

## Recommandation concernant la prise

Prendre les médicaments à heure fixe +/- 1 heure en respectant l'intervalle de 12 heures (traitement 2x/j) ou de 24 heures (traitement 1x/j) entre les prises.

### Rivaroxaban

- ▶ La dose de 10 mg peut être prise avec ou en dehors des repas.
- ▶ Les doses de 15 mg et 20 mg doivent être prises pendant un repas (afin d'améliorer la biodisponibilité).

### Apixaban

- ▶ Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### Edoxaban

- ▶ Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### Dabigatran

- ▶ La prise peut avoir lieu pendant ou en dehors des repas.
- ▶ Éviter de prendre le médicament en même temps qu'un IPP.

NB : le patient doit être porteur d'un document disant qu'il prend un ACOD et précisant l'indication et la durée prévue du traitement anticoagulant.

## Oubli d'une dose

### Rivaroxaban et edoxaban (pris 1x/j)

- ▶ Prendre immédiatement le comprimé oublié le même jour (afin d'assurer la dose quotidienne) et poursuivre le traitement comme habituellement le lendemain.
- ▶ Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

### Dabigatran, rivaroxaban, apixaban (pris 2x/j)

- ▶ Prendre le comprimé dès que possible le même jour jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante.
- ▶ Si le prochain comprimé doit être pris moins de 6 heures après la dose oubliée, ne pas rattraper la dose oubliée.
- ▶ Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

## Prise en charge en cas de saignement

Les antidotes spécifiques ne sont pas encore disponibles (septembre 2015).

### Saignement non-sévère

- ▶ Différer la prise de l'ACOD ou arrêter le traitement.
- ▶ Transfusion de produits sanguins labiles au cas par cas.

### Saignement sévère (menaçant la vie)

- ▶ Concentrés de complexe prothrombinique (4 facteurs, par exemple Prothromplex® ou Beriplex® 25-50 UI/kg IV) ou FEIBA® (30-50 UI/kg IV).
- ▶ Hémodialyse à envisager pour le dabigatran.
- ▶ Charbon actif à envisager si délai depuis dernière prise de l'ACOD < 8 heures.
- ▶ Se référer au protocole hémorragie massive selon les recommandations institutionnelles.

## Relais entre les anticoagulants

### HNF → ACOD

Donner la première dose d'ACOD au moment de l'arrêt de la perfusion d'HNF.

### ACOD → HNF

Commencer l'HNF à l'heure de la prise prévue de l'ACOD SAUF si insuffisance rénale (contacter le Service d'angiologie et d'hémostase).

### HBPM ou fondaparinux → ACOD

Donner la première dose d'ACOD à la place et à l'heure prévue de l'HBPM ou du fondaparinux.

### ACOD → HBPM ou fondaparinux

Donner la première dose d'HBPM ou de fondaparinux à la place et à l'heure prévue de l'ACOD.

### AVK → ACOD

- ▶ Si l'indication au traitement est une MTEV récente (< 21 jours), contacter le Service d'angiologie et d'hémostase.
- ▶ Si l'indication au traitement est une FA (sans complication thromboembolique récente) ou une MTEV > 21 jours, donner la première dose d'ACOD dès que l'INR est ≤ 2.0 en général 24 à 48 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (pour les AVK à plus longue demi-vie, contacter le Service d'angiologie et d'hémostase).

### ACOD → AVK

- ▶ Si l'indication au traitement est une FA (sans antécédent thromboembolique), stopper l'ACOD et commencer directement l'AVK sans relais par une anticoagulation parentérale.
- ▶ Dans les autres situations, faire un relais ACOD → HBPM ou fondaparinux → AVK (car l'INR est modifié par la prise d'un ACOD). En cas d'insuffisance rénale, contacter le Service d'angiologie et d'hémostase.

## Association avec d'autres antithrombotiques

Antithrombotique	Association possible	Commentaire
Aspirine ou clopidogrel ou AINS	Oui	Risque hémorragique augmenté, comme avec les AVK
Aspirine et clopidogrel	Oui	Sur des périodes limitées après un stent coronarien et chez des patients à faible risque hémorragique <sup>7</sup>
Aspirine et prasugrel ou aspirine et ticagrelor	Non	

<sup>7</sup> Lip GYH et al, Eur H J 2014;35:3155

## Prise en charge péri-interventionnelle\*

En principe, nous ne proposons pas de relais avec de l'héparine, à l'exception des patients à très haut risque thrombotique (MTEV < 3 mois, FA avec antécédent d'AIT ou d'AVC < 3 mois) et qui vont avoir une procédure à haut risque hémorragique.

Dans la phase aiguë d'une MTEV, d'un AIT ou d'un AVC (< 1 mois), le tableau ci-dessous ne s'applique pas et une stratégie personnalisée doit être discutée par une équipe multidisciplinaire.

Les délais proposés ci-dessous sont valables pour les **ACOD à dose thérapeutique**.

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif <sup>8</sup>	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Dernière prise <sup>9</sup> à J-3 <sup>9</sup>	
		Dabigatran	ClCr C-G > 80 ml/min	Dernière prise <sup>9</sup> à J-3
			ClCr C-G 50-80 ml/min	Dernière prise <sup>9</sup> à J-4
		ClCr C-G < 50 ml/min	Dernière prise <sup>9</sup> à J-5	
Après le geste	Reprise le soir de l'acte invasif (délai min de 6h) ou le lendemain matin	Anticoagulant à dose prophylactique au moins 6 heures après l'acte invasif, jusqu'à l'obtention d'une hémostase permettant la reprise d'un anticoagulant à dose thérapeutique		

## Anesthésie neuraxiale et ponction lombaire\*

### Pour les ACOD à dose thérapeutique

Se référer aux délais d'arrêt proposés ci-dessus pour les interventions à risque hémorragique élevé, et envisager un dosage de l'activité spécifique du médicament avant le geste.

### Pour les ACOD à dose prophylactique

	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Dabigatran
Délai entre la dernière dose et la ponction, la pose ou le retrait d'un cathéter	24 heures	36 heures
Délai entre la ponction, la pose ou le retrait d'un cathéter et la reprise de l'anticoagulation	6 heures (24 heures si ponction traumatique)	

\* Propositions communes avec le Service d'anesthésiologie des HUG

<sup>8</sup> Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (1x/j matin ou soir, ou 2x/j matin et soir)

<sup>9</sup> Dans certains cas, une dernière prise le matin de J-2 peut être envisagée.

# ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG

A l'attention des médecins

## Service d'angiologie et d'hémostase

Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana,  
Dre Helia Robert-Ebadi, Dre Françoise Boehlen

## Anticoagulants

- ▶ Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer
- ▶ Apixaban (Eliquis®) Bristol-Myers Squibb
- ▶ Edoxaban (Lixiana®) Daiichi Sankyo
- ▶ Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim

## Abréviations générales

ACOD : anticoagulant oral direct  
AIT : accident ischémique transitoire  
AUC : area under the curve (aire sous la courbe)  
AVC : accident vasculaire cérébral  
AVK : antagoniste de la vitamine K  
ClCr C-G : clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault  
EP : embolie pulmonaire  
FA : fibrillation atriale  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HNF : héparine non-fractionnée  
IPP : inhibiteur de la pompe à protons  
IR : insuffisance rénale  
MTEV : maladie thromboembolique veineuse  
P-gp : glycoprotéine P  
PTG : prothèse totale de genou  
PTH : prothèse totale de hanche  
TVP : thrombose veineuse profonde

Indication	CiCr C-G (ml/min) <sup>1</sup>	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure	≥30 <30	10 mg 1x/j; première dose 6-10 heures post-op Contre-indiqué <sup>2</sup>	2,5 mg 2x/j; première dose 12-24 heures post-op Contre-indiqué	Non autorisé en Suisse	Non autorisé en Suisse
Traitement de la MTEV	≥50 30-49 <30	15 mg 2x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas 15 mg 2x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas Contre-indiqué	10 mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j 10 mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j Contre-indiqué	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 60 mg 1x/j [30 mg 1x/j si poids ≤60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp] Anticoagulation parentérale 5 jours puis 30 mg 1x/j Contre-indiqué	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 150 mg 2x/j Contre-indiqué
Prévention au long cours de la récidence de la MTEV	≥50 30-49 <30	20 mg 1x/j avec les repas 20 mg 1x/j avec les repas Contre-indiqué	2,5 mg 2x/j Contre-indiqué	60 mg 1x/j [30 mg 1x/j si poids ≤60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp] 110 mg 2x/j <sup>3</sup> Contre-indiqué	150 mg 2x/j 110 mg 2x/j <sup>3</sup> Contre-indiqué
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	≥50 30-49 <30	20 mg 1x/j avec les repas 15 mg 1x/j avec les repas Contre-indiqué	5 mg 2x/j [2,5 mg 2x/j si un ou plus des facteurs suivants : >80 ans, <60 kg] Contre-indiqué	30 mg 1x/j Contre-indiqué	110 mg 2x/j Contre-indiqué

<sup>1</sup> Estimation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault: CiCr C-G (ml/min)= [(140-âge) x poids/créatinine plasmatique] x k. k: homme 1,23; k: femme 1,03.

<sup>2</sup> La limite inférieure de la clairance à la créatinine fixée à 15 ml/min proposée dans le Compendium suisse des médicaments nous semble risquée.

<sup>3</sup> Dose non testée dans les études de phase III mais basée sur des études pharmacocinétiques.

## Indications admises par Swissmedic (septembre 2015)

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Prévention de la MTEV lors d'une hospitalisation médicale aiguë	Non	Non	Non	Non
Prévention de la MTEV en cas de chirurgie orthopédique lourde (PTH, PTG, fracture de hanche)	Oui	Oui	Non	Non
Traitement de la MTEV (TVP et EP)	Oui	Oui	Oui	Oui
Prévention au long cours de la récidence de la MTEV	Oui	Oui	Oui	Oui
Prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de FA non valvulaire	Oui	Oui	Oui	Oui

## Limitations d'emploi

- ▶ Hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients
- ▶ Grossesse et allaitement
- ▶ Age < 18 ans
- ▶ Cirrhose hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B et C)
- ▶ Hépatopathie avec anomalie des tests hépatiques (transaminases ≥2 x la limite supérieure de la norme) et/ou coagulopathie
- ▶ Hémorragie récente ou risque hémorragique élevé
- ▶ Insuffisance rénale sévère avec CiCr C-G < 30ml/min  
Attention : prudence chez les patients ayant une CiCr C-G proche de 30 ml/min, surtout s'ils sont âgés (≥80 ans) et/ou de faible poids corporel (≤ 50 kg) et en cas d'utilisation prolongée (risque d'accumulation)
- ▶ Valves cardiaques mécaniques
- ▶ Syndrome des anticorps antiphospholipides

## Effets indésirables<sup>4</sup>

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Dabigatran
Rash Prurit Augmentation des transaminases	Dyspepsie Douleurs abdominales
Nausées, hypersensibilité Hémorragies ; notamment au niveau des muqueuses (épistaxis, gingivorragies, hémorragie digestive, hématurie, méno-métrorragies)	

<sup>4</sup> Pour la liste exhaustive, cf. Compendium suisse des médicaments

## Interactions

### Interactions significatives<sup>5</sup> avec les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

	Inhibiteurs CYP3A4/P-gp ↑ AUC	Inducteurs CYP3A4 ↓ AUC
	Puissants	Puissants
Association contre-indiquée	Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) Inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir)	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis
	Puissants/modérés	
Association à éviter	Clarithromycine	
Pas de recommandation claire	Erythromycine Diltiazem	

### Interactions significatives<sup>5</sup> avec l'inhibiteur du facteur IIa (dabigatran)

	Inhibiteurs P-gp ↑ AUC	Inducteurs P-gp ↓ AUC
Association contre-indiquée	Quinidine Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole) Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	
Association à éviter	Amiodarone Verapamil Ritonavir Clarithromycine	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Millepertuis

## Pharmacocinétique

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Cible directe	Facteur Xa			Facteur IIa
Nécessité de monitoring	Non			
Biodisponibilité	>80%	~50%	~50%	~6%
Temps pour atteindre le taux pic plasmatique (heures)	2-4	2-3	1-2	2-3
Demi-vie (heures)	5-13	8-15	6-11	14-17
Métabolisme	P-gp CYP3A4 CYP3A5 CYP2J2	P-gp CYP3A4 CYP3A5	P-gp CYP3A4	P-gp
Élimination rénale <sup>6</sup>	~50%			>80%
Agent de réversion spécifique disponible	Non			

<sup>5</sup> Listes des interactions non exhaustives

<sup>6</sup> Kreutz R. J Thromb Thrombolysis, 2014; 38: 137-49

## Bilan biologique / recommandations

### Avant introduction des ACOD

- ▶ CiCr C-G
- ▶ Hb, Ht, plaquettes
- ▶ Quick, aPTT
- ▶ Tests hépatiques (à discuter au cas par cas)

### En cas de traitement prolongé par ACOD (> 6 mois)

- ▶ CiCr C-G au moins 1x/an (voire tous les 3-6 mois si patient à risque de développer une IR: âge >80 ans, prise d'AINS ou autre médicament néphrotoxique, etc.)
- ▶ Hb, Ht (1x/an, à discuter au cas par cas)

### Contrôle biologique spécifique

- ▶ Les temps de coagulation (et parfois le dosage des facteurs de coagulation) peuvent être modifiés lors de la prise d'ACOD mais ils ne sont pas le reflet du niveau d'anticoagulation.
- ▶ Un dosage de l'activité des ACOD ne doit pas être effectué pour l'adaptation des doses. Ce dosage peut-être effectué dans certaines situations très particulières: chirurgie urgente ou semi-urgente à haut risque hémorragique, insuffisance rénale aiguë, complication thrombotique ou hémorragique survenant sous ACOD.

## Effet sur les tests d'hémostase

L'effet des ACOD sur les temps de coagulation est très dépendant des réactifs utilisés et peut varier en fonction du laboratoire où les tests sont réalisés.

	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Dabigatran
Cible	Xa	IIa
aPTT	↑	↑
Quick	↓	↓
Fibrinogène	↔	↓
Temps de thrombine	↔	↑
Activité anti-Xa	↑	↔
Activité anti-IIa	↔	↑
Analyses génétiques (mutations des facteurs V et II)	Interprétables	
Antithrombine, protéine C, protéine S (activité)	Non interprétables	
Anticoagulant circulant de type lupique	Non interprétable	
Anticorps anticardioli-pines et anti-β2GP1	Interprétables	