

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : Lequel choisir et maintenir sans risque chez le sujet âgé ?

Yves Gruel
Service d'Hématologie-Hémostase

17 Décembre 2015, Blois

Conflits d'intérêt

Investigateur principal (Tours) pour l'étude évaluant l'efficacité de l'idarucizumab (antagoniste du dabigatran) - Laboratoires Boehringer-Ingelheim

Activités d'expert pour Daichi Sankyo (Edoxaban)

La dualité des AOD

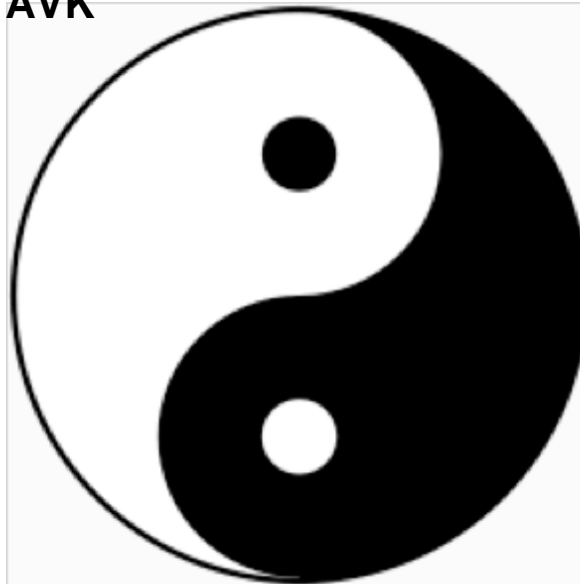
Le yang (points positifs)

Aussi efficaces que les AVK

Plus faible risque
hémorragique

Moins d'interactions
médicamenteuses

Pas de
surveillance
biologique



[Le tàijí tú](#)

Le yin (points négatifs)

Dangereux chez le
sujet âgé...

Pas de
surveillance
biologique...

Pas d'antidote
spécifique

Plus chers que les
AVK...

Un rappel...

Si le malade déjà traité est bien équilibré avec un AVK sans complication, il n'est pas nécessaire de changer d'anticoagulant

**3 AOD utilisables en cas de FA non valvulaire,
pathologie très fréquente
(près d'un million de patients atteints en France)
et 75% des cas sont des sujets âgés > 75 ans**

Tableau 1
Score CHA₂DS₂-VASc.

Facteurs de risque	Nombre de points
Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche	1
HTA	1
Âge ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT/accident thromboembolique	2
Maladie vasculaire (IDM ancien, AOMI, athérome aortique)	1
Âge 65–74 ans	1
Sexe féminin	1

AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; IDM: infarctus du myocarde; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

**Lequel choisir?
À quelle dose?**

Risque hémorragique des AVK

Score HAS-BLED.

Pathologies	Points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
AVC	1
Saignement	1
INR instable	1
Âge > 65 ans	1
Traitement par AINS ou antiagrégants plaquettaires, ou prise d'alcool	1 ou 2

AVC : accident vasculaire cérébral ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AOD disponibles en 2015

DCI	Dabigatran	Rivaroxaban
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®
Mécanisme d'action	Inhibiteur direct de la thrombine (IIa)	Inhibiteur du facteur Xa
Biodisponibilité	3-7 %	Sans aliments : 66 % Avec aliments : près de 100 %
Pro-drogue	Oui	Non
Absorption avec alimentation	Pas d'effet	+39 %
Absorption avec IPP	-12-30 %	Pas d'effet
Demi-vie d'élimination	12-17 h	Sujet jeune : 5-9 h Sujet âgé : 11-13 h
Élimination urinaire	80 %	Environ 35 %
Tests de la coagulation (INR/TCA)	Non interprétables	Non interprétables
Antidote	Non disponible	Non disponible
Coût ^a	75,78 €(60 gel à 110 mg)	71,02 €(28 cps à 20 mg)

En février 2014 (remboursement sécurité sociale à 65 %). À titre indicatif, 30 comprimés de Préviscan® coûtent 3,85 €.

AOD disponibles en 2015

DCI	Apixaban	Edoxaban
Nom commercial	Eliquis®	Lixiana®
Mécanisme d'action	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur Xa
Biodisponibilité	50 %	62 %
Pro-drogue	Non	Non
Absorption avec alimentation	Pas d'effet	+6-22 %
Absorption avec IPP	Pas d'effet	Pas d'effet
Demi-vie d'élimination	12 h	9-11 h
Élimination urinaire	Environ 27 %	Environ 50 %
Tests de la coagulation (INR/TCA)	Non interprétables	Non interprétables
Antidote	Non disponible	Non disponible
Coût ^a	172,28 € (60 cps à 5 mg)	-

En février 2014 (remboursement sécurité sociale à 65 %). À titre indicatif, 30 comprimés de Préviscan® coûtent 3,85 €.

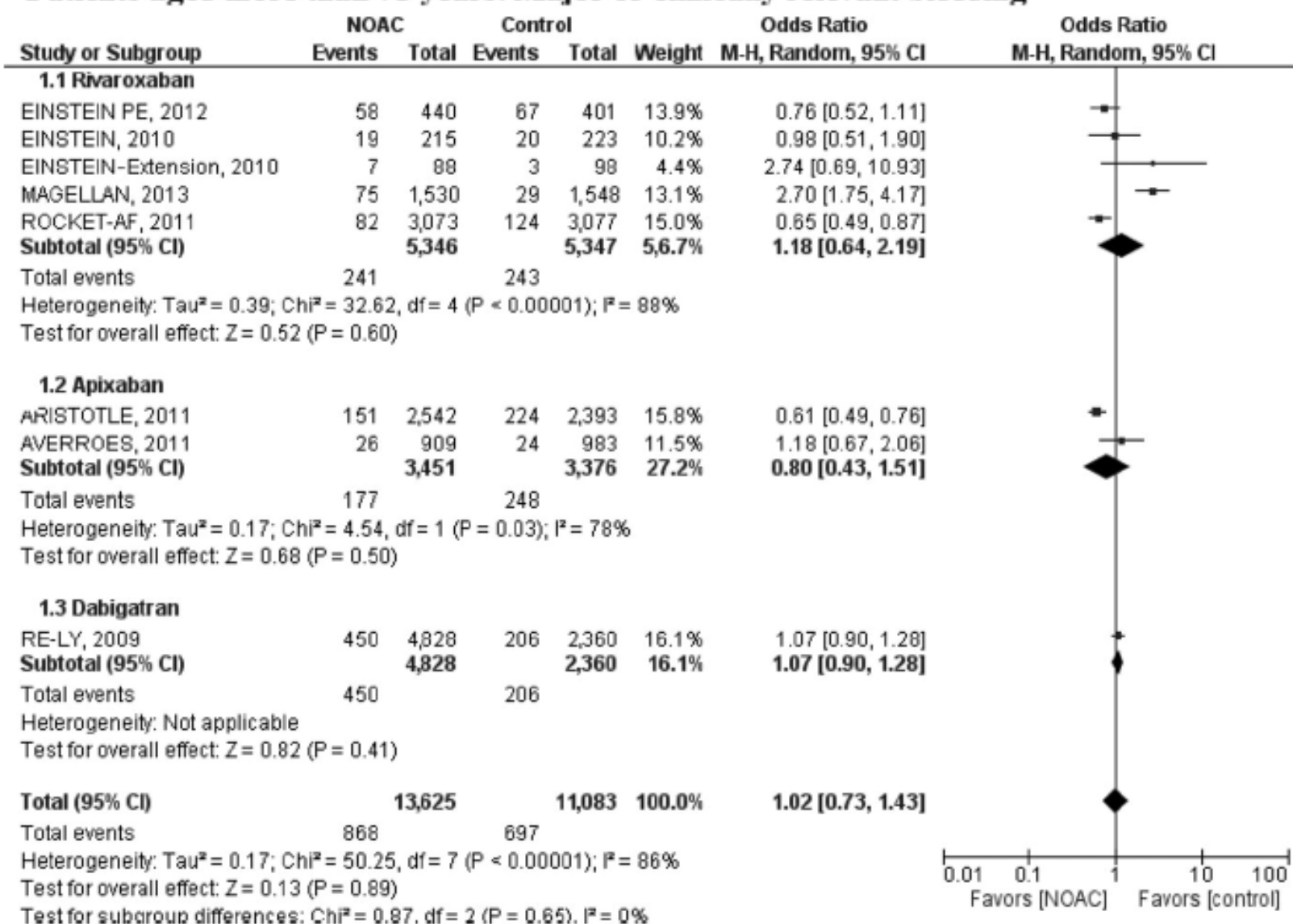
Rapport bénéfique/risque des AOD Qu'en est-il chez le sujet âgé ?

New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from
a Meta-Analysis of Randomized Trials

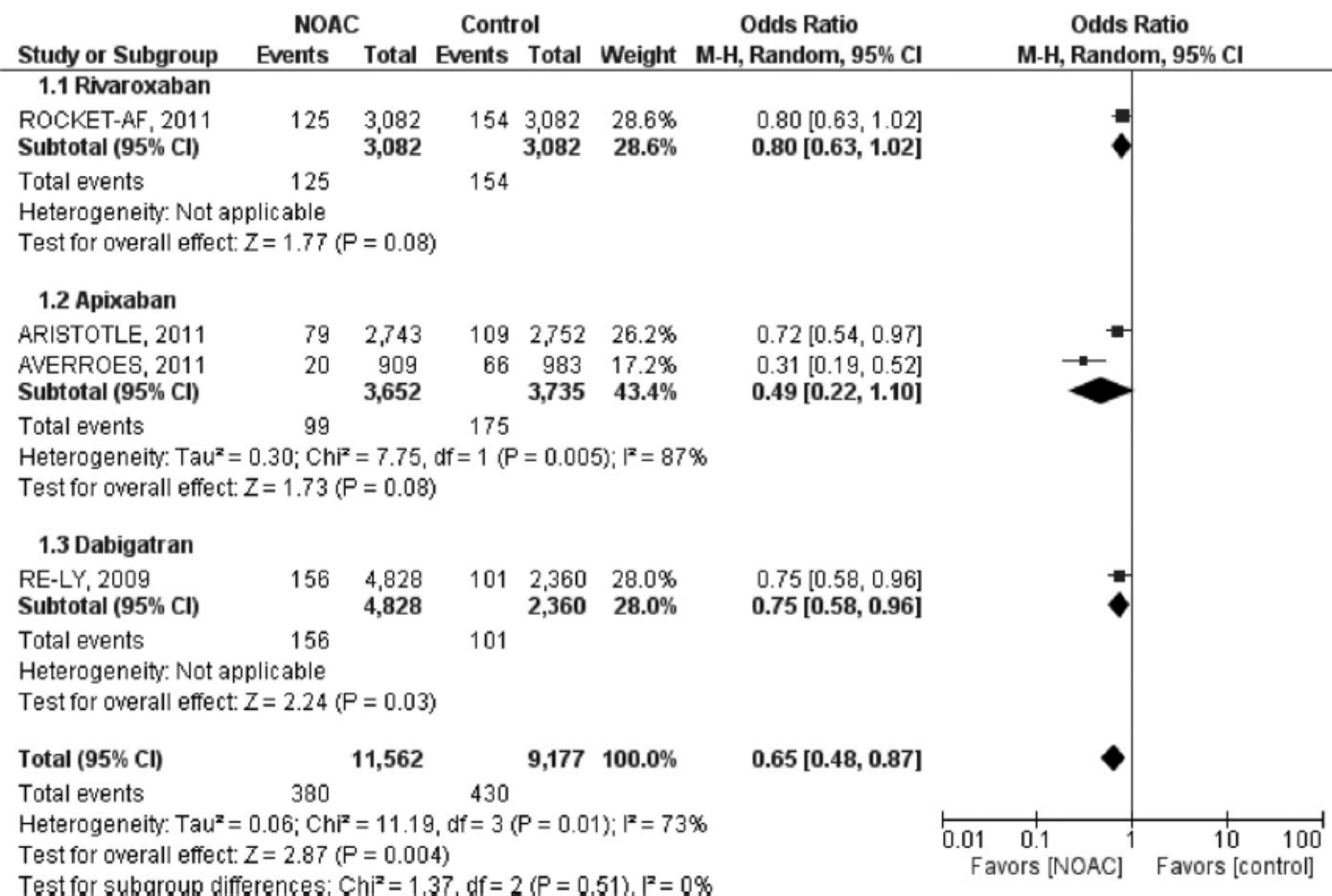
Partha Sardar, MD, Saurav Chatterjee, MD,† Shobhana Chaudhari, MD,*
and Gregory Y. H. Lip, MD‡*

J Am Geriatr Soc 62:857–864, 2014.

Patients aged more than 75 years: Major or clinically relevant bleeding



Patients aged more than 75 years: Stroke or systemic embolism



Facteurs influençant le choix

- **Fonction rénale**
- **Age**
- **Poids corporel**

- **Co médicaments**

- **Difficultés à avaler des comprimés (Sonde gastrique)**

- **Antécédents digestifs et coronariens**
- **Fonctions hépatiques**

Facteurs influençant le choix

- **Fonction rénale**
- **Age**
- **Poids corporel**

- **Co médicaments**

- **Difficultés à avaler des comprimés (Sonde gastrique)**

- **Antécédents digestifs et coronariens**
- **Fonctions hépatiques**

Fonction rénale, Âge et Poids

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance rénale			
CICr normale (CICr ≥ 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 ≤ CICr < 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 ≤ CICr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2\text{vie}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 ≤ CICr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2\text{vie}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
Sujets âgés (≥ 75-80 ans)			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		

Cockcroft et Gault : = $K^* \times [(140 - \hat{\text{Âge}}) \times \text{poids}] / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$
•1,23 pour l'homme et 1,04 pour la femme.

Poids extrêmes		Incidence mineure	
> 100-120 kg	Cmin - 20 %		ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %

 **Donc, préférer un Xaban chez le sujet âgé et si petit poids**

Facteurs influençant le choix

- Fonction rénale
- Age
- Poids corporel
- Co médicaments
- **Difficultés à avaler des comprimés (Sonde gastrique)**
- **Antécédents digestifs et coronariens**
- **Fonctions hépatiques**

Effets gastro-intestinaux

Les nausées ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Les diarrhées et les douleurs abdominales ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran.

De plus, des cas d'ulcère de l'œsophage associés à une mauvaise administration du produit (ouverture des gélules, administration avec une faible quantité d'eau) ont été rapportés avec le dabigatran.

Ainsi, les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau, afin de faciliter la délivrance au niveau gastrique et la tolérance gastro-intestinale.

Préférer un Xaban et notamment l'apixaban si antécédent d'ulcère

Ne pas prescrire le dabigatran si sonde gastrique

Infarctus du myocarde

Dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1 du RCP), le taux global d'IDM a été respectivement de 0,82 %; 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour de 29 % et de 27 % pour le dabigatran 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine.

Préférer un Xaban en cas d'insuffisance coronaire

AOD et hépatopathie, lequel choisir ?

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance hépatique			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué

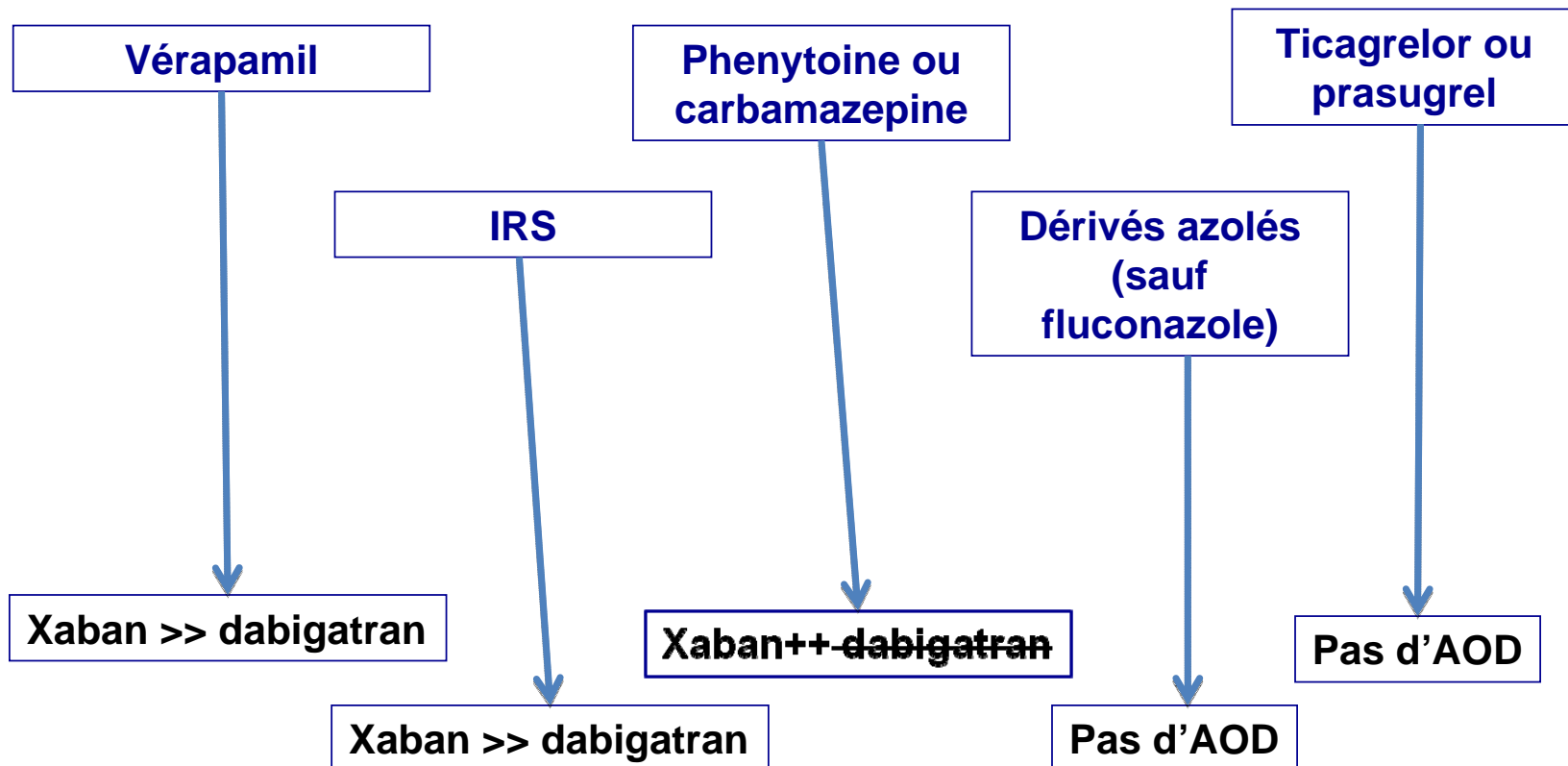
Préférer un Xaban en cas d'hépatopathie modérée/mineure

Facteurs influençant le choix

- Fonction rénale
- Age
- Poids corporel
- **Co médicaments**
- Difficultés à avaler des comprimés (Sonde gastrique)
- Antécédents digestifs et coronariens
- Fonctions hépatiques

FA non valvulaire : quel AOD ?

Attention aux comédications !



En pratique chez le sujet âgé...

- **Adaptation posologique fréquente +++**
 - **Dabigatran: 2x110 mg/J** si >80 ans, si clairance créatinine entre 30 et 50 ml/min (CI si < 30), si poids < 50 kg, si HAS Bled ≥ 3 (en particulier si âge > 75 ans)
 - **Rivaroxaban: 15 mg/J** si clairance créatinine entre 30 et 50 ml/min (CI si < 30)
 - **Apixaban: 2x2,5 mg/J** si clairance créatinine entre 15 et 30 ml/min, si créatininémie >133 mM/L, si poids ≤ 60 kg, si âge > 80 ans)
- **Contrôle régulier de la fonction rénale +++**
- **Attention aux troubles cognitifs**

AOD chez le sujet âgé



Cognition

Merci pour votre attention !!

gruel@med.univ-tours.fr