

Matthias Frank

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en gériatrie

Une contribution du congrès CMPR 2014 avec la collaboration de la Dresse Annemarie Martin Vogt

Les NACO constituent un progrès thérapeutique indéniable et simplifient le traitement anticoagulant pour de nombreux patients.

Les antagonistes de la vitamine K représentent depuis les années 1960 le standard dans le traitement des maladies thromboemboliques et pourtant ils restent associés, dans la pratique clinique, à toute une série de problèmes. L'entrée en action des antivitamine K est lente, leur fenêtre thérapeutique est étroite, leurs interactions médicamenteuses sont nombreuses et leur action est soumise à des fluctuations en fonction des apports alimentaires en vitamine K. La réponse individuelle est imprévisible et requiert un monitoring. Même dans des conditions d'essais cliniques, les valeurs d'INR mesurées ne se situent d'ail-

leurs dans la marge thérapeutique que dans 70% des cas à peine [1]. Les nouvelles molécules arrivées sur le marché ces dernières années, autrement dit l'inhibiteur direct de la thrombine dabigatran (Pradaxa®) et les antagonistes du facteur Xa rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®), commencent à disputer sérieusement la place aux Marcoumar® & co. Les trois substances citées ont en commun le fait d'offrir une anticoagulation

Chez les patients sous NACO, la fonction rénale doit être régulièrement contrôlée, tout particulièrement en cas de péjoration de l'état général.

thérapeutique moyennant une ou deux prises orales par jour de doses fixes, qui ne nécessitent plus de contrôles réguliers de la coagulation.

Indications

Ces trois anticoagulants sont indiqués dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire d'origine non-valvulaire. Remarque importante : les patients avec sténose mitrale et fibrillation auriculaire, mais surtout les porteurs de valves mécaniques, doivent toujours être traités obligatoirement par les antagonistes de la vitamine K [2]. Seul le rivaroxaban est indiqué en plus dans le traitement et la prévention des récurrences de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Le présent article ne traitera pas de l'indication de la « prévention des thromboses après chirurgie orthopédique ».

Etudes récentes

La prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation auriculaire a été documentée dans des études ayant inclus plus de 70'000 patients. La dernière méta-analyse publiée [3] a montré que les NACO diminuent le risque d'AVC de 19% versus warfarine, cette réduction concernant principalement les AVC is-

chémiques et les hémorragies intracrâniennes (env. 50%!). La mortalité globale a également diminué de manière significative, alors que l'incidence des hémorragies gastro-intestinales a augmenté de façon tout juste significative. Pour le rivaroxaban, le programme d'étude EINSTEIN a mis en évidence une efficacité comparable au traitement standard dans les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires avec significativement moins d'hémorragies graves (« major bleedings ») [4]. Toutes ces données proviennent d'études sur des populations de patients certes en grande majorité âgés, mais non-gériatriques. L'âge médian des patients inclus dans les études de prévention de l'AVC sur fibrillation auriculaire se situait par exemple entre 70 et 73 ans, mais moins de 20% des patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min; une insuffisance rénale sévère (<25 ou 30 ml/min) constituait une contre-indication dans toutes les études. Une revue de l'ensemble des données provenant des patients de plus de 75 ans inclus dans des essais randomisés sur les NACO (n = 25031) a montré que l'efficacité de ces derniers était au moins comparable et ceci sans augmentation du risque hémorragique [5]. D'un autre côté, une étude australienne a trouvé que deux tiers des hémorragies sous dabigatran sont survenues chez des patients de plus de 80 ans. 58% des patients qui avaient présenté une complication hémorragique souffraient d'une insuffisance rénale modérée à sévère [6].

Importance de la fonction rénale

Même s'il y a de légères différences entre les substances, tous les NACO sont éliminés au moins partiellement par voie rénale. Il faut relever à ce propos un point auquel on ne prête pas assez

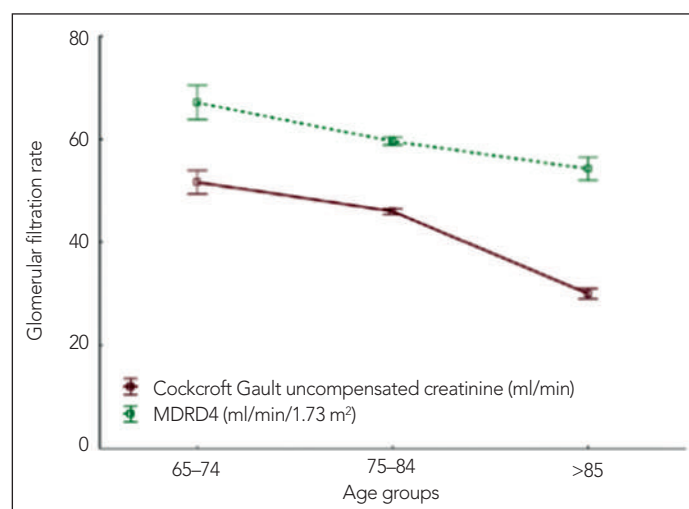


Figure 1

Différences significatives dans l'appréciation de la fonction rénale chez les personnes âgées selon les formules d'estimation utilisées. Reproduced from [7] with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

attention: les études d'enregistrement ont exclusivement utilisé la formule de Cockcroft-Gault pour évaluer la fonction rénale.

Or, comme en témoigne la figure 1, la différence par rapport aux autres modes de calcul usuels, par exemple par les formules

Les guidelines américaines mentionnent explicitement l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault.

CKD-EPI ou MDRD, est considérable et cliniquement significative, spécialement chez les patients âgés et/ou de petit poids [7]. Dans l'étude de Hellden, qui a porté sur une population typique de patients gériatriques, le recours à la formule MDRD aurait fait maintenir la haute dose de dabigatran chez 58% des patientes, alors que

seulement 18% auraient normalement satisfait aux critères pour cette dose! Les guidelines américaines mentionnent par conséquent explicitement l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault, alors qu'aucune information de ce type ne figure jusqu'ici dans les recommandations suisses.

En pratique clinique, on devrait donc contrôler régulièrement la fonction rénale en lieu et place de l'INR chez les patients sous NACO. Ces contrôles doivent être effectués au minimum tous les 3 à 6 mois, ainsi que devant toute péjoration de l'état général.

De nombreux patients gériatriques réagissent aux maladies intercurrentes par des fluctuations importantes de la fonction rénale. Il serait extrêmement souhaitable, dans cette population, de pouvoir monitorer les effets des NACO sur la coagulation, comme on le fait avec les contrôles réguliers de l'INR avec les antagonistes de la vitamine K. En l'absence d'une telle possibilité, il est préférable de s'abstenir de toute prescription de NACO chez ces patients.

Détermination des doses

L'utilisation des NACO est rendue plus compliquée par les différences entre les schémas de réduction des doses pour chacune des substances. Le tableau 1 présente un résumé des recommandations en la matière dans le cas de la fibrillation auriculaire. Aucune adaptation des doses de rivaroxaban n'a été effectuée chez les patients âgés dans les études EINSTEIN; ces études n'ont en fait testé que la dose de 20 mg dans le traitement et la prévention secondaire des thromboses veineuses/embolies pulmonaires. D'un point de vue gériatrique, l'estimation de la fonction rénale uniquement à partir de la créatininémie, qui a été utilisée pour l'apixaban, pose aussi problème.

Tableau 1

Réduction des doses en fonction de l'âge et de la fonction rénale dans la fibrillation auriculaire (Source: Compendium Suisse des Médicaments®)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Dose normale	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg
Dose réduite	2 × 110 mg	1 × 15 mg	2 × 2,5 mg
Réduction de dose	Insuffisance rénale modérée (ClCr 30–50 ml/min) ou âge >80 ans	Insuffisance rénale modérée (ClCr 30–50 ml/min) Prudence en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr 15–30 ml/min)	Créatinine sérique ≥133 µmol/l et soit âge ≥80 ans, soit poids ≤ 60 kg
Contre-indication	Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min)	Insuffisance rénale très sévère (ClCr < 15 ml/min)	Insuffisance rénale très sévère (ClCr <15 ml/min)

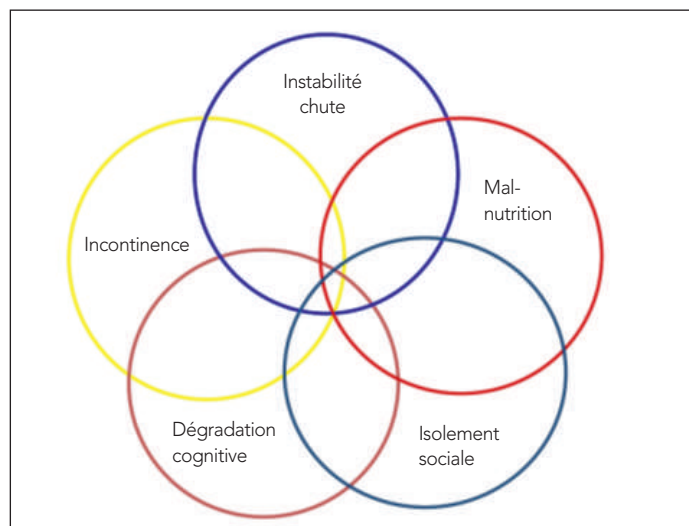


Figure 2

Présence simultanée des syndromes gériatriques classiques («géants» gériatriques).

Autres aspects gériatriques

Une mauvaise compliance due par exemple à des troubles cognitifs constitue souvent un obstacle à une anticoagulation orale. Si l'entrée en action des NACO est pratiquement immédiate, leur d'action est courte; leur efficacité se perd donc tout aussi rapidement en cas d'oubli d'une prise. Une compliance défectueuse n'est ainsi en aucun cas un argument en faveur des NACO.

L'augmentation du risque de chutes en relation avec l'âge ne représente pas à elle seule une contre-indication à une anticoagulation, que cela soit par un AVK ou par un NACO [8]. Il n'en reste pas moins que le risque de chutes est souvent évoqué comme motif de renoncement à une anticoagulation.

Les syndromes gériatriques (dont la tendance aux chutes) se présentent en effet souvent sous forme combinée et constituent globalement un risque dans l'optique d'une anticoagulation, notamment lorsque le contexte social ne permet pas une surveillance appropriée (fig. 2).

Bien que les NACO soient associés à nettement moins d'interactions, du moins en nombre, que les antagonistes de la vitamine K, leur signification clinique ne saurait être minimisée et n'est d'ailleurs pas encore suffisamment documentée (aperçu dans [9]). L'absence d'un monitoring fiable constitue là aussi un handicap.

Résumé

- Les NACO sont actuellement approuvés dans la prévention des AVC et des embolies systémiques en présence de fibrillation auriculaire non-valvulaire, le rivaroxaban disposant en plus de l'indication du traitement et de la prévention secondaire des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Les NACO ne couvrent ainsi pas toutes les indications des anticoagulants oraux.
- En l'état actuel de nos connaissances, des personnes âgées de plus de 75 ans ne souffrant d'aucune comorbidité significative et dont la fonction rénale est conservée peuvent être anticoagulés de manière efficace et sûre avec les NACO.
- Les facteurs de risque hémorragique sont l'âge avancé, l'insuffisance rénale et un faible poids de corps.
- La fonction rénale des patients sous NACO doit être régulièrement contrôlée, en particulier en cas de baisse de l'état général. La formule d'estimation selon Cockcroft et Gault est surtout appropriée pour l'évaluation de la fonction rénale.
- Tant qu'il ne sera pas possible de procéder à un monitoring fiable des effets sur la coagulation, les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou dont la fonction rénale est fluctuante – une situation très fréquente en gériatrie – ne seront pas des candidats à une anticoagulation par NACO.

Références

- 1 Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):623–31; discussion 31–3.
- 2 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *NEJM.* 2013;369(13):1206–14.
- 3 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
- 4 Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2013;11(1):21.
- 5 Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatrics Soc.* 2014;62(5):857–64.
- 6 Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. [Letter] *NEJM.* 2012;366(9):864–6.
- 7 Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G, Sjövik S, Söderstrom A, Euler M, et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open.* 2013;3(4).
- 8 Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005;118(6):612–7.
- 9 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625–51.

Correspondance:

Dr Matthias Frank
 Innere Medizin Schwerpunkt Geriatrie
 stv. Chefarzt
 Universitäres Zentrum für Altersmedizin und Rehabilitation
 Felix Platter Spital
 Burgfelderstrasse 101
 Postfach
 4012 Basel
 matthias.frank[at]fps-basel.ch