



HAL
open science

Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ?

Carmelo Lafuente-Lafuente, Christel Oasi, Joël Belmin

► To cite this version:

Carmelo Lafuente-Lafuente, Christel Oasi, Joël Belmin. Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ?. La Presse Médicale, 2019, 48 (2), pp.154-164. 10.1016/j.lpm.2018.11.010 . hal-02321343

HAL Id: hal-02321343

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02321343v1>

Submitted on 21 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

TITRE :

LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES PERSONNES AGEES :

FAUT-IL ENCORE PRESCRIRE DES ANTIVITAMINES K ?

**Treatment with oral anticoagulants in older patients: Should warfarin still
be prescribed?**

AUTEURS :

Carmelo LAFUENTE-LAFUENTE, MD, PhD ^{1,2}

Christel OASI, MD ¹

Joël BELMIN, MD, PhD ^{1,2}

¹ Service de Gériatrie à orientation Cardiologique et Neurologique, APHP, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, site Charles Foix, Ivry-sur-Seine.

² Faculté de Médecine Sorbonne Université.

CORRESPONDANCE A :

Dr. Carmelo LAFUENTE-LAFUENTE

Service de Gériatrie à orientation Cardiologique et Neurologique

Hôpital Charles Foix

7, avenue de la République

94205 Ivry-sur-Seine, France

Tel : +33 1 49 59 43 56 / 45 65

Fax : +33 1 49 59 43 83

E-mail: carmelo.lafuente@cfx.aphp.fr

E-mail 2: c.lafuente@nodo3.net

NOMBRE DE SIGNES : Texte : 25 048 (29 424 espaces compris).

Tables: 3 ; Figures: 0 ; Références: 49.

SOURCES DE FINANCEMENT :

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.

Sorbonne Université

CONFLITS D'INTERET :

CLF : a reçu des honoraires en tant que conférencier ou consultant de Bayer Healthcare, BMS et Sanofi-Aventis, sans aucun rapport avec ce travail.

CO : aucun.

JB : a reçu ces trois dernières années des financements (rémunérations pour des travaux de recherche ou de formation, ou invitations à des réunions scientifiques) des laboratoires pharmaceutiques Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD, Amgen, Novartis, Sanofi Aventis, Pfizer et Santor Edition.

REMERCIEMENTS ET FINANCEMENTS :

Aucun.

POINTS ESSENTIELS

1. Les antivitamine K (AVK) ont été pendant longtemps les anticoagulants oraux de référence. Cependant, ils ont plusieurs inconvénients chez le patient âgé : une iatrogénie fréquente par complications hémorragiques, la complexité de leur maniement, le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients nécessitant souvent une polymédication.
2. Deux classes d'anticoagulants oraux directs (AOD) sont disponibles en France depuis plusieurs années : a) anti-thrombine : dabigatran ; b) inhibiteurs du facteur X activé : rivaroxaban, apixaban. Leur utilisation est plus simple : l'effet est rapide, ils sont administrés à des doses fixes, une surveillance biologique n'est pas nécessaire.
3. Plusieurs essais randomisés ont montré globalement que l'efficacité des AOD est égale ou supérieure à celle des AVK dans la maladie thromboembolique veineuse et dans la fibrillation atriale. Les anti-Xa pourraient aussi être efficaces dans certains cas de maladie coronaire.
4. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le patient âgé. Dans le cadre de la fibrillation atriale, des analyses en sous-groupes montrent globalement des résultats similaires entre les plus et les moins de 75 ans. Des réductions de doses sont nécessaires chez la personne âgée pour le dabigatran et l'apixaban.
5. Les AOD sont éliminés en partie par voie rénale. Il faut réduire leur dose en cas d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 à 50 ml/min) et ils sont contre-indiqués chez les patients âgés en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).
6. Les AOD ne sont pas dépourvus de problèmes : a) ils ont des interactions médicamenteuses graves à connaître, b) des tests de coagulation spécifiques existent mais leur application clinique n'est pas validée, c) leur sécurité dans plusieurs sous-groupes de patients âgés très différents des patients inclus dans les essais cliniques n'est pas établie.

ESSENTIAL POINTS

1. Vitamin-K antagonists (VKA) have been the standard for oral anticoagulation. However, they carry several problems in older patients: frequent bleeding complications, complex management, risk of interactions with multiple drugs.
2. Two classes of direct oral anticoagulants (DOA) are currently available in France: a) direct thrombin inhibitors: dabigatran ; and b) direct factor Xa inhibitors : rivaroxaban, apixaban and others. Their management is easier: quickly effective after administration, they are given at fixed doses and do not need regular laboratory monitoring.
3. Several randomized trials have shown that DOA are non-inferior to VKA for treating venous thromboembolic disease (prophylactic or curative treatment) and atrial fibrillation (prevention of associated embolisms). DOA might be also effective for long term treatment of coronary disease, in some cases.
4. No trial has specifically studied older patients. In the context of atrial fibrillation, subgroup analysis show similar results between patients above and below 75 years old. Lower doses of dabigatran and apixaban should be used in many older people.
5. All DOA are eliminated at least partly by kidneys. Their dose must be reduced in moderate renal failure (filtration glomerular rate (FGR) 30 to 50 ml/min) and they are contraindicated in older patients with severe renal failure (FGR < 30 ml/min).
6. DOA also have other problems: a) important drug interactions are still possible, b) the clinical application of specific coagulation tests need to be defined, c) their safety in some subgroups of elderly patients, very different from patients included in clinical trials, is not known.

INTRODUCTION

L'incidence des pathologies thromboemboliques augmente progressivement avec l'âge, ce qui fait des patients âgés les consommateurs les plus importants de médicaments antithrombotiques : l'âge moyen des patients traités par un anticoagulant oral en France est de 72 ans et 40 % des patients recevant ce type de traitement ont plus de 80 ans [1]. La maladie thromboembolique veineuse et, surtout, la fibrillation atriale (FA) sont les deux indications principales des anticoagulants chez les sujets âgés.

Les antivitamines K (AVK) ont été pendant longtemps les seuls anticoagulants utilisables par voie orale, permettant un traitement au long cours. Cependant, ils ont plusieurs inconvénients qui rendent leur maniement complexe : un décalage entre l'administration et l'effet, une marge thérapeutique étroite, le besoin d'une surveillance biologique régulière et d'une adaptation fréquente des doses, de nombreuses interactions avec des médicaments et des aliments. Ces inconvénients des AVK posent souvent problème chez les personnes âgées et peuvent conduire à ne pas prescrire une anticoagulation qui était indiquée, avec une perte de chance thérapeutique.

Depuis quelques années, d'autres anticoagulants oraux ont été développés et commercialisés. Appelés « anticoagulants oraux directs » (AOD), car ils ont une action plus directe et immédiate sur la coagulation, ils ont une pharmacologie plus simple et prédictible que les AVK. Plus faciles à manier, autant pour le patient que pour le prescripteur, les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 [1].

Les AOD, peuvent-ils remplacer les AVK ? Peuvent-ils être utilisés avec sécurité chez les sujets âgés ? Faut-il abandonner les AVK ? Nous discutons dans cet article les inconvénients et les avantages relatifs des AOD et des AVK chez les personnes âgées.

PHARMACOLOGIE : ANTIVITAMINES K VERSUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Deux classes d'AOD ont été mises sur le marché français jusqu'à présent : a) les inhibiteurs directs de la thrombine, dénominations communes terminées par « -gatan », avec le dabigatran ; b) les inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa), dénominations communes terminées par « -xaban », avec deux molécules : rivaroxaban et apixaban. Le **Tableau 1** résume leurs caractéristiques pharmacologiques principales.

INITIATION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Tous les AOD ont une absorption orale rapide (pic plasmatique en 1 à 3 heures) [2,3]. Une fois dans le sang, les AOD agissent directement sur leur cible : ils inhibent de façon réversible l'activité de la thrombine et du facteur Xa plasmatiques, respectivement [2,3]. L'effet anticoagulant apparaît dès la première dose et suit de près les concentrations plasmatiques. Nul besoin donc d'initiation progressive du traitement pendant plusieurs jours, comme c'est le cas des AVK. Nul besoin non plus, en cas de relais d'une héparine injectable, de faire chevaucher les deux traitements anticoagulants pendant quelques jours.

La facilité d'initiation d'un traitement anticoagulant avec des AOD contraste beaucoup avec la phase d'initiation du traitement avec des AVK, un des aspects les plus difficiles de leur

maniement. Le décalage entre l'administration et l'effet, et la variabilité interindividuelle de l'effet anticoagulant des AVK, exigent toujours une phase initiale d'équilibration du traitement, avec des variations posologiques rapides et un risque d'instabilité des INR. Il existe pour la warfarine (Coumadine®) des schémas d'initiation validés qui permettent d'améliorer l'obtention de la posologie d'équilibre, dont un schéma spécifique au sujet âgé [4,5]. Même avec l'utilisation de ces schémas, cette phase reste délicate et il a été montré que la phase initiale du traitement avec des AVK était la période la plus à risque de complications hémorragiques [6].

SUIVI BIOLOGIQUE

Une autre grande différence avec les AVK est que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des AOD comportent beaucoup moins de variabilité intra et interindividuelle que celle des AVK [3,7]. Ce fait permet, pour tous les AOD, une administration à des doses fixes, avec des éventuels ajustements en fonction de l'âge, de la fonction rénale et, parfois, du poids du patient (apixaban) (**Tableau 2**). Finalement, puisque la dose est assez prédictible et que la marge thérapeutique est bien plus large, un suivi systématique des tests de coagulation n'est pas nécessaire avec ces médicaments. D'ailleurs, même s'il est possible de mesurer les concentrations plasmatiques de tous les AOD, des intervalles thérapeutiques de référence n'ont pas, pour l'instant, été bien définis pour ces médicaments.

La séquence typique de contrôle régulier des AVK, *prélèvement sanguin – attente du résultat – consultation avec le médecin – intégration de la nouvelle dose – planification du prochain contrôle*, peut constituer une tâche très difficile chez de nombreux patients âgés atteints de

troubles cognitifs et de la mobilité. Elle nécessite souvent le passage d'une infirmière, la réalisation des prélèvements à domicile, et une coordination entre médecin et infirmière ou aidant du patient. L'absence de besoin de suivi biologique et d'ajustement constant des doses est l'autre pilier, avec l'initiation simple du traitement, de la facilité de maniement et du confort que les AOD apportent comparés aux AVK.

ELIMINATION

Dabigatran, rivaroxaban et apixaban ont tous des demi-vies moyennes assez similaires, entre 8 et 14 h. L'élimination est presque exclusivement rénale (80%) pour le dabigatran et mixte, rénale et hépato-biliaire, pour le rivaroxaban et l'apixaban (**Tableau 1**). Ainsi, la présence d'une insuffisance rénale ou, plus rarement, d'une insuffisance hépatique, impose de modifier les doses, voire d'interdire leur usage si l'insuffisance est sévère.

Quand la fonction rénale est normale, l'effet anticoagulant des AOD diminue rapidement après leur arrêt, avec une baisse importante des concentrations plasmatiques et de l'effet anticoagulant après 12 heures [8].

PHARMACOLOGIE CHEZ LE SUJET AGE

Les quelques études pharmacologiques réalisées chez les sujet âgés montrent que, à dose égale, l'exposition au médicament (l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) est augmentée par rapport aux sujets plus jeunes (**Tableau 1**) [9-12]. Les données publiées chez le sujet âgé sont limitées et il n'est pas bien établi quel serait le mécanisme sous-jacent. Dans le cas du dabigatran [9] et de l'apixaban [10], ces études montrent une augmentation des concentrations plasmatiques au pic avec peu de variation de la demi-vie, ce qui pourrait correspondre à une augmentation de la biodisponibilité chez les personnes âgées. Dans le cas

du rivaroxaban, on observe plutôt chez le sujet âgé une réduction de la clairance totale du médicament [11,12], mais sans savoir si elle est due à une réduction de l'excrétion rénale ou bien du métabolisme hépatique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Même si leur nombre est nettement moins important qu'avec les AVK, les AOD ont des interactions médicamenteuses potentielles et certaines peuvent être importantes. Sont susceptibles d'interagir avec les AOD deux types de médicaments [3, 7] : a) les médicaments inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (amiodarone, quinidine, vérapamil, antimycosiques azolés, ticagrelor) de la P-glycoprotéine, protéine de transport qui limite l'absorption du dabigatran et du rivaroxaban ; b) les médicaments inducteurs (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) et inhibiteurs (antimycosiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine) du cytochrome P450 3A4, qui métabolise le rivaroxaban et l'apixaban. Le résumé des caractéristiques du produit détaille pour chaque molécule les associations contre-indiquées, celles non recommandées et celles à manier avec prudence. Il faut éviter dans tous les cas, comme pour les AVKs, une association avec des antimycosiques azolés (kénocolazol, itraconazole, voriconazole).

Bien entendu, comme pour les AVK, l'association avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou avec d'autres antithrombotiques (anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires) augmente le risque d'hémorragie.

EFFETS INDESIRABLES

Autre que le risque d'hémorragie, les AOD sont en général bien tolérés [2, 3]. Le dabigatran entraîne des effets indésirables digestifs chez 10-15% des patients (dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée). Les autres effets secondaires ont été décrits avec les AOD dans les études cliniques avec une fréquence égale aux AVK : rash, douleurs musculaires ou articulaires, élévation des transaminases, etc.

ANTIDOTES

Un antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est déjà commercialisé et disponible à l'hôpital [13]. Un antidote valable pour toute la classe des anti-Xa, l'andexanet-alpha, un facteur Xa recombinant modifié qui garde le site de liaison aux médicaments mais n'a pas d'activité coagulante, est dans une phase avancé du développement. Les deux produisent une normalisation rapide des tests d'hémostase après leur administration, mais il n'y a pas encore des études publiées sur leur efficacité en pratique clinique [13].

INDICATIONS, EFFICACITE RELATIVE ET PATIENTS AGES

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont commercialisés en France avec des Autorisations de Mise sur le Marché pour : a) la prévention des embolies et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale (FA) non-valvulaire ; b) la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux lors d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ; et c) le traitement

des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte.

FIBRILLATION ATRIALE : EFFICACES ET SURES CHEZ LA PERSONNE AGE

La FA est l'indication des AOD la plus fréquemment utilisée en pratique, en raison de la grande prévalence de cette pathologie. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont montré tous les trois leur efficacité dans la prévention des embolies systémiques et des AVC associés à la FA non-valvulaire, dans des essais randomisés multicentriques de grande taille et de bonne qualité méthodologique [14-16]. Globalement, les résultats de ces essais ont montré une non infériorité des AOD par rapport aux AVK dans cette indication sur le critère d'évaluation principal – le nombre total d'AVC (ischémiques et hémorragiques) – avec un taux similaire d'hémorragies. Le dabigatran et l'apixaban ont même montré des petits avantages. L'étude comparant apixaban et warfarine montrait un léger avantage de l'apixaban, tant sur le taux d'hémorragies sévères (-1% par an) que sur la réduction des AVC et embolies systémiques (-0,3% par an) [16]. Pour le dabigatran, la plus haute des deux doses utilisées (150 mg x 2/jour) était légèrement meilleure que la warfarine pour diminuer le nombre d'AVC (-0,6% par an) [14].

Les études réalisées dans la FA ont inclus de nombreux patients âgés (âge moyen de 70 à 73 ans). Les analyses par sous-groupes d'âge ne montrent pas pour les anti-Xa, rivaroxaban et apixaban, de différence statistiquement significative entre les patients de plus et de moins de 75 ans, ni sur l'efficacité ni sur le risque hémorragique [15, 16].

Concernant le dabigatran, l'analyse par sous-groupes d'âge montre que son efficacité pour la prévention d'événements emboliques, comparée à la warfarine, est similaire chez les patients de plus de 75 ans (c'est-à-dire, non-infériorité de la dose de 110mg x2/j, légère supériorité de la dose de 150mg x2/j) [17]. Pourtant, cette analyse montre aussi une augmentation significative des hémorragies sévères chez les patients de plus de 75 ans comparés aux sujets plus jeunes, augmentation plus prononcée avec la dose de 150 mg x 2/jour [17].

Plusieurs méta-analyses ont rassemblés les essais comparant les AOD avec les AVK dans la FA. Dans la population générale, tous âges confondus, une méta-analyse trouve une réduction de la mortalité globale – cardiovasculaire et hémorragique – quand on regroupe ensemble dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban *versus* la warfarine [18]. Une révision systématique Cochrane trouve également une réduction de la mortalité et des événements emboliques avec les anti-Xa comparés à la warfarine, et probablement une réduction aussi des hémorragies graves [19]. Cette révision systématique a cumulé ensemble l'apixaban et le rivaroxaban avec d'autres anti-Xa oraux et avec l'idraparinux, un anti-Xa injectable de demi-vie longue. Il faudrait assumer un effet de classe, commun à tous les anti-Xa, pour tenir compte de ces résultats cumulés, mais cet effet-là serait possible.

Deux autres méta-analyses ont combiné spécifiquement les sous-groupes de patients de plus de 75 ans [20, 21]. Elles montrent que l'efficacité des AOD chez les patients âgés est égale ou supérieure à la warfarine, avec un risque hémorragique égal ou inférieur, sauf pour la dabigatran, qui montrait un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus grand que la warfarine. Le risque d'hémorragie intracrânienne de tout type, par contre, est moindre avec tous les AOD, ce qui est particulièrement intéressant chez les patients âgés.

La Haute Autorité de Santé, dans sa dernière évaluation de mai 2018, considère les ADO comme des anticoagulants de première intention dans la FA, au même niveau que les AVK [22]. La Société Européenne de Cardiologie va plus loin dans sa dernière guide de pratique clinique de 2016 et recommande utiliser de préférence un ADO, si possible, plutôt qu'un AVK chez les patients avec un nouveau diagnostic de FA non valvulaire [23].

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : EFFICACES, MAIS PEU DE DONNEES CHEZ LE PATIENT AGE

Les AOD ont montré être non inférieurs aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse lors d'une chirurgie orthopédique [2]. Pour le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse, phlébite ou embolie pulmonaire, les 3 molécules ont montré une efficacité et sécurité comparables, non inférieures, au schéma de traitement de référence – traitement initial par HBPM puis AVK – dans des essais randomisés de bonne taille [24-27]. Seule différence entre les AOD dans cette indication, le dabigatran est introduit après un traitement initial par HBPM, alors que le rivaroxaban et apixaban sont d'emblée le traitement curatif, sans traitement initial par des HBPM. Il faut, cependant, remarquer que la dose initiale de rivaroxaban ou d'apixaban doit être plus élevée pendant les premiers jours du traitement (voir le **Tableau 2**).

A la différence des études menées dans la FA, les essais cliniques de phase III dans la maladie thromboembolique ont inclus beaucoup moins de patients âgés. L'âge moyen des patients inclus dans ces essais variait entre 55 et 61 ans. Dans son ensemble, seulement 14% de tous les patients inclus avaient plus de 75 ans, ce qui ne permet pas de réaliser des analyses de

sous-groupes fiables. En conséquence, il existe plus d'incertitude sur l'efficacité et, particulièrement, la sécurité des AOD dans cette indication chez les patients âgés. Surtout si on considère que, dans cet usage, les doses initiales sont plus élevées et que, par la suite, il faut garder la dose d'entretien la plus élevée, aucune adaptation de dose étant réalisée dans ces études en fonction de l'âge ou de la fonction rénale.

MALADIE CORONAIRE : PEUT-ETRE, A SUIVRE

Certains ADO, ont été étudiés dans la prévention secondaire d'évènements cardiovasculaires après un syndrome coronarien aigu, dans plusieurs types de situations :

Tout d'abord, après pose de stent coronarien – urgente ou programmée – chez des patients atteints aussi de FA. Dans cette situation, une bithérapie combinant un seul antiplaquettaire (clopidogrel ou un autre inhibiteur de la P2Y12) avec dabigatran-110 mg ou rivaroxaban-15 mg a montré, dans des essais randomisés de bonne qualité, être associée à moins d'hémorragies que la trithérapie de référence combinant 2 antiplaquettaires plus warfarine, avec une efficacité comparable sur les évènements coronariens et cardiovasculaires [28, 29]. Des résultats similaires avaient été obtenus avec une bithérapie warfarine plus clopidogrel comparé à la triple thérapie [30]. Ces résultats sont très intéressants car ce cas de figure – pose récente de stent et FA en plus – est très fréquent chez le patient âgé et ils montrent qu'une bithérapie antithrombotique avec une anticoagulation plus un antiplaquettaire inhibiteur de la P2Y12 est probablement aussi efficace et moins risquée que la trithérapie combinant deux antiagrégants plus une anticoagulation.

Ensuite, deux grands essais randomisés contrôlés ont montré que, après un syndrome coronarien aigu (avec ou sans pose de stent) et chez des patients avec une maladie coronaire stable, l'ajout au traitement antiplaquettaire (simple ou double) de rivaroxaban à doses réduites (2,5 à 5 mg x 2/jour), diminuait l'incidence d'évènements cardiovasculaires graves (réduction brute de -1,3 à -1,8 % d'évènements / an) mais au coût d'une augmentation des hémorragies (augmentation brute de 1,2 à 1,5% d'hémorragies graves / an) [31, 32]. Un essai similaire avec l'apixaban, après syndrome coronarien aigu, fut arrêté de façon prématurée en raison d'un taux d'hémorragies sévères significativement plus important, sans évidence d'une meilleure efficacité [33].

PROTHESES MECANQUES VALVULAIRES : NON ! TOUJOURS DES AVK

Un seul essai clinique a été mené jusqu'à présent chez des patients porteurs d'une prothèse mécanique mitrale et/ou aortique et fut un échec, avec un arrêt prématuré en raison d'un excès d'hémorragies graves dans le groupe dabigatran, comparé à la warfarine [34]. Les AVK restent donc les seuls anticoagulants oraux utilisables dans cette indication.

ETUDES DE VRAIE VIE

Plusieurs registres et études observationnelles, souvent de grande taille et issues de bases de données nationales, ont suivi les patients mis sous AOD en conditions réelles d'utilisation, dans le cadre de la pratique habituelle, hors du cadre très strict des essais randomisés contrôlés. Les résultats de toutes ces études sont largement coïncidents et sont très bien résumés dans la révision systématique et méta-analyse d'études de vraie vie réalisée par Ntaios *et al* qui regroupe des données de 28 études nationales et plus 600 000 patients [35]. Cette révision montre que, dans les études de vraie vie et par rapport à la warfarine, tous les ADO

montrent une efficacité similaire sur les AVC et les embolies systémiques et sont associés avec une nette réduction des hémorragies intracrâniennes. L'apixaban est associé avec moins d'hémorragies digestives et moins d'hémorragies graves totales. Le dabigatran et rivaroxaban présentent plus d'hémorragies digestives mais un nombre égal d'hémorragies graves totales. Finalement, l'apixaban et le dabigatran apparaissent associés à une moindre mortalité globale.

Une cohorte nationale, à Taiwan, a suivi tous les patients de 90 ans ou plus suivant différents traitements antithrombotiques [36]. L'âge moyen était de 93 ans et les patients inclus avaient bien plus de comorbidités que dans les essais randomisés publiés jusqu'à présent : le score CHA2DS2-VASc moyen, par exemple, était à 5,2 (maximum possible : 7). Dans cette cohorte, les ADO n'ont pas montré de différence, comparés à la warfarine, sur l'incidence d'AVC ni sur la fréquence d'hémorragie grave de tout type. En revanche, la fréquence d'hémorragie intracrânienne était sensiblement moindre sous ADO (moins de la moitié que sous warfarine).

DOSES ET ADAPTATION DE LA DOSE

PATIENT AGE

Aucun essai clinique sur les AOD n'a été spécifiquement réalisé chez les patients âgés pour le moment. Si bien les essais réalisés chez des patients en FA ont inclus un nombre important de patients âgés, ces patients n'étaient pas, en moyenne, ni très âgés ni très malades (score CHADS moyen 2 à 3,4, prévalence d'insuffisance cardiaque ou de diabète inférieures à 35%). Basés sur ces études et les quelques études de pharmacocinétique réalisées, les doses recommandées pour les patients de plus de 75-80 ans sont (**Tableau 2**) : a) pour le

dabigatran : 110 mg x 2 fois /jour ; b) pour le rivaroxaban, pas d'ajustement de dose en raison de l'âge ; et c) pour l'apixaban, une réduction à la moitié, à 2,5 mg x 2 fois /jour, chez les patients présentant 2 ou plus des 3 caractéristiques suivantes : âge > 80 ans, poids inférieur à 60 Kg, insuffisance rénale modérée (DFG estimé 30 à 50 ml/min).

Ces doses sont très certainement bien adaptées aux patients âgés qui se rapprochent du patient moyen inclus dans les essais cliniques. En revanche, il n'existe actuellement que très peu de données chez les patients trop éloignés de ce patient « moyen » : les patients très âgés (presque aucun patient de > 95 ans inclus), à très bas (ou à très fort) poids, atteints de malnutrition et hypo-albuminémie (forte liaison des anti-Xa aux protéines), fragiles, ou avec beaucoup de comorbidités. Les patients âgés qui combinent plusieurs de ces caractéristiques cliniques présentent à priori, compte tenu de la pharmacologiques des AOD, un risque de surdosage avec les doses habituelles recommandées. Un exemple, assez fréquent en Gériatrie : une patiente en FA de 92 ans (grand âge), 41 Kg (bas poids), dénutrie (albumine basse) et avec des comorbidités importantes (fragile), dont une insuffisance rénale modérée (moindre élimination). Il n'est pas clair actuellement quelle serait la meilleur option thérapeutique chez ce type de patients âgés : les traiter toujours avec de la warfarine et éviter les AOD ? AOD à dose habituelle ? AOD avec une réduction additionnelle de la dose (mais il faudrait encore définir quelle dose et quel type de patients) ?

INSUFFISANCE RENALE

Etant donné que tous les AOD ont une élimination rénale plus ou moins importante (**Tableau 1**), la fonction rénale est toujours à vérifier avant leur utilisation. Il est important aussi d'y penser en cas de maladie aiguë afin de réduire la dose ou d'arrêter temporairement ces

anticoagulants en cas de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, jusqu'à ce que la fonction rénale s'améliore [37]. Dans cet article nous avons préférée, pour simplifier, de parler de « débit de filtration glomérulaire (DFG) » plutôt que de l'une ou l'autre des formules possibles pour son estimation.

En cas d'insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 50 ml/min), des réductions de doses sont nécessaires (**Tableau 2**). Avec la réduction de dose appropriée, les AOD ont montré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 50ml/m) maintenir leur efficacité sans excès de phénomènes hémorragiques [38].

A priori, ces médicaments devraient pouvoir être utilisés chez des patients en insuffisance rénale sévère si on pouvait définir la dose appropriée à chaque stade. L'Agence Européenne du Médicament et la *Food and Drug Agency* nord-américaine ont approuvée la prescription de rivaroxaban (à 15mg x1/j) et d'apixaban (à 2,5mg x2/j) chez des patients ayant un DFG entre 15 et 29 ml/min [22, 39]. Cependant, cet usage est basé sur des données de petites études pharmacocinétiques et sur des modélisations pharmacologiques, puisque l'insuffisance rénale sévère a été sans exception un critère d'exclusion dans tous les essais thérapeutiques avec des AOD publiés jusqu'à présent [39]. En conséquence, chez les personnes âgées, chez qui il existe en plus un effet de l'âge (voir la section « Pharmacologie »), il nous semble plus prudent, de ne pas utiliser des AOD à des DFG de 15 à 29 ml/min jusqu'à que plus de données soient disponibles.

SUIVI BIOLOGIQUE

L'obligation de suivre régulièrement l'INR et adapter la dose constitue, avec la phase initiale d'introduction, la difficulté principale que les patients sous AVK rencontrent. D'autant plus que la variabilité des INR et la fréquence des surdosages semblent plus importantes dans la population gériatrique, ce qui amène souvent à un suivi de l'INR plus fréquent chez les personnes âgées [40, 41].

Des tests d'hémostase spécifiques sont actuellement disponibles aussi pour les AOD : le temps de thrombine diluée pour le dabigatran, un test d'activité anti-Xa spécifique pour l'apixaban et rivaroxaban [2, 3]. Ces tests ne sont pas utilisés pour faire un suivi systématique, qui n'est pas indiqué, mais pour évaluer le degré d'anticoagulation dans certains cas particuliers : a) nécessité d'un geste urgent à risque hémorragique, notamment chirurgical, b) accident thrombotique ou hémorragique.

Chez les patients âgés fragiles qui accumulent plusieurs facteurs faisant douter que les doses recommandées des AOD ne sont pas adaptées (voir « patient âgé »), une alternative serait une adaptation individualisée de la dose à l'aide d'une ou deux mesures des concentrations plasmatiques après une dose initiale d'épreuve. Cela exige, toutefois, avoir des intervalles de références de concentrations plasmatiques optimales. Malheureusement, des données sur la corrélation entre concentrations plasmatiques et résultats cliniques n'ont pas été publiées jusqu'à présent que pour le dabigatran [42]. Un schéma d'adaptation de la dose du dabigatran en fonction des concentrations obtenues avait aussi été proposé par le laboratoire aux autorités de régulation Nord-Américaines [43]. Rien de similaire n'a été publié ni proposé pour l'apixaban ou le rivaroxaban jusqu'à présent. L'absence de possibilité de suivi biologique des

AOD peut être vue ainsi, paradoxalement, comme un désavantage dans ces sous-groupes de patients à risque.

Les AOD perturbent aussi les tests habituels d'hémostase. Le temps de prothrombine (et donc l'INR) et le temps de céphaline activée sont allongés, mais ils ont une mauvaise corrélation avec l'activité anticoagulante de ces médicaments et ne peuvent pas servir à l'évaluer.

ESTIMATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE

Comme attendu, le principal problème de tolérance des AOD, tout comme pour les AVK, est leur risque hémorragique. Les taux de saignement, toutes sévérités confondues, observés dans les essais cliniques, sont de 15 à 20% au décours d'un traitement prolongé, taux égaux ou légèrement inférieurs à ceux retrouvés sous AVK. Concernant les hémorragies majeures, tous les essais cliniques ont noté une diminution relative des hémorragies intracérébrales par rapport aux AVK [14–16, 20, 21, 24-27]. Il semble exister, néanmoins, une augmentation relative des hémorragies digestives chez les personnes âgées, par rapport aux AVK, avec le rivaroxaban et, surtout, le dabigatran [20, 21, 44].

FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUE ET SCORES DE RISQUE

Plusieurs scores de risque hémorragique ont été validés pour les patients sous traitement chronique par des AVK, dont les plus utilisés sont HAS-BLED, HEMORR2HAGES et ATRIA. Malgré leurs imperfections (capacité prédictive modeste, non développés pour une

population gériatrique), ils sont utiles en pratique clinique [45, 46]. En revanche, ces scores sont spécifiques des AVK et ils ne sont pas directement applicables aux AOD.

Un autre score de risque hémorragique – *ABC (age, biomarkers, clinical history)* – a été récemment développé et validé à partir de grandes cohortes de patients sous différents anticoagulants oraux : apixaban, dabigatran et warfarine [47]. Il est indépendant de l'anticoagulant utilisé et semble avoir une meilleure capacité prédictive que HAS-BLED. En revanche, il nécessite le dosage de biomarqueurs (troponine ultrasensible, GDF-15 ou cystatine C) et son calcul est plus complexe, requérant l'usage d'un nomogramme ou d'une application web (<http://www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators>)

ANTIPLAQUETTAIRES : RISQUE HEMORRAGIQUE RELATIF

Deux méta-analyses d'études contrôlées, dont une n'analysant que des patients âgés, montrent que le risque d'hémorragie grave associé à un traitement chronique par antiplaquettaires (simple ou double, aspirine ou autre molécule) est très proche, sinon égal, du risque d'hémorragie grave sous AVK [48, 49]. L'aspirine a montré aussi un taux d'hémorragie grave égal à l'apixaban dans un essai randomisé de grande taille chez des patients en FA [50]. En conséquence, l'aspirine ne devrait pas être considérée comme un substitut d'une anticoagulation chez des patients jugés à risque hémorragique trop élevé, ce qui est une pratique fréquente en cas de FA [51].

EDUCATION THERAPEUTIQUE

Une éducation thérapeutique bien menée (et, idéalement, ciblée pour les patients âgés et leur entourage) a prouvé limiter la variabilité de l'INR et le nombre de surdosages chez les patients sous AVK ; il en est de même pour la prise en charge par des cliniques des anticoagulants (mais peu développées en France) [52, 53]. Comme pour les AVK, le patient sous AOD doit être éduqué à leur usage : les précautions à prendre sont très similaires, à la seule exception du suivi biologique, qui n'est plus nécessaire (**Tableau 3**).

CONCLUSIONS

Les AVK ont été pendant longtemps les seuls anticoagulants disponibles par voie orale. Leur efficacité a été bien établie pour le traitement au long cours des pathologies thromboemboliques artérielles et veineuses, et leur utilisation chez le patient âgé est bien connue. Leurs inconvénients sont également bien connus : une phase d'initiation complexe, une marge thérapeutique étroite avec des posologies changeants et le besoin d'une surveillance biologique régulière, des interactions médicamenteuses nombreuses. Depuis plusieurs années, d'autres anticoagulants par voie orale sont aussi disponibles, inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa. Ils sont beaucoup plus faciles à utiliser que les AVK : leur initiation est beaucoup plus aisée, l'estimation de la dose est simple, et ils ne nécessitent pas de surveillance biologique. Cela se traduit par un confort plus grand pour le patient (et le prescripteur) et un moindre impact du traitement anticoagulant sur leur qualité de vie.

L'efficacité des AOD a été prouvée dans la maladie thromboembolique veineuse et la fibrillation atriale, dans des essais cliniques de bonne qualité les comparant avec les traitements de référence, avec parfois quelques avantages, notamment une diminution des

hémorragies intracrâniennes et un petit surplus d'efficacité dans certains cas. Les essais effectués dans le traitement de la fibrillation atriale ont inclus de nombreux patients âgés de plus de 75 ans et montrent que leur utilisation est parfaitement possible dans cette population, sans grandes variations d'efficacité ou de risque hémorragique, à condition de bien connaître leur maniement, leur dosage (**Tableau 2**) et de respecter les précautions nécessaires à leur prescription (**Tableau 3**). Globalement, les AOD constituent une alternative efficace aux AVKS chez les patients âgés, au moins aussi sûrs, avec une plus grande simplicité d'utilisation et un plus grand confort pour le patient, ce qui sont des avantages non négligeables.

Les ADO ne sont pas pourtant dépourvus d'inconvénients. Nous ne recommandons pas de les utiliser en cas d'insuffisance rénale sévère chez la personne âgée, malgré cette possibilité théorique, jusqu'à avoir plus de données sur la sécurité de leur usage dans cette situation. La fonction rénale est à suivre régulièrement et aussi en cas de maladie aiguë. Il faut savoir que des interactions médicamenteuses graves peuvent exister. Comme pour les AVK (et tout anticoagulant, d'ailleurs), le patient doit être éduqué à leur usage (**Tableau 3**).

Enfin, plusieurs sous-groupes de patients âgés, fréquentes dans la pratique gériatrique, ont des caractéristiques cliniques très éloignées de celles des patients inclus dans les essais thérapeutiques, pour lesquels les doses recommandées des AOD ont été calculées et validées. Il s'agit des patients combinant plusieurs facteurs pouvant être associés à des concentrations plasmatiques plus élevées : patients très âgés, à très bas poids, dénutris, avec hypoalbuminémie, ou des comorbidités multiples, surtout si associés en plus à une insuffisance rénale, même modérée. Il n'y a pas actuellement de données publiées sur la sécurité, l'efficacité et l'adéquation des posologies des ADO chez ces patients, qui sont à

risque hémorragique élevé. Chez eux, le médecin devra évaluer individuellement, au cas par cas, quelle alternative mettre en place si une anticoagulation est nécessaire : a) utiliser des AVK sous contrôle INR (plus sûr, moins aisé, moins confortable) ; b) utiliser des AOD à la plus basse des doses recommandées (plus facile et confortable, moins de certitude sur la sécurité) ; c) utiliser des AOD à la plus basse des doses recommandées et faire un contrôle des concentrations plasmatiques pour s'assurer qu'il n'existe pas de surdosage (stratégie non validée, pas de concentrations plasmatiques optimales définies).

RÉFÉRENCES

1. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance - Avril 2014. Accessible (mars 2018) sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
2. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol* 2015 Feb;29(1):10-20.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, *et al*; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-1393.
4. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, *et al*. Initiation of warfarin in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005;118:137-42.
5. Gouin-Thibault I, Levy C, Pautas E, Cambus JP, Drouet L, Mahé I, *et al*. Improving anticoagulation control in hospitalized elderly patients on warfarin. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:242-7.
6. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
7. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 2011;130:46-58.

8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, *et al.* Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
9. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
10. Frost C, Nepal S, Barrett Y, LaCreta F. Effects of age and gender on the single-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of apixaban (abstract PP-MO-407). *J Thromb Haemost* 2009;7:455.
11. Kubitza D, Becka M, Mueck W, *et al.* The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor [abstract no. 905]. *Blood* 2006;108: 905.
12. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, *et al.* Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-86.
13. Tornkvist M, Gustav Smith J, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res* 2018;162:22–31.
14. RE-LY Steering Committee and Investigators, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
15. ROCKET AF Investigators, Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

16. ARISTOTLE Committees and Investigators, Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
17. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al.* Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
18. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, *et al.* Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2508-21.
19. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Mar 6;3:CD008980.
20. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857-64.
21. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132:194-204.
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiches de bon usage du médicament : Les anticoagulants oraux. Accessible (septembre 2018) sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.

24. RE-COVER Study Group, Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
25. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, *et al.*; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
26. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, *et al.*; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, *et al.*; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
28. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
29. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, *et al.*; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
30. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, *et al.*; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lance.* 2013;381:1107-15.

31. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, *et al*; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, *et al*; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
33. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, *et al*; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
34. Eikelboom JW¹, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, *et al*; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
35. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48(9):2494-2503.
36. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, *et al*. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation - A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658. [Epub ahead of print].
37. Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, Bogliari G, Cianella F, Verso M, *et al*. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2018; 16(5):833-841.
38. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among

- atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011373.
39. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, *et al.* Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.
 40. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. *Br J Haematol* 2003;120:526-8.
 41. Gurwitz JH, Field TS, Radford MJ, Harrold LR, Becker R, Reed G, *et al.* The safety of warfarin therapy in the nursing home setting. *Am J Med* 2007;120:539-44.
 42. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, *et al*; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
 43. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
 44. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, *et al.* Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
 45. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861-7.

46. Jaspers Focks J, van Vugt SP, Albers-Akkers MT, Lamfers EJ, Bloem-de Vries LM, Verheugt FW, *et al.* Low performance of bleeding risk models in the very elderly with atrial fibrillation using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2016;14:1715-24.
47. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, *et al*; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(20):1582-90.
48. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;10:512-20.
49. Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1500-1510.
50. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al*; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Mar 3;364(9):806-17.
51. Averlant L, Ficheur G, Ferret L, Boulé S, Puisieux F, Luyckx M, *et al.* Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging* 2017;34:701-710.
52. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well informed older patients. *Arch Intern Med* 2004;164:2044-50.
53. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palaretti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment. *Circulation* 2011;124:824-9.

TABLEAU 1. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

	Anti-IIa	Anti-Xa	
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Biodisponibilité	6%	80 - 90%	34 - 88%
T max (h)	1,25 - 3	2 - 4	1 - 3
T ½ (h)	10 - 17	5 - 13	8 - 15
Excrétion rénale	80%	33%	24%
Modifications chez le sujet âgé	↑↑AUC x 1,7 - 2 fois, ↑C max de 25% T max et T ½ égales [9]	↑AUC x 1,5 fois, ↓CL de 10-20% T max égal [11,12]	↑C max et ↑AUC de 30% T max et T ½ similaires [10]
Interactions médicamenteuses principales *	Inhibiteurs (<i>ex. amiodarone, vérapamil, ticagrelor</i>) et inducteurs (<i>ex. millepertuis, rifampicine</i>) de la p-GP	Inhibiteurs / inducteurs de la p-GP. + Inhibiteurs / inducteurs du CYP3A4	Inhibiteurs (<i>ex. kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir</i>) et inducteurs (<i>ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital</i>) du CYP3A4

Adapté de Salem et al [2] et EHRA Practical Guide [3].

AUC = aire sous la courbe, CL = clairance du médicament, C max = concentration plasmatique maximale (pic), p-GP = p-glycoprotéine, T max = temps pour atteindre le pic plasmatique, T ½ = demi-vie moyenne.

* Liste non exhaustive, consulter le résumé des caractéristiques de chaque produit.

TABLEAU 2. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : DOSES POUR UN TRAITEMENT CURATIF (MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET FIBRILLATION ATRIALE).

	Anti-IIa	Anti-Xa	
	Dabigatran <i>Pradaxa</i> ®	Rivaroxaban <i>Xarelto</i> ®	Apixaban <i>Eliquis</i> ®
Dose de maintien	150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j
Traitement en phase aiguë de la maladie thromboembolique veineuse	Même dose, après 5 jours d'une HBPM à dose curative	15mg <u>x2/j</u> pendant 21 jours, sans HBPM initiale	10mg <u>x2/j</u> pendant 7 jours, sans HBPM initiale
Patients > 75-80 ans	110 mg x 2/j	20 mg x 1/j	2,5 mg x 2/j *
Insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 50 ml/m)	150 mg <u>x 1/j</u>	15 mg x 1/j	2,5 mg x 2/j *
Insuffisance rénale sévère, stade IV (DFG entre 15 et 30 ml/m)	Contre-indiqué !	Théoriquement possible, non recommandé chez le sujet âgé	
Insuffisance rénale sévère, stade V (DFG < 15 ml/m)	Contre-indiqués !		

Adapté de la Guide Pratique de l'*European Heart Rhythm Association* [3]. DFG = débit de filtration glomérulaire ; x 1/j = une fois par jour ; x 2/j = deux fois par jour (matin et soir).

* L'apixaban est à réduire à 2,5mg x 2/j si le patient présente 2 des 3 facteurs suivants : âge > 80 ans, DFG < 50 ml/min, poids < 60 Kg.

Note : recommandations de dosage au jour de l'écriture de cet article. Ces recommandations pouvant évoluer, le lecteur devra les vérifier dans le résumé des caractéristiques de chaque produit.

TABLEAU 3. PRECAUTIONS A SUIVRE AVANT DE PRESCRIRE UN INHIBITEUR DIRECT DE LA THROMBINE OU DU FACTEUR XA.

- ▶ Vérifier l'**indication** d'un traitement anticoagulant
- ▶ Vérifier qu'il n'existe pas un **risque hémorragique** excessif : le score *ABC* de risque hémorragique peut être appliqué aux patients sous ADO. Il nécessite de la détermination de la troponine ultrasensible et du GDF-15 ou la cystatine C.
Calculatrice web : <http://www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators>
Eviter autant que possible l'association avec les antiplaquettaires, surtout avec 2 antiplaquettaires (augmentation importante d'hémorragies majeures).
- ▶ Vérifier la **fonction rénale** : réduire la dose si DFG entre 30 et 50ml/min ; non recommandés chez le patient âgé si DFG < 30ml/min (voir Tableau 2).
- ▶ **Adaptation de la dose** selon l'âge et la fonction rénale : voir Tableau 2.
- ▶ Vérifier qu'il n'existe pas un risque d'**interactions médicamenteuses** : amiodarone, clarithromycine, érythromycine, kétoconazole, quinidine, rifampicine, ritonavir, vérapamil. Eviter autant que possible, réduire la dose sinon (voir le RCP)
- ▶ **Eduquer le patient** : bien respecter la dose et la fréquence des prises, ne pas prendre d'autres médicaments sans consulter, prévenir toujours qu'il prend un anticoagulant, arrêter et consulter si saignement, poser la question de l'arrêt temporaire lors de procédures dentaires et autres procédures invasives.

AVKs = anticoagulants anti-vitamine K, DFG = débit de filtration glomérulaire, RCP = résumé des caractéristiques du produit.