

Anticoagulants oraux directs



Abréviations utilisées

ACOD	anticoagulant oral direct
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
Al	aluminium
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antagoniste de la vitamine K
Ca	calcium
ClCr C-G	clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation auriculaire
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HNF	héparine non fractionnée
IECA	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IR	insuffisance rénale
IRSN	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
Mg	magnésium
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
P-gp	glycoprotéine P
PTH	prothèse totale de hanche
PTG	prothèse totale de genou
TVP	thrombose veineuse profonde

Ont contribué à cette édition : Catherine Delafontaine, Juliane Fringeli et Dr. Joël Wermeille. Les présentes recommandations ont été validées par la Commission des médicaments.

Ce document a été élaboré à partir du Guide d'utilisation des Anticoagulants oraux directs proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG (Service d'angiologie et d'hémostase ; Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana, Dre Helia Robert-Ebadi, Dre Françoise Boehlen. Version 3 Février 2019 HUG).

Indications	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
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 récurrence de la MTEV	✔ Oui	✔ Oui	✔ Oui	✔ Oui
Prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de FA non valvulaire	✔ Oui	✔ Oui	✔ Oui	✔ Oui

Swissmedicinfo ; données sept. 2020

Contre-Indications

Contre-indications	Contre-indications par précaution
<ul style="list-style-type: none"> Grossesse et allaitement Âge <18 ans Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) → dabigatran contre-indiqué à tous les stades de la cirrhose (Child-Pugh A, B et C) Hépatopathie associée à une coagulopathie Saignement évolutif cliniquement significatif Ulcère gastro-intestinal aigu Valves cardiaques mécaniques 	<ul style="list-style-type: none"> Poids extrêmes (<50 kg et >120 kg) Insuffisance rénale sévère avec ClCr C-G <30 ml/min Attention : prudence chez les patients avec ClCr 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) Insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) (sauf : dabigatran contre-indiqué si Child-Pugh A, B et C) Hépatopathie avec anomalie persistante des tests hépatiques (transaminases ≥2x la limite supérieure de la norme à ≥1 semaine d'intervalle) Hémorragie récente ou risque hémorragique élevé Syndrome des anticorps antiphospholipides

Posologies

	ClCr C-G (ml/min) ^a	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure	≥ 30	10 mg 1x/j ; première dose 6-10 heures post-op	2.5 mg 2x/j ; première dose 12-24 heures post-op	Non autorisé en Suisse	Non autorisé en Suisse
	< 30	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b		
Traitement des TVP/EP	≥ 50	15 mg 2x/j pendant 21 jours puis 20 mg 1x/j avec les repas	10 mg 2x/j pendant 7 jours puis 5 mg 2x/j	Héparine pendant au moins 5 jours puis : <ul style="list-style-type: none"> 60 mg 1x/j 30 mg 1x/j si poids ≤60 kg ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp^c 	Héparine pendant au moins 5 jours puis : <ul style="list-style-type: none"> 150 mg 2x/j 110 mg 2x/j si ≥80 ans
	30-49			Héparine pendant au moins 5 jours puis 30 mg 1x/j	Héparine pendant au moins 5 jours puis 110 mg 2x/j
	< 30	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué
Prévention au long cours de la récurrence des TVP/EP (indication et dose à discuter au cas par cas après 3-6 mois de traitement initial)	≥ 50	<ul style="list-style-type: none"> 20 mg 1x/j avec les repas Si > 6 mois : 10 mg 1x/j ou 20 mg 1x/j avec les repas 	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg 2x/j Si >6 mois : 2.5 mg 2x/j 	<ul style="list-style-type: none"> 60 mg 1x/j 30 mg 1x/j si poids ≤60 kg ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp^c 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg 2x/j 110 mg 2x/j si ≥80 ans
	30-49			30 mg 1x/j	110 mg 2x/j
	< 30	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	≥ 50	20 mg 1x/j avec les repas	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg 2x/j 2.5 mg 2x/j si présence d'au moins 2 de ces points : ≥80 ans, ≤60 kg, créat ≥ 133 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> 60 mg 1x/j 30 mg 1x/j si poids ≤60 kg ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp^c 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg 2x/j 110 mg 2x/j si ≥80 ans
	30-49	15 mg 1x/j avec les repas	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg 2x/j 2.5 mg 2x/j si présence d'au moins 2 de ces points : ≥80 ans, ≤60 kg, créat ≥ 133 µmol/L 	30 mg 1x/j	110 mg 2x/j
	< 30	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué ^b	Contre-indiqué

a : estimation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault : ClCr (ml/min) = [(140-âge) x poids/créatinine plasmatique] x k. k homme = 1.23 ; k femme = 1.03

b : la limite inférieure de la clairance de la créatinine fixée à 15 ml/min selon Swissmedicinfo nous semble risquée. Les patients avec ClCr < 30 ml/min ont été exclus de la plupart des études.

c : inhibiteurs forts de la P-gp : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole, quinidine, vérapamil, etc.

Interactions	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Métabolisme	P-gp/CYP3A4/CYP3A5/CYP2J2	P-gp/CYP3A4/CYP3A5	P-gp	P-gp
Inhibiteurs CYP3A4/P-gp <i>Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine, amiodarone, diltiazem, vérapamil, etc.</i>	↑ concentrations plasmatiques → ↑ risque hémorragique → à éviter autant que possible			
Inducteurs CYP3A4/P-gp <i>Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis, etc.</i>	↓ concentrations plasmatiques → ↓ possible de l'efficacité → à éviter autant que possible			
Autres interactions	↑ risque hémorragique avec AINS, antidépresseurs (ISRS, IRSN), gingko, acide valproïque, etc.			
	Risque d'accumulation par ↓ de l'élimination rénale avec des médicaments qui affectent la fonction rénale : AINS, IECA, sartans, immunosuppresseurs, cytotoxiques, etc.			Antiacides (préparations à base d'Al, de Ca et/ou de Mg) → administrer Pradaxa au moins 2 heures avant les antiacides

Associations avec d'autres antithrombotiques

Antithrombotiques	Association possible	Commentaire
Aspirine ou clopidogrel	✔ Oui	↑ risque hémorragique
Aspirine et clopidogrel	✔ Oui	Sur des périodes limitées après pose d'un stent coronarien → ↑ risque hémorragique
Aspirine et prasugrel ou aspirine et ticagrelor	✗ Non	

Modalités de prise

	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Moment de prise par rapport à l'alimentation	Xarelto 10 mg : Avec ou en dehors des repas Xarelto 15 / 20 mg : Prise avec un repas (diminution de la biodisponibilité d'environ 30% si prise en dehors des repas)	Avec ou en dehors des repas	Avec ou en dehors des repas	Avec ou en dehors des repas Eviter de prendre un antiacide en même temps Ne pas rester en position allongée après la prise
Ouverture des gélules	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non (La biodisponibilité du Pradaxa peut être augmentée de 75% en cas d'ouverture des gélules (augmentation du risque hémorragique))
Couper/écraser les comprimés	Oui	Oui	Oui	Non applicable
Administration par sonde d'alimentation entérale	Oui Passer immédiatement la nutrition après l'administration de Xarelto	Oui Dissolution des comprimés en 5 minutes dans de l'eau	Oui	Non Alternatives : autre anticoagulant oral direct, AVK, HBPM ou héparine

Oubli d'une dose

Rivaroxaban, édoxaban (pris 1x/j)

- Prendre le comprimé oublié dès que possible le même jour et poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain
- Ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée

Rivaroxaban, apixaban, dabigatran (pris 2x/j)

Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
<ul style="list-style-type: none"> Lorsque Xarelto 15 mg est administré 2x/j, prendre Xarelto immédiatement afin d'assurer la dose journalière et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain. Ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée 	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'oubli d'une dose, prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain. Ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée 	<ul style="list-style-type: none"> 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 double dose pour compenser la dose oubliée

■ Relais entre les anticoagulants

HNF → ACOD

Donner la première dose d'ACOD au moment de l'arrêt de la perfusion d'HNF ou au maximum dans les 4 heures suivant son arrêt [1-3]

ACOD → HNF

Commencer l'HNF à l'heure de la prise prévue de l'ACOD [1-2] (prudence en cas d'IR → risque d'accumulation de l'ACOD)

HBPM (ou fondaparinux (Arixtra®)) → ACOD

Donner la première dose d'ACOD à la place et à l'heure prévue de l'HBPM ou du fondaparinux [1]

ACOD → HBPM (ou fondaparinux (Arixtra®))

Donner la première dose d'HBPM ou de fondaparinux à la place et à l'heure prévue de l'ACOD [1]

AVK → ACOD

Arrêt de l'AVK et 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 [1-3] (prudence pour les AVK à plus longue demi-vie)

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 [1] (prudence en cas d'insuffisance rénale → risque d'accumulation de l'ACOD)
- Dans les autres situations, faire un relais ACOD → HBPM (ou HNF) → AVK (car l'INR est modifié par la prise d'un ACOD) [1] (prudence en cas d'insuffisance rénale → risque d'accumulation de l'ACOD)

Sources :

[1] Anticoagulants oraux directs - Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG. Service d'angiologie et d'hémostase ; Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana, Dre Helia Robert-Ebadi, Dre Françoise Boehlen. Version 3 Février 2019 HUG

[2] swissmedicininfo.ch

[3] sgar-ssar.ch

Les principales sources utilisées pour l'élaboration de ce guide sont listées ci-après:

- Anticoagulants oraux directs - Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG. Service d'angiologie et d'hémostase ; Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana, Dre Helia Robert-Ebadi, Dre Françoise Boehlen. Version 3 Février 2019 HUG
- www.swissmedicininfo.ch (consultation septembre 2020)
- refmed-consult.chuv.ch (consultation septembre 2020)
- pharmacie.hug.ch/infos-medicaments/recommandations-d-utilisation (consultation septembre 2020)
- Traitement par le rivaroxaban. Société Suisse d'Anesthésiologie et de Réanimation (SSAR). Edition de mai 2019
- Utilisation de l'apixaban. SSAR. Version de novembre 2013
- Utilisation de l'édoxaban dans un contexte périopératoire - Directives à l'intention des anesthésistes. SSAR. Edition d'avril 2020
- Utilisation du dabigatran en anesthésie-réanimation. SSAR. Edition de septembre 2016