

# Référentiel NACO

**COSEPS**

**AP-HM**

**Pr. B. Vialettes**

## Médicaments cardiovasculaires

Agonistes adrénergiques  
Antagonistes adrénergiques  
Antiarythmiques  
Inotropes (cardiotoniques)

## Douleur

Agonistes opioïdes  
Sédatifs pédiatrie

## Diabète

Hypoglycémiant  
Insuline

## Médicaments de l'hémostase

AVK  
Héparines  
Inhibiteurs Xa  
Inhibiteurs IIa  
Thrombolytiques

Sécurisation  
par protocoles

# MHR

Sécurisation  
par référentiels

Sécurisation  
par mesures  
conservatoires

## Autres

Cancérologie  
Anesthésiques  
Curares  
Produits de contraste  
Produits en solution  
lipidique

## Solutés

Cardioplégie  
Dextrose  
Solutés  
hypertoniques  
Dialyse  
Nutrition  
parentérale  
Eau pour injection  
(volume >100ml)

NACO

# Procédure suivie

- Choix de **deux rédacteurs**: un cardiologue rythmologue (**Pr. JC. Deharo**) et un biologiste de la coagulation (**Pr. P. Morange**)
- Un **groupe de relecture** (*cardiologues, orthopédistes, anesthésistes, néphrologues, gérontologues, réanimateurs ...*)
- Une **validation pluridisciplinaire** (groupe 5 du COSEPS)
- **Publication du référentiel** sur sites « COSEPS » et « Médicament » de la CME

# REFERENTIEL NACO

DCI	Dabigatran			Rivaroxaban			Apixaban
Spécialité	Pradaxa®			Xarelto®			Eliquis®
Dosages	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg

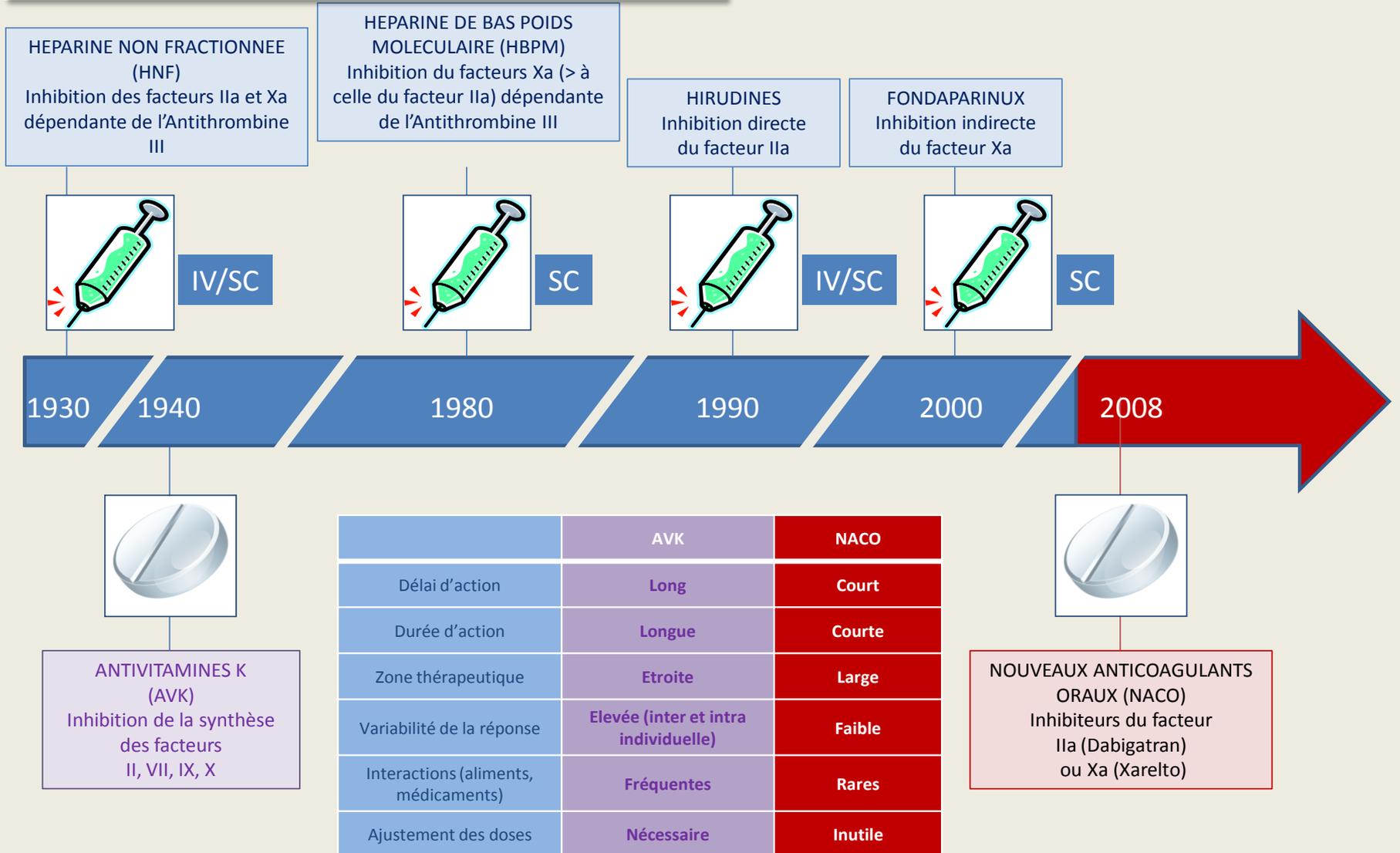
**Ce référentiel n'abordera pas le cas de l'Apixaban qui n'a pas encore reçu de tarif de remboursement en France et pour lequel nous n'avons donc encore pas suffisamment d'expérience pratique.**

**Rappel** : comme pour tous les médicaments, tous les effets indésirables, en particulier les effets indésirables graves et les effets inattendus des anticoagulants doivent être **déclarés en pharmacovigilance (43962)**

# Descriptif simplifié des NACO dans l'anticoagulation

## Les NACO parmi les anticoagulants

Référentiel NACO - 1



HEPARINE NON FRACTIONNEE (HNF)  
Inhibition des facteurs IIa et Xa dépendante de l'Antithrombine III

HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)  
Inhibition du facteurs Xa (> à celle du facteur IIa) dépendante de l'Antithrombine III

HIRUDINES  
Inhibition directe du facteur IIa

FONDAPARINUX  
Inhibition indirecte du facteur Xa

IV/SC

SC

IV/SC

SC

1930

1940

1980

1990

2000

2008

ANTIVITAMINES K (AVK)  
Inhibition de la synthèse des facteurs II, VII, IX, X

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)  
Inhibiteurs du facteur IIa (Dabigatran) ou Xa (Xarelto)

# Les molécules disponibles et leurs posologies

Ce ne sont pas des anticoagulants à tout faire :

ils ont reçu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) pour :

La **prévention des accidents emboliques dans la FA non valvulaire** pour le Dabigatran et le Rivaroxaban

La **prévention de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique** pour le Dabigatran et le Rivaroxaban

Le **traitement de la phlébite ou l'embolie pulmonaire** pour le Rivaroxaban seulement

**Rappelons qu'ils sont formellement contre-indiqués en cas de prothèse valvulaire mécanique**

Référentiel NACO - 2



**Des posologies différentes selon les indications du traitement**



Indications	 <b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>			 <b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>		
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20mg
Fibrillation auriculaire non valvulaire	Non indiqué	 2/j 	 2/j 	Non indiqué	 1/j	 1/j
Prévention de la phlébite en chirurgie orthopédique	  2 cps en 1 prise	  2 cps en 1 prise	Non indiqué	 1/j	Non indiqué	
Traitement phlébite et embolie pulmonaire	Non indiqué			 2/j puis  1/j		 1/j

# Les situations potentiellement dangereuses

Référentiel NACO - 3



## FA non valvulaire Des posologies différentes selon les patients



### Dabigatran (Pradaxa®)



Posologie habituelle dans la FA  
150 mg deux fois par jour  
à 12 heures d'intervalle



### Rivaroxaban (Xarelto®)

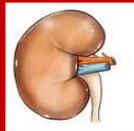


Posologie habituelle  
dans la FA  
20 mg/j en une prise  
pendant un repas

### Situations à risque



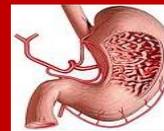
• 75-80 ans  
→ 150 ou 110  
x 2/j  
  
• > 80 ans  
→ 110 x 2/j



Cl Créatinine  
(Cockroft)  
30-50 ml/mn  
  
→ 150 ou  
110 x 2/j)

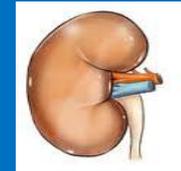


Comédication  
par Vérapamil  
  
→ 150 ou  
110 x 2/j)



• Gastrite-  
Oesophagite  
→ 150 ou  
110 x 2/j  
• Risque élevé  
De saignement  
→ 110 x 2/j

### Situation à risque



Clearance créatinine 15-49 ml/mn  
(Cockroft)  
  
→ 15 mg/j

# Que demander à un patient pour savoir s'il prend un NACO

## Les cartes des fabricants



**Le Dabigatran se présente en gélules bleues et blanches identiques à 75, 110 et 150 mg**

**Rivaroxaban se présente en petits comprimés :**

**Rose pour le 10 mg**

**Brun clair pour le 15 mg**

**Brun plus foncé pour le 20 mg**

# Tests d'hémostase et NACO

- **Aucun test d'hémostase n'est à réaliser pour le suivi** en routine de ces médicaments. Par contre, leur élimination en partie par voie rénale nécessite un suivi biologique de la **clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft** (et non le MDRD). Il est proposé de contrôler la fonction rénale à intervalle régulier (tous les 6 mois).
- **Lorsqu'une prise de NACO est suspectée sans qu'on sache lequel, deux tests sont à préconiser :**
- Le Temps de Thrombine qui est systématiquement allongé en cas de prise de Dabigatran et normal en cas de prise de Rivaroxaban ,
- l'activité anti-Xa spécifique ou non est  $> 0.1$  UI/mL sous Rivaroxaban et égale à 0 sous Dabigatran
- **Le dosage des NACO peut être réalisé** de façon fiable à l'aide d'un test chromogène anti-Xa pour le Rivaroxaban ou anti-IIa pour le Dabigatran\*\*\*.
- **Interférence avec bilan de coagulation**

**NB\*\*\*: L'interprétation du résultat nécessite donc la connaissance de l'heure du prélèvement par rapport à l'heure d'administration et la dose de médicament pris par le patient.**

## Interférences avec bilan de coagulation

Test	Dabigatran	Rivaroxaban
TP, Quick (%)	↓	↓
INR	↑	↑
Temps de céphaline avec activateur (TCA)	↑	↑
Fibrinogène	Aucune influence	Aucune influence
D-dimères	Aucune influence	Aucune influence
Temps de Thrombine	↑↑	Aucune influence
Facteurs de la coagulation (II,V,VII,VIII, IX, X, XI)	↓	↓
Activité anti-Xa (pour l'héparine)	Aucune influence	↑
Dosage de l'antithrombine	Aucune influence	Aucune influence
Dosage des protéines C *	↑	↑
Dosage de Protéine S Libre	Aucune influence	Aucune influence
Recherche d'anticoagulant circulant	Faux positifs	Faux positifs
Résistance à la protéine C activée	Non réalisable	Non réalisable
Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine	Aucune influence	Aucune influence
Anticorps anticardiolipine et anti-beta2GPI (ELISA)	Aucune influence	Aucune influence

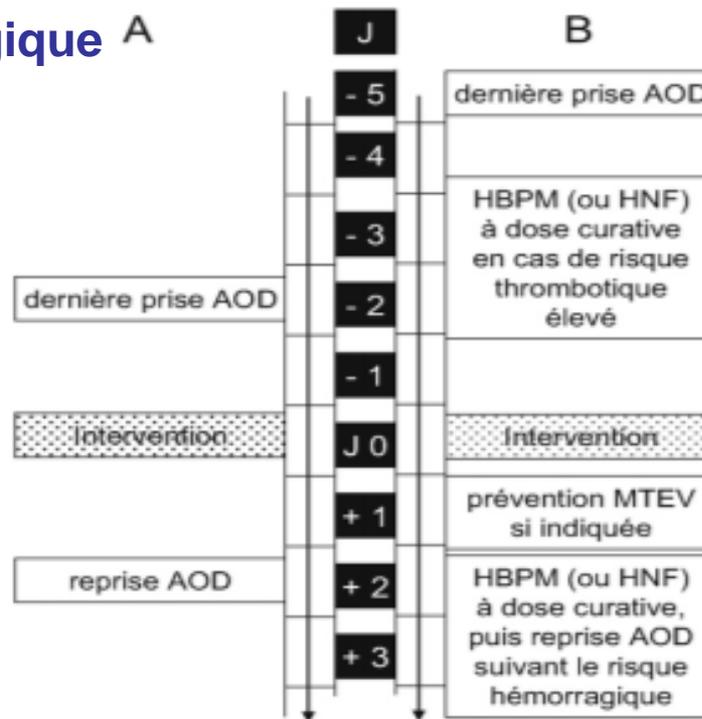
# Chirurgie programmée et NACO



Exemple de protocole d'arrêt et de reprise d'un NACO (AOD) pour une chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B).

En cas de relais par une héparine (situation B), aucun chevauchement entre les deux anticoagulants n'est autorisé, ni en pré- ni en postopératoire.

Risque hémorragique **A**  
faible



Risques hémorragique et thrombotique élevés

# NACO et gestes ou chirurgie programmés

Référentiel NACO - 6

<b>Très faible risque hémorragique</b> <b>Intervention en fin de dose précédente</b>	<b>Faible risque hémorragique</b> <b>Arrêt NACO -H-24</b> <b>Reprise H+48/H+72</b>	<b>Risque hémorragique notable</b> <b>Arrêt NACO -H-24</b> <b>Reprise H+48/H+72 au moins</b>
<b>Interventions dentaires</b> - Extraction 1-3 dents - Chirurgie parodontale - Incision d'abcès - Implants dentaires	<b>Endoscopie avec biopsie</b>	<b>Ablations complexes dans les cavités gauches</b>
<b>Ophthalmologie</b> - Cataracte - Glaucome	<b>Biopsie vésicale ou prostatique</b>	<b>Anesthésie péri-durale / Ponction lombaire</b>
<b>Endoscopie sans prélèvement</b>	<b>Exploration électrophysiologique ou ablation RF y compris avec ponction transseptale</b>	<b>Chirurgie thoracique / Chirurgie abdominale / Chirurgie orthopédique</b>
<b>Chirurgie superficielle</b>	<b>Implantation de PM/DAI sauf cas complexes</b>	<b>Biopsie hépatique ou rénale</b>
	<b>Angiographie</b>	<b>Résection prostatique transurétrale</b>

# Urgences et NACO (Chirurgie et Hémorragies)

## *Chirurgies urgentes :*

**Dabigatran** : sur la base de la publication de Healey [3], **une concentration de Dabigatran  $\leq 30$  ng/ml** est donc a priori compatible avec une intervention chirurgicale sans risque hémorragique majeur. Il est donc proposé d'opérer sans délai les patients chez qui la concentration de Dabigatran est inférieure ou égale à cette valeur seuil en cas de chirurgie urgente.

**Pour des concentrations de 30 à 200 ng/ml**, un délai de 12 à 24h, après la dernière prise, selon la fonction rénale, devrait permettre d'atteindre des concentrations voisines de 30 ng/ml. Dans ces conditions, il est proposé de répéter le dosage dans les 12h après la première mesure de concentration du médicament.

**Pour des concentrations comprises entre 200 et 400 ng/ml**, soit la Cmax, et en l'absence d'insuffisance rénale, un délai minimum de 24h est nécessaire pour espérer atteindre la concentration seuil. Dans ce cas, il est proposé d'attendre entre 12 et 24h et de répéter le dosage.

**En cas de ClCr  $< 50$  ml/min et d'une concentration  $> 200$  ng/ml**, il est hautement improbable d'obtenir une concentration seuil acceptable en 24h à 48h. Dès lors, une dialyse doit être discutée avant la chirurgie. En effet, seulement 35 % du Dabigatran circulant est lié à l'albumine et l'hémodialyse peut permettre une diminution de 40 à 60 % de la concentration de la drogue en 4h. Dans ces cas, il est proposé de retarder au maximum l'intervention chirurgicale.

**Dans les situations où il n'est pas permis d'attendre, ou en cas de chirurgie considérée à faible risque hémorragique,**

il est proposé d'opérer et d'avoir recours à un agent prohémostatique non spécifique en cas de saignement anormal per/post opératoire (Concentré de complexe prothrombinique, CCP 25 à 50 UU/kg, ou Concentré de complexe prothrombinique activé, FEIBA® 30 - 50U/kg ; éventuellement renouvelable 1 fois à dose identique, cf infra).

Le FEIBA combine le CCP avec un facteur VII activé et pour cela nous privilégions son utilisation dans cette indication. Il est disponible dans les pharmacies des différents hôpitaux de l'AP-HM.

## **Rivaroxaban :**

sur la base des données de l'étude ROCKET AF [4], il est également proposé, pour une prise en charge chirurgicale en urgence, de considérer que la concentration de 30 ng/ml est un seuil acceptable.

Compte tenu de la prise mono quotidienne, les données de pharmacocinétique du Rivaroxaban à 24h sont disponibles. Dès lors, une approche identique à celle du Dabigatran est proposée.

**Pour des concentrations plasmatiques de Rivaroxaban comprises entre 30 et 200 ng/ml**, il est proposé de répéter le dosage jusqu'à 12h après la première détermination de concentration du médicament.

**Pour des concentrations plasmatiques de Rivaroxaban comprises entre 200 et 400 ng/ml**, il est proposé d'attendre 12 à 24h et de répéter le dosage.

**Dans les situations où il n'est pas permis d'attendre**, ou en cas de chirurgie considérée à faible risque hémorragique, il est proposé d'opérer, et d'avoir recours à un traitement antagoniste de l'effet anticoagulant (**CCP 25 à 50 U/kg, ou FEIBA® 30 – 50 U/kg** ; éventuellement renouvelable 1 fois) en cas de saignement anormal per/post opératoire.

Comme pour le Dabigatran, nous préconisons le **FEIBA** dans cette indication.

## Qu'est ce qu'une hémorragie grave?

« **Une hémorragie grave, ou potentiellement grave**, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne < 65 mm Hg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle endoscopie ;
- Nécessité de transfusion sanguine ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - Hémorragie intra crânienne et intra spinale ;*
  - Hémorragie intra oculaire et rétro orbitaire ;*
  - Hémothorax, hémopéricarde et hémopéritoine ;*
  - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge ;*
  - Hémorragie digestive aiguë ;*
  - Hémarthrose.*

# CAT hémorragie grave

Les **hémorragies intracérébrales** ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) justifient une tentative de **neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant du NACO** par soit du **FEIBA 30-50 U/kg U/kg**, soit du **CCP 50 U/Kg**, éventuellement renouvelé 1 fois à 8h d'intervalle. Là encore nous préconisons l'utilisation du FEIBA (cf supra).

**Pour les autres hémorragies graves**, 3 situations sont à considérer :

Si la concentration du médicament est  $\leq 30$  ng/ml, l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul médicament. Cette situation ne nécessite pas l'injection d'un agent hémostatique (CCP ou agent « bypassant »).

Si un **geste hémostatique est praticable d'emblée** (embolisation, ...), celui-ci doit être privilégié en première intention.

Sinon, si la concentration du médicament est  $> 30$  ng/ml et **qu'aucun geste hémostatique n'est adapté**, il est proposé de tenter **l'inhibition de l'effet anticoagulant, après optimisation des moyens de réanimation.**

# Cas particuliers



## Interactions médicamenteuses Risques liés au terrain

Référentiel NACO - 4



Association médicamenteuse	Risque
Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole...)	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO)
Certains antibiotiques : Clarithromycine Rifampicine	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO) Effet anticoagulant diminué (tous les NACO)
Inhibiteurs des protéases : Ritonavir...	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodarone, Dronédarone, Quinidine, Vérapamil</li> <li>Ciclosporine, Tacrolimus</li> </ul>	Effet anticoagulant augmenté (uniquement Dabigatran)
Tous les AINS, aspirine (quelle que soit la posologie), antiagrégants plaquettaires, autres anticoagulants	Risque hémorragique (tous les NACO)
Inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital	Effet anticoagulant diminué (tous les NACO)
Plantes : Millepertuis (St John's wort)	Effet anticoagulant diminué (tous les NACO)
Terrain / Situation	Risque
Sujet âgé / Insuffisance rénale / Poids < 50 kg / Chirurgie récente	Risque hémorragique (tous les NACO)

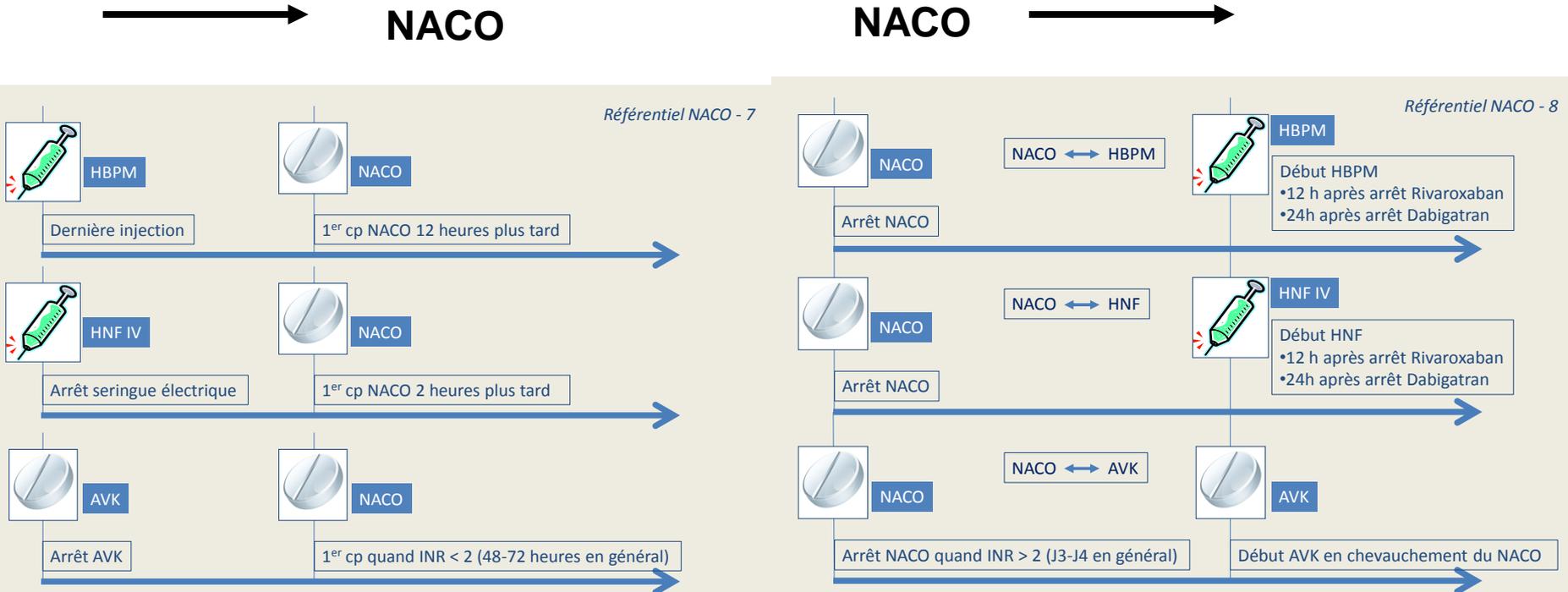
## Le cas de la coronaropathie associée

Eviter l'association NACO – Nouveaux antiagrégants plaquettaires (Prasugrel ou Ticagrelor)

Si coronaropathie stable : discuter NACO seul ou avec Aspirine selon le risque athérothrombotique et le risque de saignement (HASBLED)

Si événement coronaire récent (pose de stent ou syndrome coronaire aigu) :  
NACO + Clopidogrel seul ou avec Aspirine en plus selon le risque athérothrombotique et le risque de saignement (HASBLED) *Pendant 1 mois si stent nu Pendant 3 à 6 mois si stent actif*

## Les Relais



# Fiche « reflexe » NACO

## HEMORRAGIES SOUS NACO

DABIGATRAN (PRADAXA®)

RIVAROXABAN (XARELTO®)

### \* Evaluer l'hémorragie :

- signes fonctionnels
- instabilité hémodynamique
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
- volume sanguin perdu.

→ *Cas 1 : hémorragie NON grave*

→ *Cas 2 : hémorragie grave*

→ *Cas 3 : hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel*

### \* Identification du médicament :

Nom, Dose, Heure dernière prise, Indication, Date de début

### \* Bilan biologique :

→ **hémostase (1 tube bleu) :**

Préciser « sous AVK et/ou sous quel NACO »

TP +/- INR, TCA, TT, anti-Xa

*Profils d'hémostase selon anticoagulants*

	AVK	dabigatran	rivaroxaban
INR	>>>3	< 3*	<3*
TCA (ratio)	1,5-3	1,5-3	1,5-2
TT(ratio)	< 1,2	>10	< 1,2
anti-Xa (UI/ml)	< 0,1	< 0,1	>>> 1

\* L'INR peut être très élevé en cas de surdosage majeur

→ **Biochimie :** bilan de la fonction rénale et bilan hépatique complet

## CAS 1 : HEMORRAGIE NON GRAVE

*Hémorragie contrôlée spontanément ou par geste hémostatique mécanique*

### \* Surveillance clinique

### \* Dosage du médicament (1 tube bleu) :

Préciser le type de NACO

Pour évaluer la possibilité de sortie

## CAS 2 : HEMORRAGIE GRAVE

*Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ou geste chirurgical ne pouvant être différé*

### En première intention :

\* Réanimation intensive (PSL) selon standards

### \* Dosage du médicament (1 tube bleu) :

Préciser le type de NACO

Permet d'apprécier le temps nécessaire pour atteindre un seuil de sécurité hémostatique, notamment selon la fonction rénale

*Influence de Cl<sub>r</sub> sur la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination des NACO*

Clairance créatinine (Cockcroft) ml/min	Demi-vie, heure	
	Dabigatran m. (intervalle)	Rivaroxaban 6m. (CV %)
≥ 80 ml/min	13 (11-22)	8,3 (38)
50-79	15 (12-34)	8,7 (50)
30-49	18 (13-23)	9,0 (39)
< 30	27 (22-35)	9,5 (32)

### \* Poursuite de la réanimation intensive

**En seconde intention**, si l'hémorragie ne peut être contrôlée : administration de médicaments pro coagulants (Hors AMM)

Risque thrombotique de ces agents procoagulants !

- Si disponible en Urgence :

→ préférer **FEIBA®**

30 à 50 U/kg en IVL (Débit max : 2UI/kg/min)

- Si FEIBA® non disponible

→ **PPSB Confidex®**

50 U/kg en IVL (Débit max : 2 à 3 ml/min)

- En cas d'échec : **Novoseven®**

→ +/- dialyse si Dabigatran

A renouveler suivant l'évolution clinique et en surveillant la concentration du NACO

## CAS 3 : HEMORRAGIE MENACANT LE

### PRONOSTIC VITAL

**En première intention**, administration de médicaments procoagulants comme ci-dessus

Tout patient admis aux Urgences pour un événement indésirable (hémorragie, thrombose) des NACO, ou une affection intercurrente pouvant nécessiter une modification du traitement (ex : risque hémorragique d'un acte invasif

→ **Registre des NACO et Déclaration en pharmacovigilance**

### **CONTACTS UTILES :**

**Déclaration en pharmacovigilance :**

marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr

**Laboratoire et biologiste d'hémostase :**

Laboratoire hémato site TIMONE du Pr MORANGE

Secrétariat : 0491386049

Internes : 0491384843

Laboratoire d'Hémostase 24h/24h : 0491386053

# Actions complémentaires à envisager

- **Publicité** de la publication du référentiel (*Actumed*)
- **Réunions de formation des médecins:** internes en premier choix, CME locale, anesthésistes...
- **Réunions de formation aux soignants**