombotiques COMEDIMS APHP 2016

Les AOD et leurs cibles dans la coagulation



Mode d'action

➤ **les inhibiteurs directs de la thrombine (IIa)**

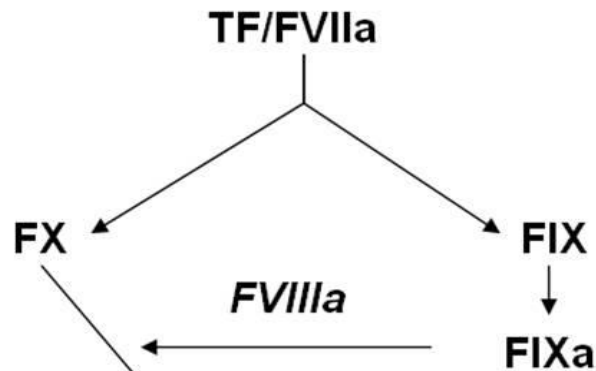
("-*gatan*") avec un seul représentant :

le dabigatran

➤ **les inhibiteurs directs du facteur Xa ("-*xaban*")** avec à l'heure actuelle:

- **le rivaroxaban** ,
- **l'apixaban** (l'edoxaban n'étant pas disponible en Algérie).

Anticoagulants oraux directs



Anti-Xa directs
 - rivaroxaban (Xarelto®)

*Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
 Prévention des AVC, FA
 Traitement TVP et EP*

- apixaban (Eliquis®)
*Prophylaxie ETEV en chirurgie orthopédique
 Prévention des AVC dans la FA*



Anti-IIa directs
 - dabigatran (Pradaxa®)
*Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
 Prévention des AVC, FA*



Fibrinogène → Fibrine

Mécanisme d'action des AOD

AOD	Mécanisme d'action	AOD	Origine	Posologie
Anticoagulants oraux directs	Inhibition de la thrombine	Dabigatran (Pradaxa®)	Synthétique	110 – 150 mg x 2 / jour
	Inhibition du facteur Xa	Rivaroxaban (Xarelto®)	Synthétique	15–20 mg x 1 / jour
		Apixaban (Eliquis®)	Synthétique	2,5–5 mg x 2 / jour

Indication des anticoagulants

Visuals Credit: Rioka Hayama

CORE
IM

Antithrombotic
Therapy

Antiplatelets

Anticoagulants

Which Antithrombotic R_x Works for What?

High-Velocity Diseases States Affecting
Arteries

Cerebrovascular Disease

Coronary Artery Disease

Peripheral Arterial Disease (PAD)

R_x Antiplatelets

Aspirin
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor

Low-Velocity Diseases States Affecting
Vein + Left Atrium

R_x Anticoagulants

Pulmonary Embolism (PE)

Atrial fibrillation

Deep Vein Thrombosis (DVT)

* This is a rule of thumb. There's overlap between antiplatelets and anticoagulants and nuances need to be considered.

Anticoagulant idéal

- Prise orale
- Dose fixe journalière
- Action immédiate
- Large fenêtre thérapeutique
- Réduction des interactions alimentaires
- Pas de suivi biologique en routine recommandé

Indication des AC : prévention primaire

Prévention de METV

- **Facteurs transitoires** (situations à risque)
 - Chirurgie,
 - Traumatologie,
 - Obstétrique,
 - Immobilisation (Réanimation)..
- **Facteurs permanents** (liés au sujet)
 - Âge,
 - Thrombophilies,
 - Cancers,
 - Maladies inflammatoires
 - Médicaments,
 - Maladies cardio-vasculaires,
 - Compressions veineuses..

Indication des AC :Prévention secondaire

➤ **Après accidents neurologiques :**

AIT, AVC ischémique

➤ **Après accidents cardiaques:**

- Troubles du rythme : ACFA, Flutter, tachysystolie,
- SCA
- Angioplasties avec et sans stent
- Bio prothèses valvulaires,
- Prothèses valvulaires mécaniques
- AOMI
- TVP, EP
- Autres: SAPL...

Prévention secondaire

- Fibrillation Atriale : 1^{ère} indication des d'anticoagulants
- Augmentation avec l'âge ++
70% des patients en FA >75 ans
- Risque d'AVC multiplié par 5.
 - Un AVC sur 5 est secondaire à une FA
 - Le traitement AVK réduit le risque de 2/3
 - Calcul des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLEED
- Maladie Thrombo- Embolique Veineuse (MTEV)

SCORE CHA2DS2 - VASc

Facteurs de risque thromboembolique	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire IDM, atteinte vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9
Score > 2 -> AC; Score = 1 -> AC ou AAP; Score = 0 -> Pas de tt ou AAP	

Nouveaux Anticoagulants Oraux Directs (NACO ou AOD)

- Depuis 2012, de **nouveaux médicaments** sont utilisés dans la maladie thromboembolique et ont désormais une place importante dans la prise en charge de cette pathologie.
- **Il s'agit des anticoagulants oraux directs (AOD):**
 - **Rivaroxaban (Xarelto®)**
 - **Dabigatran (Pradaxa®)**
 - **Apixaban (Eliquis®)**

Règles de prescription des AOD

Avant instauration d'un traitement par AOD, vérifier :

- Indication respectée
- Absence de contre-indication
- Absence d'interaction médicamenteuse
- fonction rénale (clairance créatinine Cockcroft) et bilan hépatique
- Évaluation du risque hémorragique

AOD : Seuil

- Si le dosage spécifique de l'AOD n'est pas disponible, on se base sur les tests usuels.
- Le seuil retenu:
 - ❖ un TCA $\leq 1,2$ et
 - ❖ un TP $\geq 70 - 80\%$, avec la même stratégie de prise en charge.

Contre indication

Si contre-indication au traitement anticoagulant:

- saignement actif,
- coagulopathie,
- thrombopénie...
 - > **Contention élastique ou mieux compression pneumatique intermittente**


AOD

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

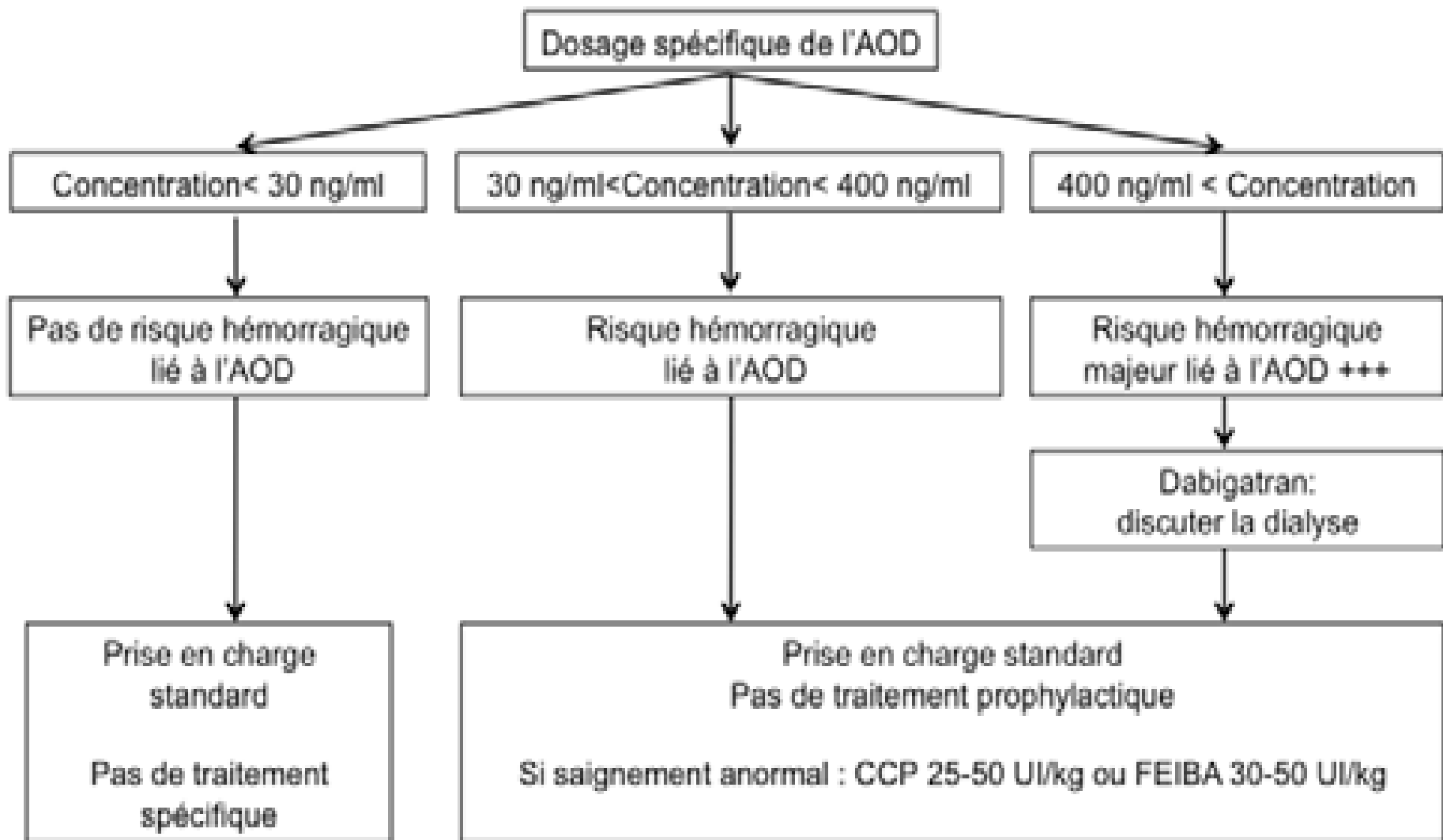
Les modalités de la surveillance biologique des AOD

- Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la **clairance de la créatinine** ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent :
 - évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique;
 - doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 ml/mn, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 ml/mn, évaluer la fonction rénale.
- Les tests d'hémostase de routine (TP, TCA, INR) sont d'interprétation très délicate avec les AOD, en particulier en ce qui concerne l'apixaban. Ils ne peuvent pas être utilisés en routine quotidienne pour définir l'activité anticoagulante des AOD.

Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous AOD ?

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Prise en charge d'un patient traité par AOD pour une chirurgie urgente à risque hémorragique



Prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

Hémorragie

Obtenir : Heure de dernière prise d'AOD, dose et nombre de prises, clairance de la créatinine

Dosage spécifique de l'AOD

Hémorragie dans un organe critique
(intra-cérébrale, intra-oculaire)

FEIBA 30-50 UI/kg
ou CCP 50 UI/kg

Hémorragie grave selon la définition
HAS 2008
(hors cas précédent)

[AOD] < 30 ng/ml : pas d'antagonisation

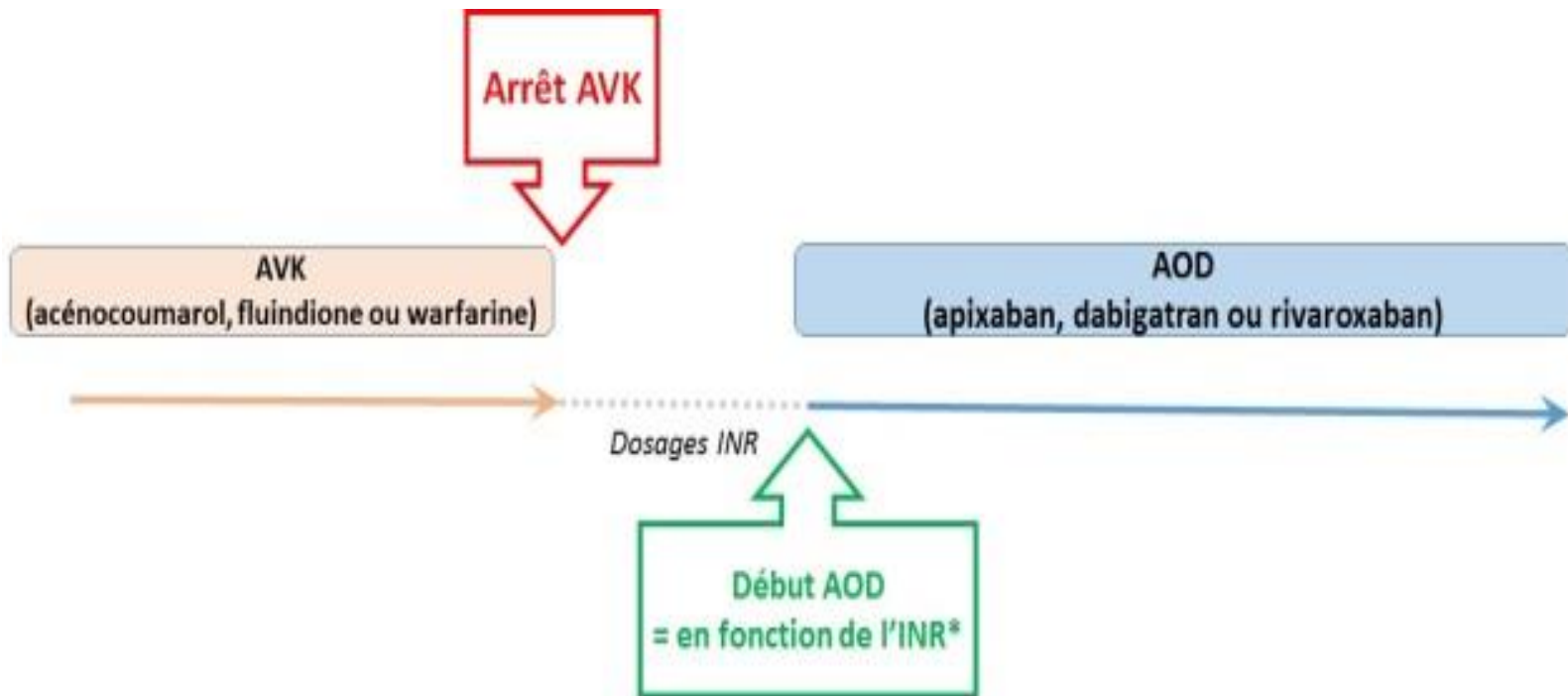
Privilégier un geste hémostatique réalisable

Si [AOD] > 30 ng/ml, si le traitement conventionnel ne suffit pas, discuter l'antagonisation :
CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

Hémorragie non grave

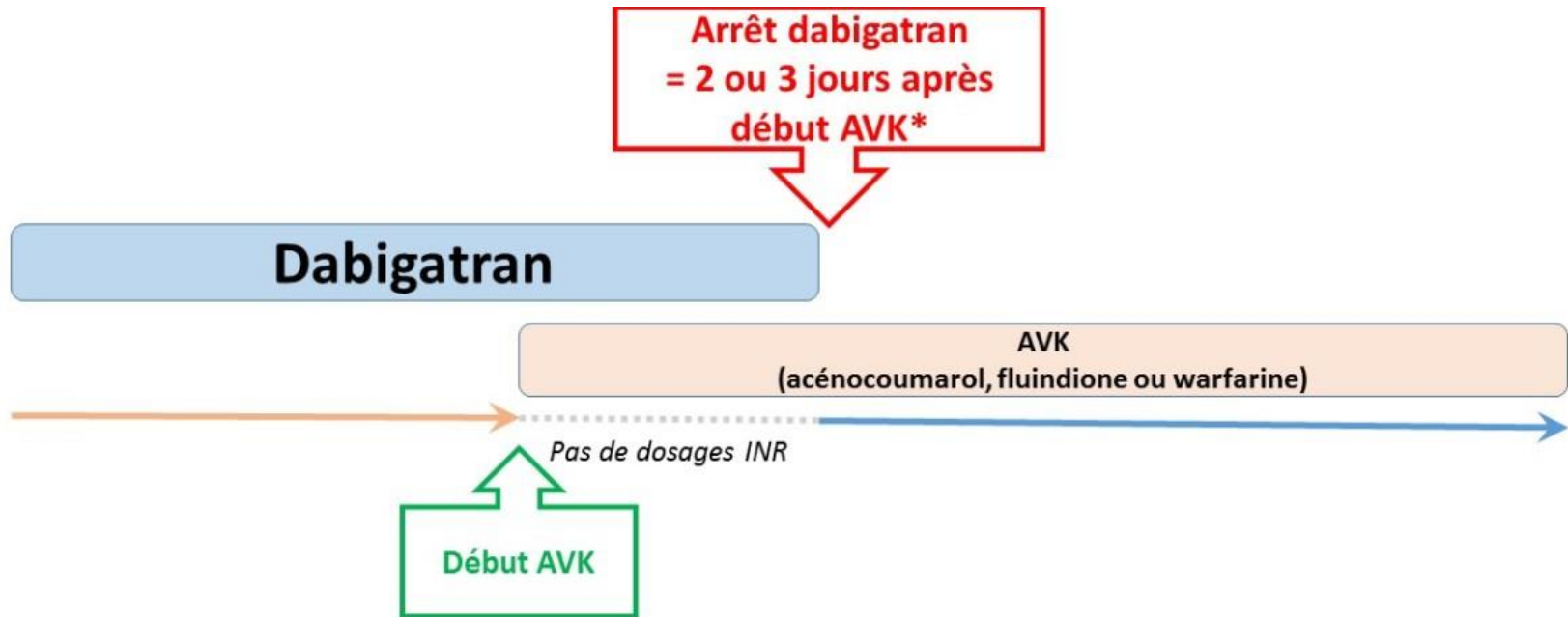
Traitement symptomatique
Pas d'antagonisation en 1^{ère} intention

Relais AVK → AOD



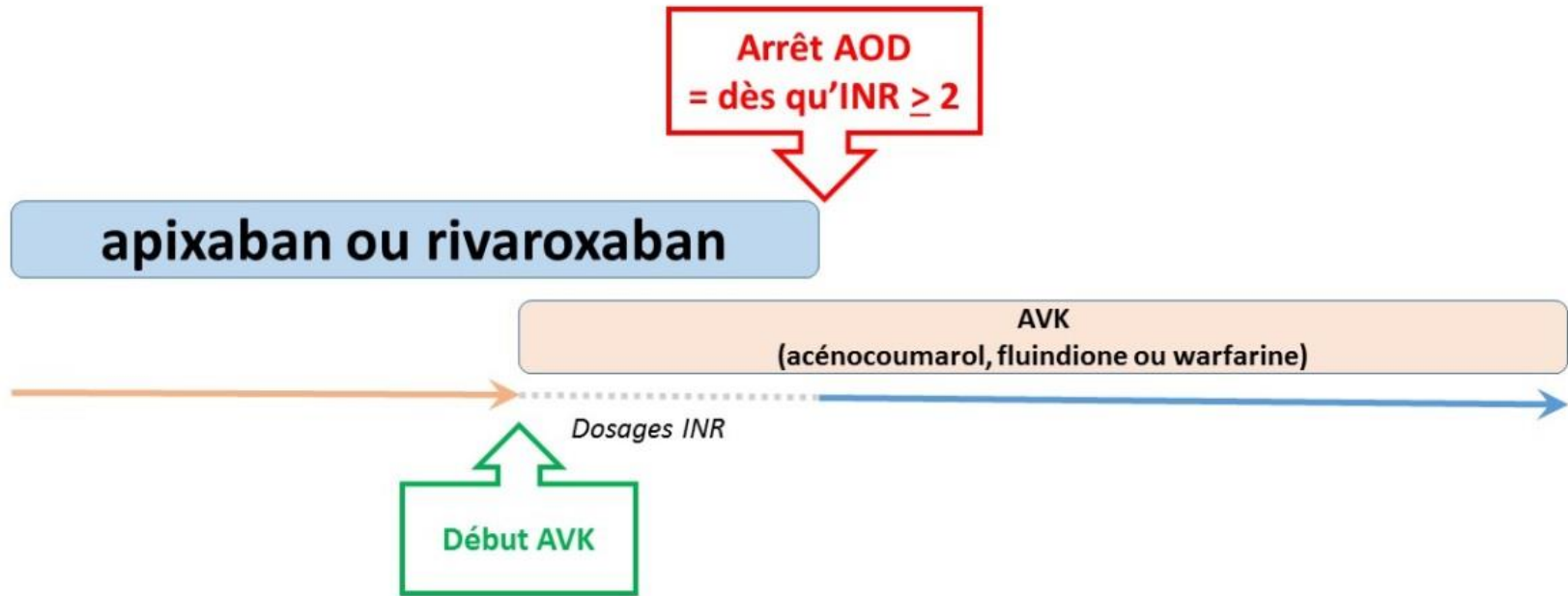
* INR < 2; 2,5 ou 3 = en fonction de l'indication et en fonction de l'AOD = décision médicale

Relais AOD → AVK



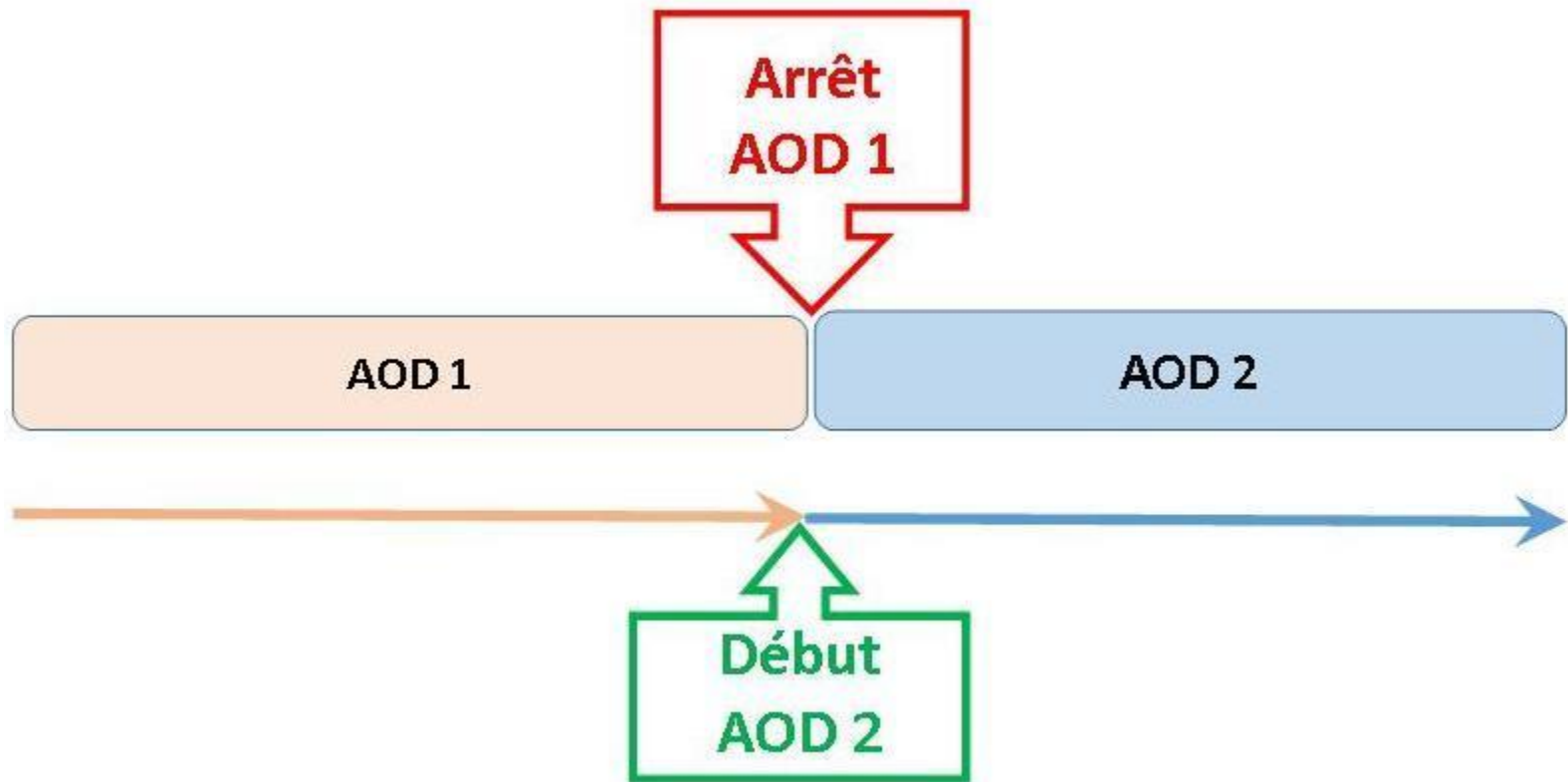
* Arrêt dabigatran = décision médicale
- à J2 si $30 \leq Cl < 49$ ml/min
- à J3 si $Cl \geq 50$ ml/min

Apixaban ou Rivaroxaban → AVK



* Arrêt apixaban ou rivaroxaban = décision médicale

Relais AOD \rightarrow AOD



Recommandations ESC 2018 pour les FA non valvulaires (FANV)

Une fois le score de CHA2DS2-VASc calculé:

➤ Si hommes et score > 2 : AC

➤ Si femme et score > 3 : AC

⇒ Première intention : AOD

⇒ Seconde intention : AVK (INR 2 à 3)

Conclusion

- Les AOD offrent de nombreux avantages en terme de facilité d'utilisation tout en offrant un profil efficacité-sécurité équivalent aux AVK selon les indications et les agents.
- Cette facilité d'utilisation devrait permettre de mieux rencontrer les besoins en termes d'anticoagulation notamment chez les nombreux patients en FA qui ne sont pas anticoagulés malgré leur profil de risque.
- Une connaissance de la pharmacocinétique et des quelques interactions médicamenteuses de ces nouveaux agents est nécessaire à leur manipulation adéquate.
- Les résultats des registres de données obtenues en pratique clinique confirment pleinement leur intérêt dans une prise en charge optimale de l'anticoagulation de nos patients.
- En prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour privilégier les nouveaux anticoagulants oraux par rapport aux AVK.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

