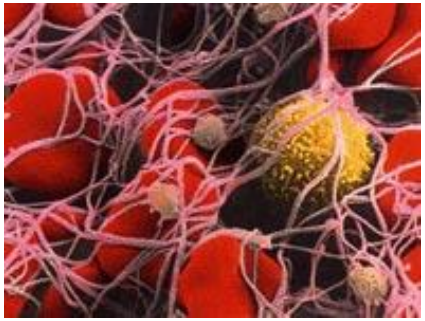
ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX ET SPECIFIQUES (ADOS)

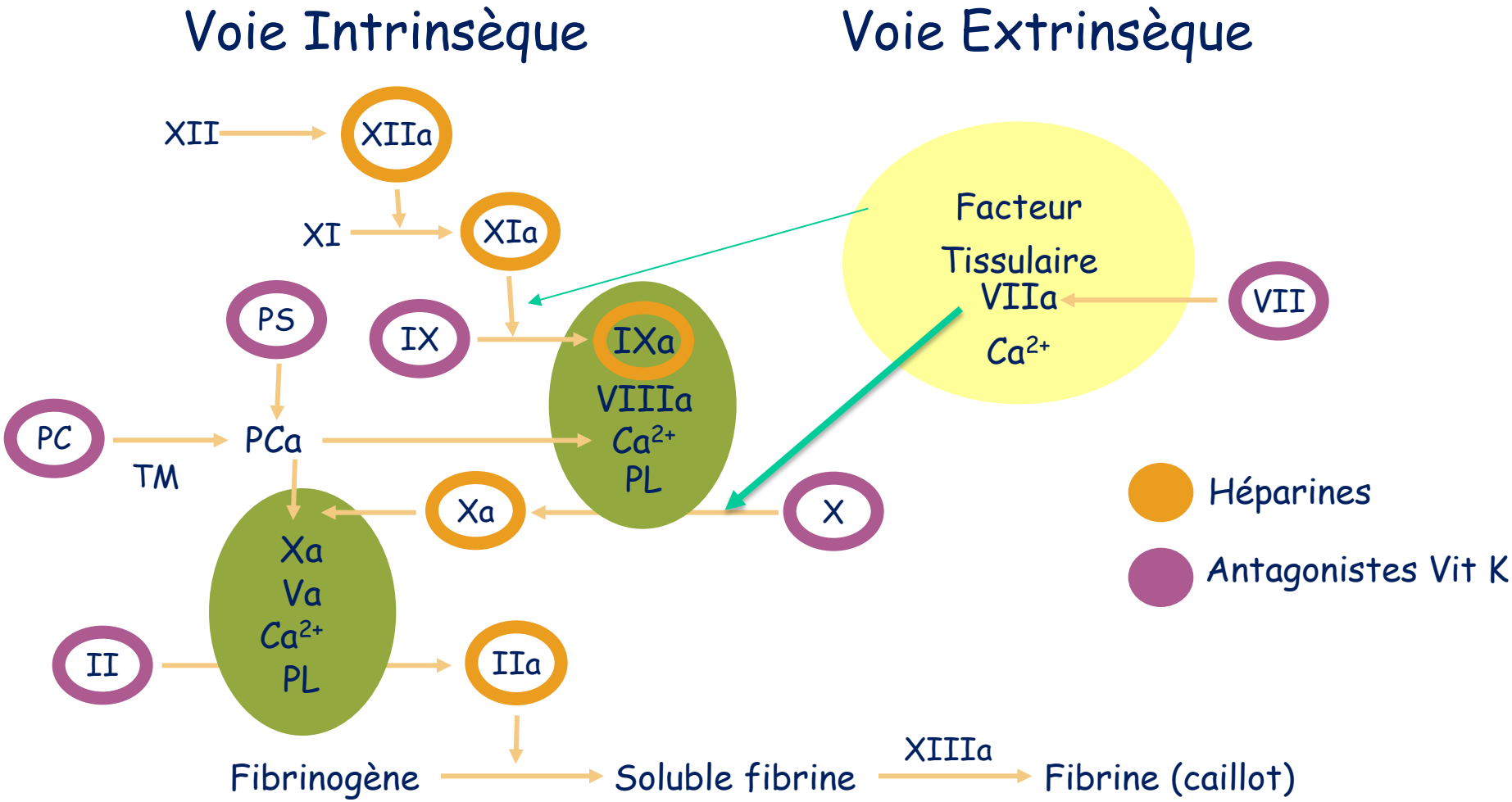
TOUT CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR LES ADOS EN OSANT LE DEMANDER

I. ELALAMY
Service d'Hématologie Biologique
HOPITAL TENON – ER2 UPMC PARIS

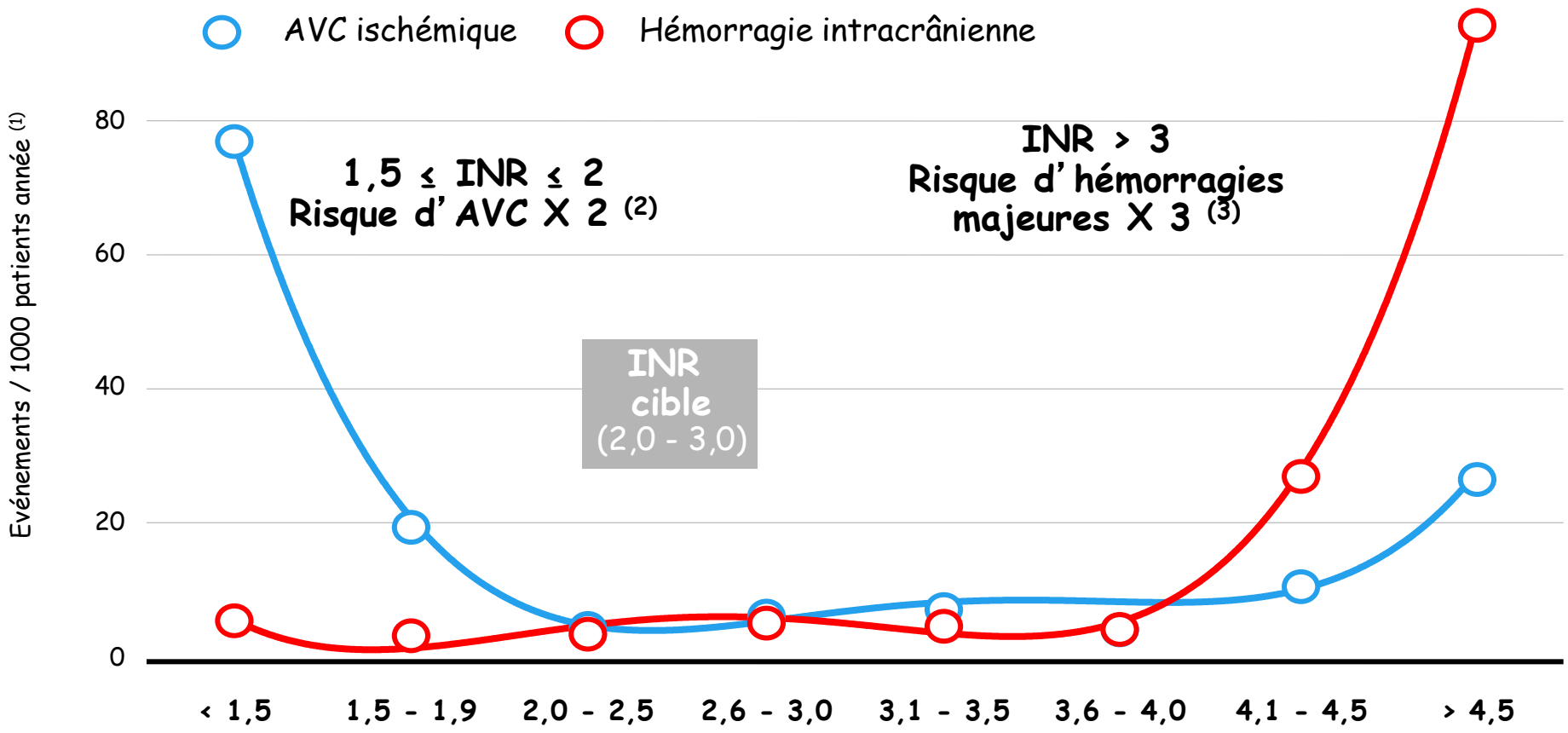


LES ADOS
ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX ET SPECIFIQUES REPRESENTENT-ILS UNE NOUVELLE GENERATION D'ANTITHROMBOTIQUES?

ANTICOAGULANTS : AGENTS MULTI-CIBLES



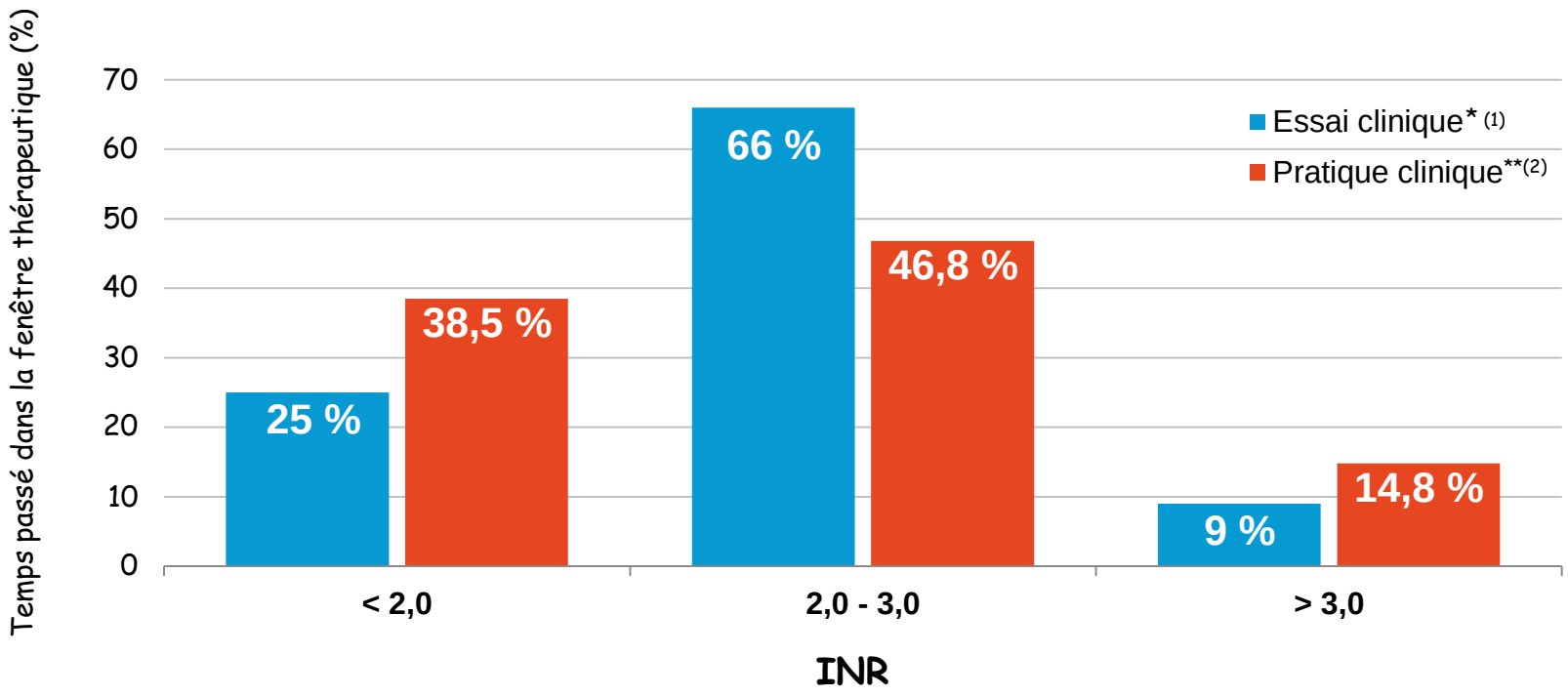
FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE DES AVK



INR = International normalized ratio ; AVK = antivitamines K

1. Hylek EM *et al.* Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation.N Eng J Med 2003 ; 349 : 1019-1026.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart J 2010 ; 31(9) : 2369-2429.
3. Gozalo C *et al.* Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. Sang Thrombose Vaisseaux 2008 ; 20 : 21-55.

INR THÉRAPEUTIQUES :
ESSAIS CLINIQUES *VERSUS* PRATIQUE CLINIQUE



INR = international normalized ratio ; TTR = temps dans la fenêtre thérapeutique (INR 2,0 - 3,0)

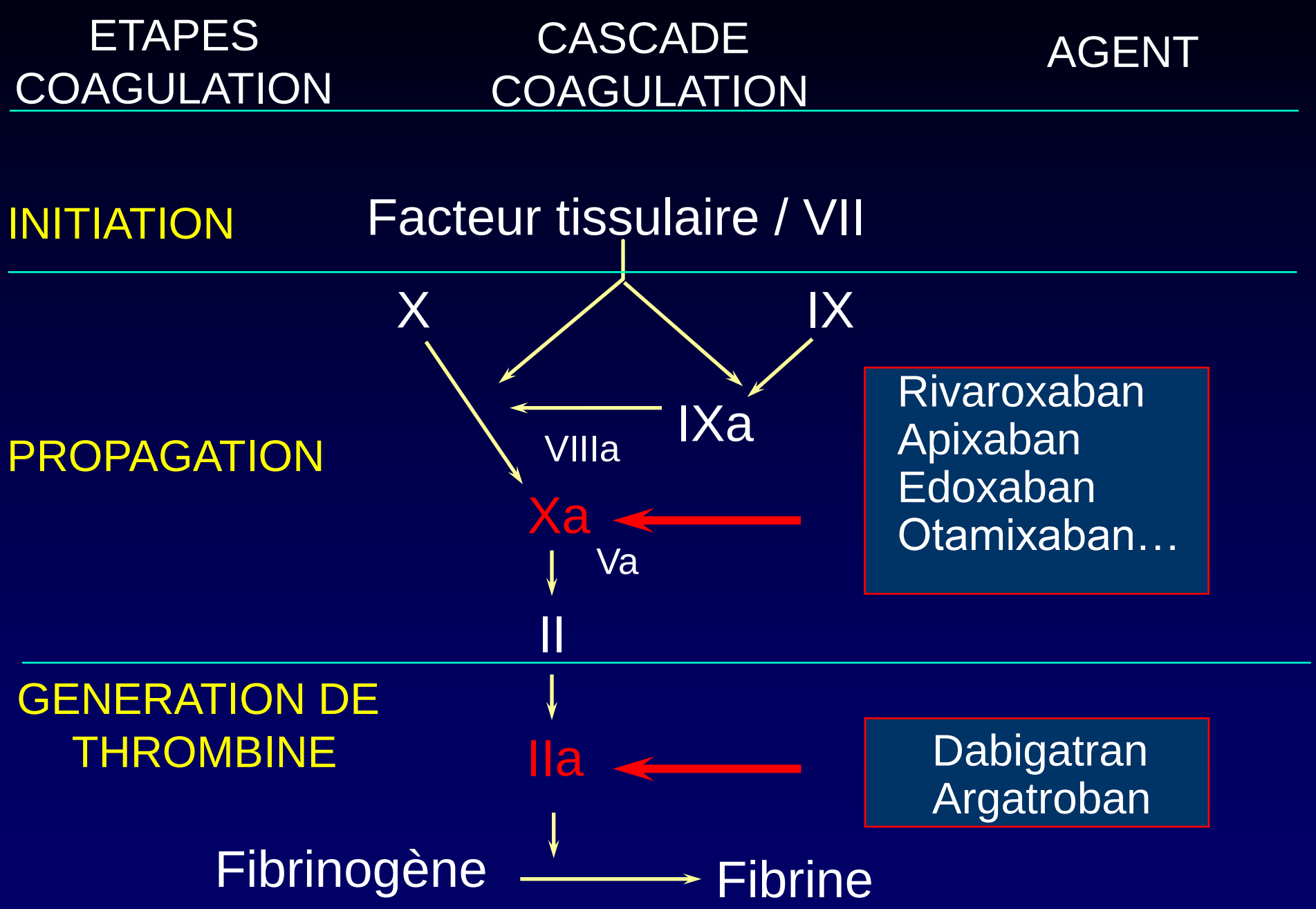
* Données poolées de 5 essais cliniques randomisés chez des patients ayant une fibrillation atriale et traités par warfarine (INR variable).
** Etude rétrospective chez 660 patients ayant une fibrillation atriale dont 229 patients traités par warfarine (INR 2 - 3).
.

1. Kalra L *et al.* Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. BMJ 2000 ; 320 : 1236-1239
2. Samsa GP *et al.* Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 967-973

EN FRANCE, LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES LIÉS AUX AVK : 1ER RANG DES ACCIDENTS IATROGÈNES

- 4 000 à 5000 décès par an, soit presque autant que la mortalité des accidents de la route
- 17 000 hospitalisations par an
- 20 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie en France
- Absence de données récentes +++

1. HAS avril 2009. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des AVK. www.has-sante.fr
2. Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de Cardiologie et d'angéiologie 2006 ; 55 : 22-6.


ETAPES COAGULATION
CASCADE COAGULATION
AGENT
INITIATION
Facteur tissulaire / VII
X
IX
IXa
VIIIa
PROPAGATION
Xa
Va
II
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban
Otamixaban…
GENERATION DE THROMBINE
IIa
Dabigatran
Argatroban
Fibrinogène
Fibrine

	RIVAROXABAN Xarelto®	APIXABAN Eliquis®	DABIGATRAN Pradaxa®
Poids Moléculaire (d)	436	460	628 => 471
Cible	FXa	FXa	FIIa
Prodrogue	Non	Non	Oui
Métabolisme CYP450 PGP	2/3 (3A4; 2J2) +	1/2 (3A4) +	Non +
Temps pour Pic (h)	3 Biodisp 90%	1 Biodisp 65%	1,5 Biodisp 6%
Demi-vie (h)	7-14	9-15	14-18
Elimination biliaire	35%	75%	20%
Elimination Rénale	65% (50% actif)	25% (100% actif)	80% (100% actif)

LES ADOS OFFRENT-ILS UNE OPTIMISATION THERAPEUTIQUE :

SUR LE PLAN THROMBOTIQUE?

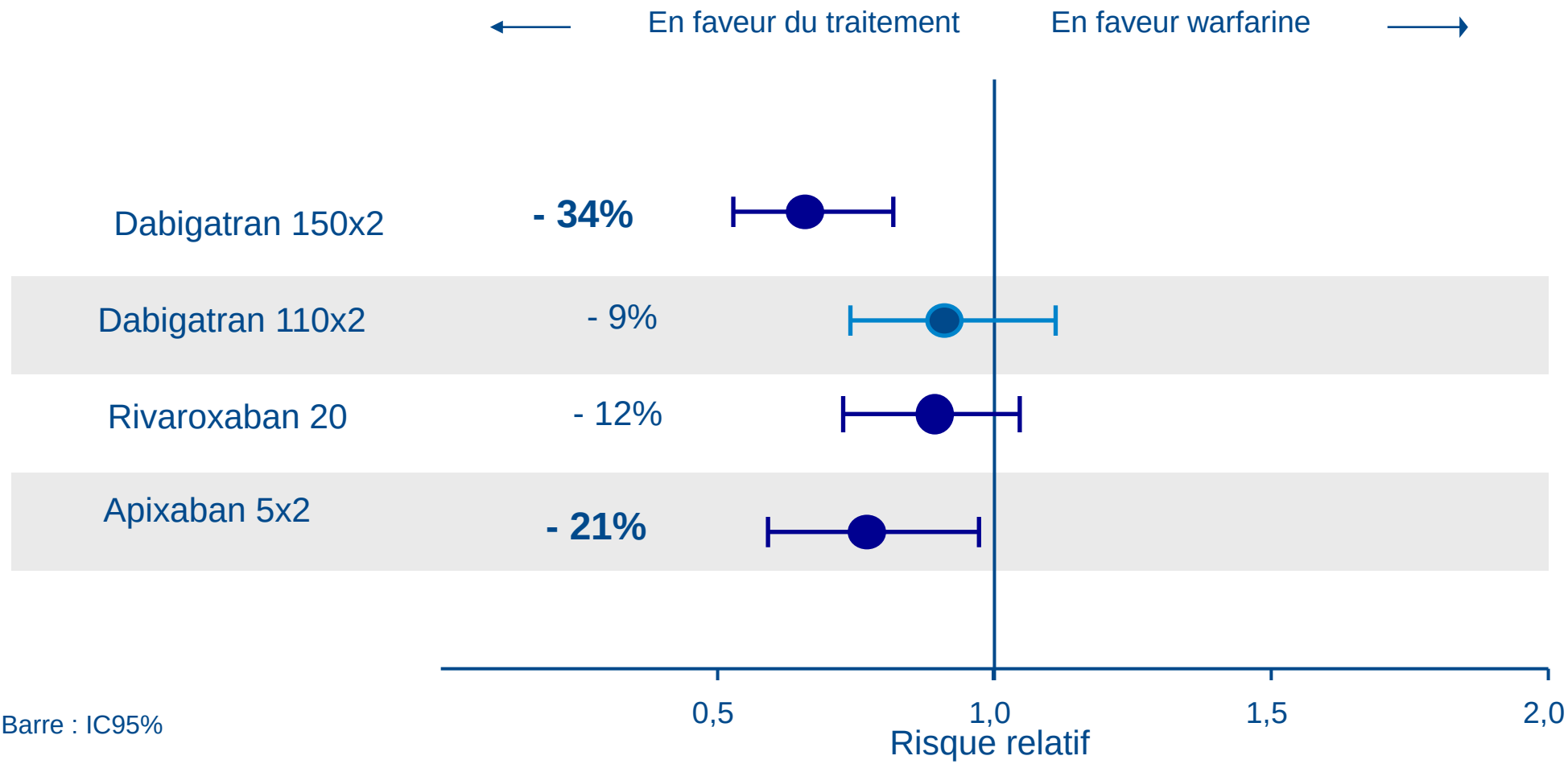
SUR LE PLAN HÉMORRAGIQUE?

ADOS

Plus simples ?
Plus efficaces ?
Plus sûrs?

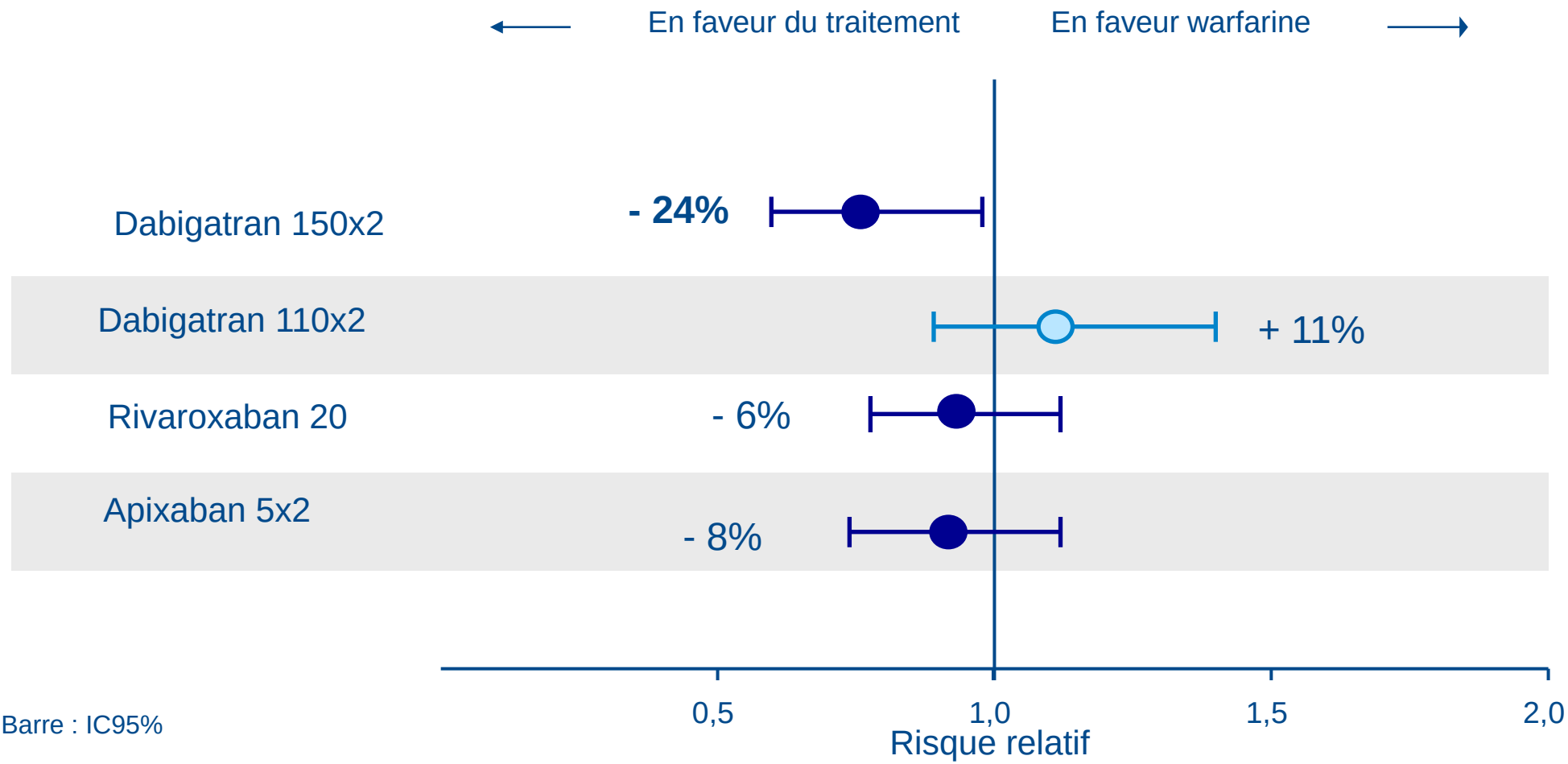
FIBRILLATION ATRIALE	RELY (dabigatran)	ARISTOTLE (apixaban)	ROCKET (rivaroxaban)
	Anti IIa	Anti Xa	Anti Xa
N=50 578	n=18 113	n=18 201	n=14 264
Dose	150 mg x2 110 mg x2	5 mgx2 2.5 mgx2 (> 80ans , < 60kg creat. > 133µmol/l)	20 mg/j 15mg/j (cl 30-50 ml/min)
Age	71.5	70	73.1
CHADS2 0–1 2 3+	2.1 32% 35% 33%	2.0 34% 36% 30%	3.46 0% 13% 87%
hommes	63%	65%	60%
IDM	17%	14%	17%
AVC	20%	19.5%	54.5%
IC	32%	35.5%	62%

AVC et/ou embolie systémique



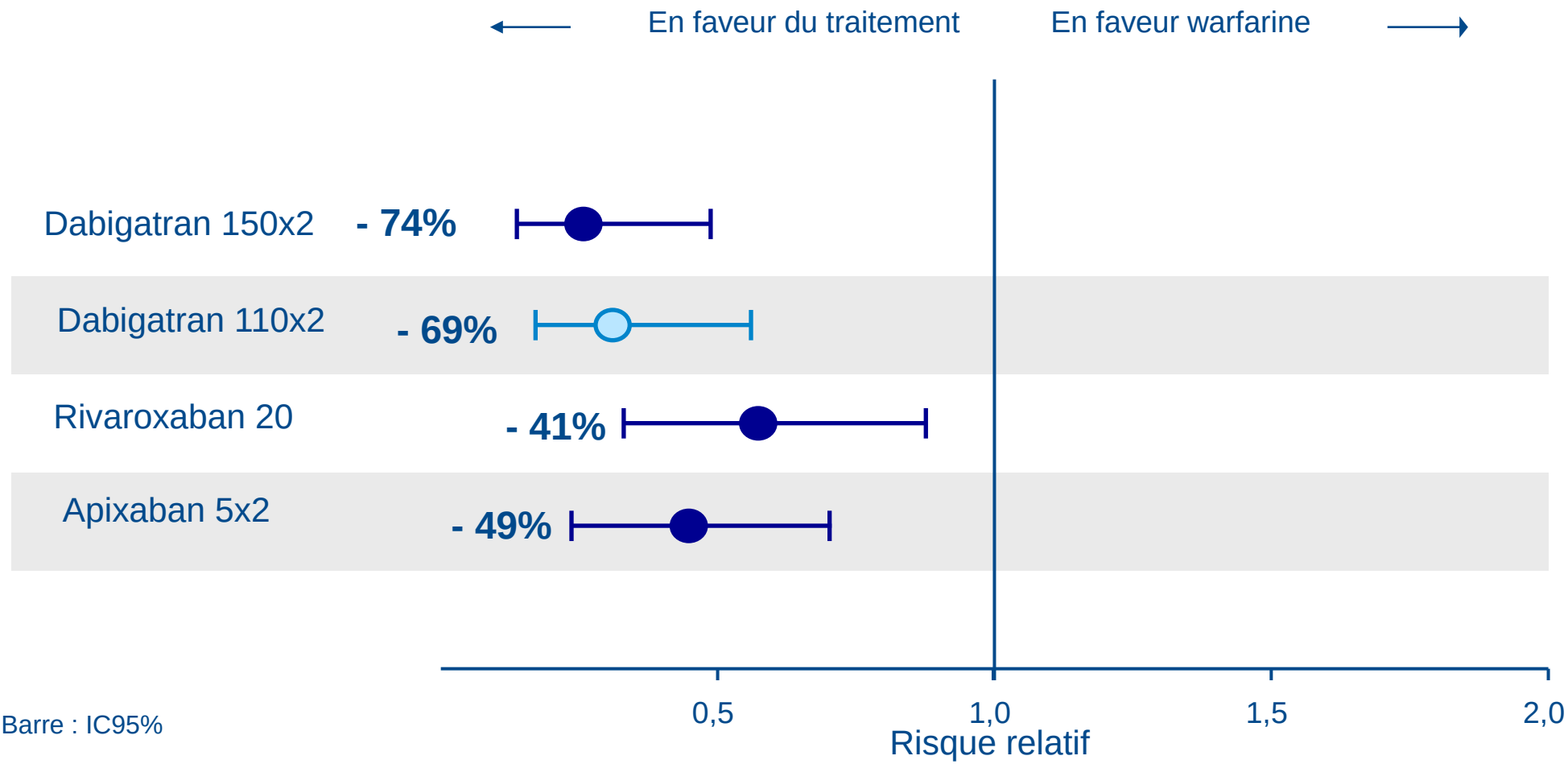
Barre : IC95%

AVC ischémique



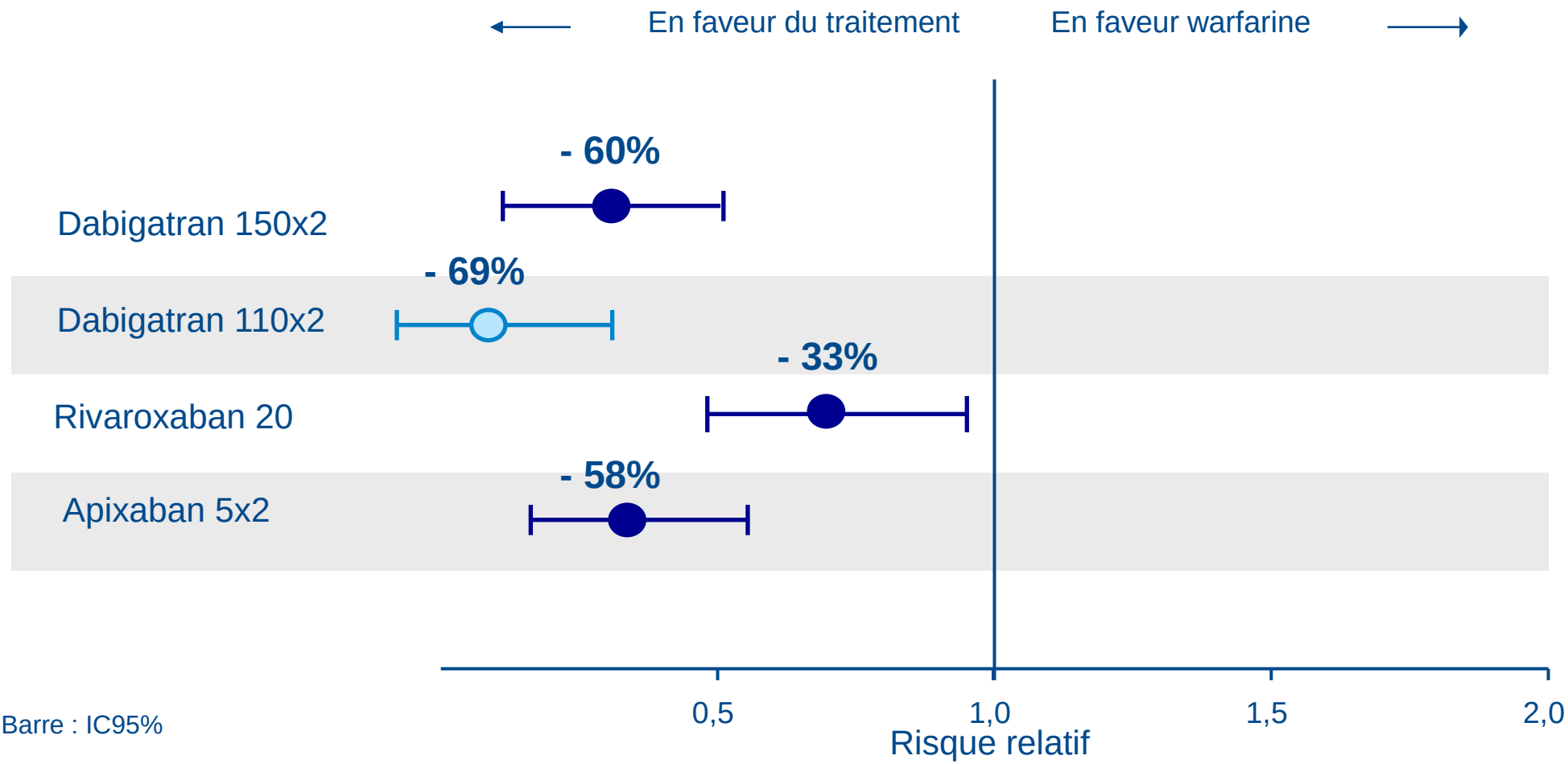
Barre : IC95%

AVC hémorragique



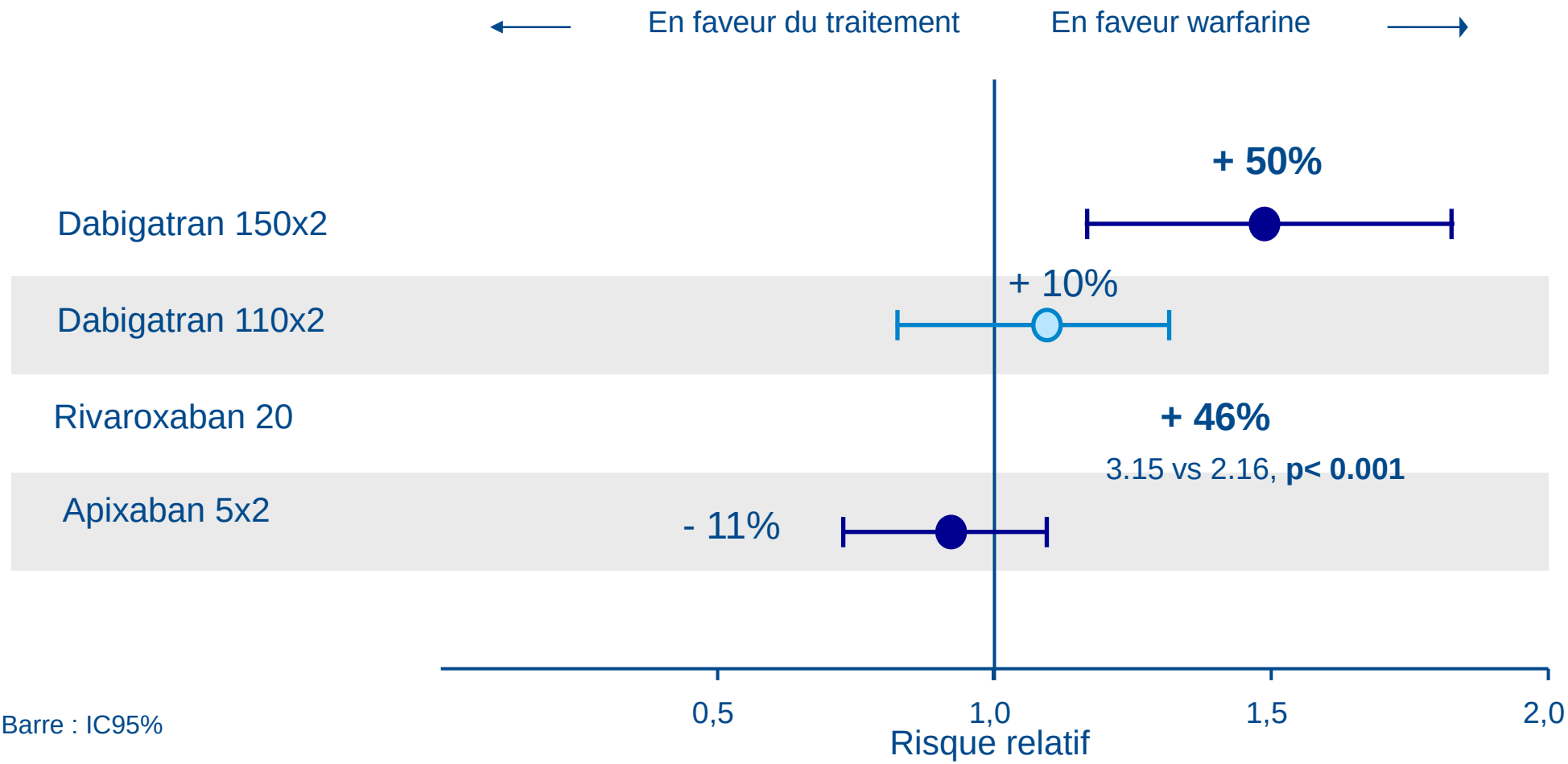
Barre : IC95%

Hémorragie cérébrale



Barre : IC95%

Hémorragies Gastro-intestinales

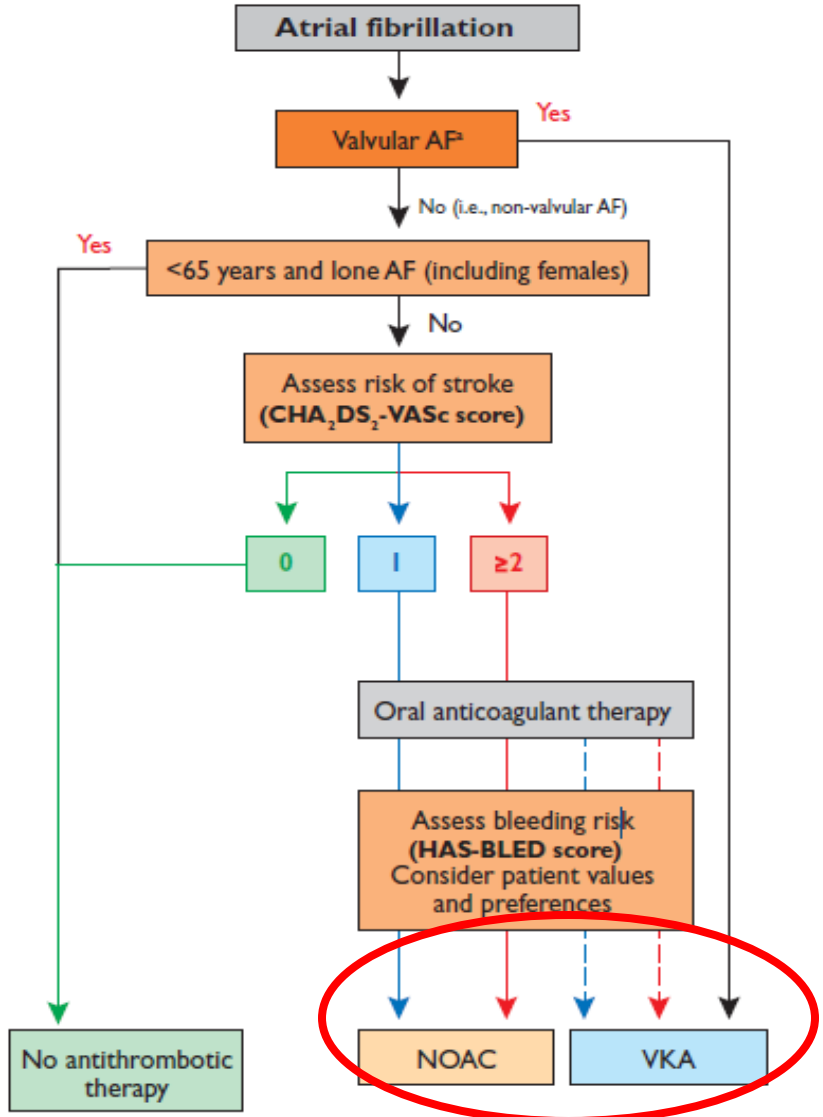


Barre : IC95%

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehs253



Line: solid = best option; dashed = alternative option.

QUEL BILAN BIOLOGIQUE PREALABLE A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT?

EXPLORATIONS PREALABLES SYSTEMATIQUES

A - NFS plaquettes (groupe sanguin)

B- TQ TCA

C- Clairance de la créatinine

D - Bilan hépatique

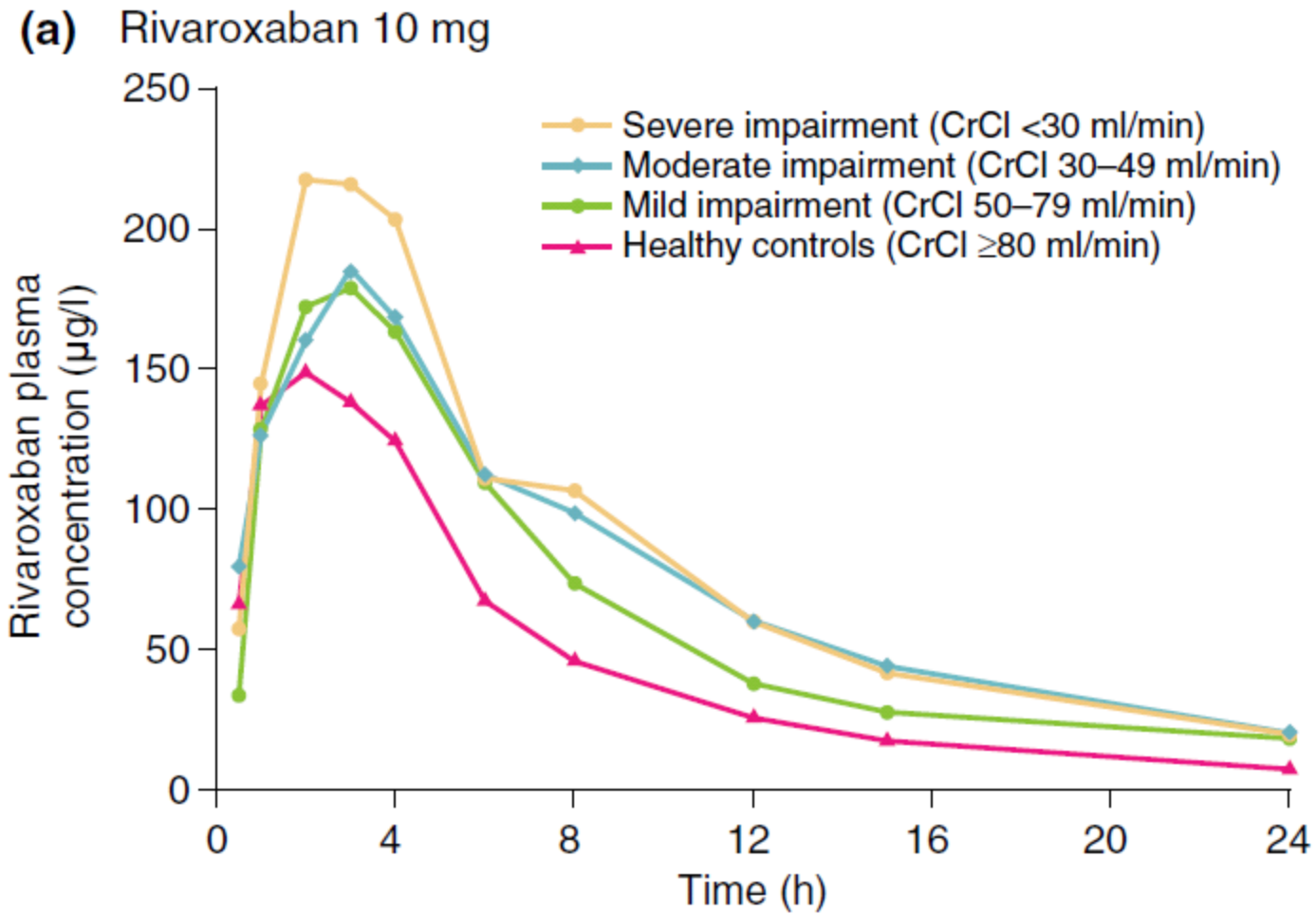
E - Traitements en cours

Femme 83 ans, poids = 55 kg, créatinine = 125 µmol/l

Cl Cockcroft = 26 ml/min

DFG MDRD = 38 ml/min

POPULATIONS PARTICULIERES



Kreutz Fundamental & Clinical Pharmacology 2012

POPULATIONS PARTICULIERES

	Healthy controls (n = 8)	Renally impaired groups: Mild impairment (n = 8)	Moderate impairment (n = 8)	Severe impairment (n = 8)
Inhibition of Factor Xa activity				
AUEC (% h)	355.0 (40.1)	536.1 (46.8)	692.0 (33.3)	743.5 (34.2)
AUEC ratio (90% CI) *vs.* healthy controls*	–	1.50 (1.07, 2.10)	1.86 (1.34, 2.59)	2.00 (1.44, 2.78)
E_{max} (%)	46.5 (18.6)	49.7 (30.9)	53.2 (15.1)	54.0 (16.8)
E_{max} ratio (90% CI) *vs.* healthy controls*	–	1.09 (0.96, 1.25)	1.10 (0.97, 1.26)	1.12 (0.99, 1.27)
Prolongation of prothrombin time				
AUEC (% h)	15.4 (41.4)	21.0 (47.8)	33.6 (24.0)	37.9 (43.7)
AUEC ratio (90% CI) *vs.* healthy controls*	–	1.33 (0.92, 1.92)	2.16 (1.51, 3.10)	2.44 (1.70, 3.49)
E_{max} (%)	1.4 (5.7)	1.5 (7.9)	1.7 (10.5)	1.7 (7.8)
E_{max} ratio (90% CI) *vs.* healthy controls*	–	1.04 (0.98, 1.10)	1.17 (1.11, 1.24)	1.20 (1.13, 1.27)
CL_{Riva} (l h^{-1})	**2.4 (46.5)**	**1.2 (29.2)**	**0.7 (33.1)**	**0.5 (40.4)**

Kubitza et al Br J Clin Pharmacol 2010

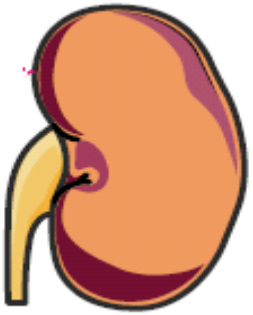
CL < 30 ml/min
CONTRE-INDICATION

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—NO
When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)[d] … is recommended.
Where OAC is recommended, one of the NOACs, either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)[d] … should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.
Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in: • elderly patients, age ≥ 80 • concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil) • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).
Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in: • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).
Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year.
NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min).

QUELS SONT LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS CONTRE-INDIQUÉS?

XARELTO® , ELIQUIS ®, PRADAXA ® : PHARMACODYNAMIE PRATIQUE?



Polymorphismes : sérines-estérases ou ABCB1?

Variabilité interindividuelle?

Protection hémorragique? *(RELY-Genetics Pare et al ESC 2012)*

Xabans : interférences médicamenteuses

Sources de variabilité : interactions

CYP3A4 substrats

ergotamine
dihydroergotamine
amiodarone, disopyramide
midazolam, triazolam, zolpidem
cisapride
ifosfamide
ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
alfentanil, fentanyl, méthadone
pimozide
sildénafil, tadalafil, vardénafil
simvastatine, atorvastatine
inhibiteurs de la tyrosine-kinase
alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs

CYP3A4 inhibiteurs

jus de pamplemousse
amiodarone
diltiazem, vérapamil
kétoconazole, itraconazole
voriconazole, posaconazole
fluconazole, miconazole
ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir…
érythromycine, clarithromycine, josamycine
Telithromycine

P-gp substrats

propafénone, dronedarone
atorvastatine, simvastatine, lovastatin
diltiazem, nicardipine, bepridil
celiprolol, talinolol, carvedilol
digoxine
amprenavir, saquinavir,
indinavir, nelfinavir, ritonavir
cyclosporine, tacrolimus
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone
terfenadine,fexofenadine
cimétidine, ranitidine
erythromycine, rifampicine
levoxacine, sparfloxacine,
anthracyclines, taxanes….
loperamide, domperidone,phenytoine, morphine

P-gp inhibiteurs

Quinidine
Verapamil
Amiodarone
Erythromycine
Clarythromycine
Ketoconazole, itraconazole
Tacrolimus, ciclosporine
Ritonavir

Gatrans : interférences médicamenteuses

Sources de variabilité : interactions

40 % de population cible >75 ans

➔ au moins **1** inhibiteur P-gp ou CYP3A4

Jungbauer et al. J Thromb Haemost 2010.

P-gp substrats

propafénone, **Dronedarone**
atorvastatine, simvastatine, lovastatin
diltiazem, nicardipine, bepridil
celiprolol, talinolol, carvedilol
digoxine
amprenavir, saquinavir,
indinavir, nelfinavir, ritonavir
cyclosporine, tacrolimus
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone
terfenadine,fexofenadine
cimétidine, ranitidine
erythromycine, **Rifampicine**
levoxacine, sparfloxacine,
anthracyclines, taxanes….
loperamide, domperidone,phenytoine, morphine

P-gp inhibiteurs

Quinidine
Verapamil
Amiodarone
Erythromycine
Clarythromycine
ketoconazole
itraconazole
Ciclosporine
Tacrolimus

INTERET DU MONITORING DES ADOS :
QUEL TEST?
CHEZ QUI?
QUAND?

PAS DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE EN PRATIQUE COURANTE

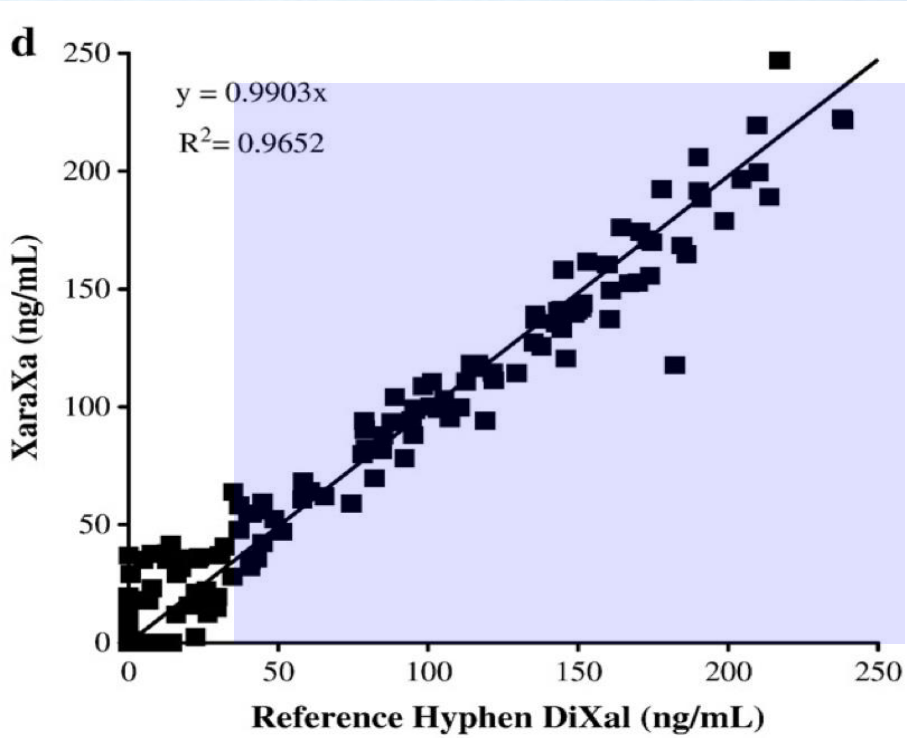
- Etudes cliniques sans monitoring
- Posologies fixes selon RCP
- Fenêtre thérapeutique large
- Adaptation uniquement sur profil rénal (Cockroft)
- Adaptation uniquement sur certaines co-médications

- **Respect des indications et recommandations!**

Influence sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
↗TQ	+	++	±
↗TCA	++	+	±
↗TT ou Temps d'écarine	+++	-	-
Anti-Xa	-	++	++
Anti-IIa	++	-	-

CONCENTRATION EN RIVAROXABAN : ANTI-Xa DÉDIÉ

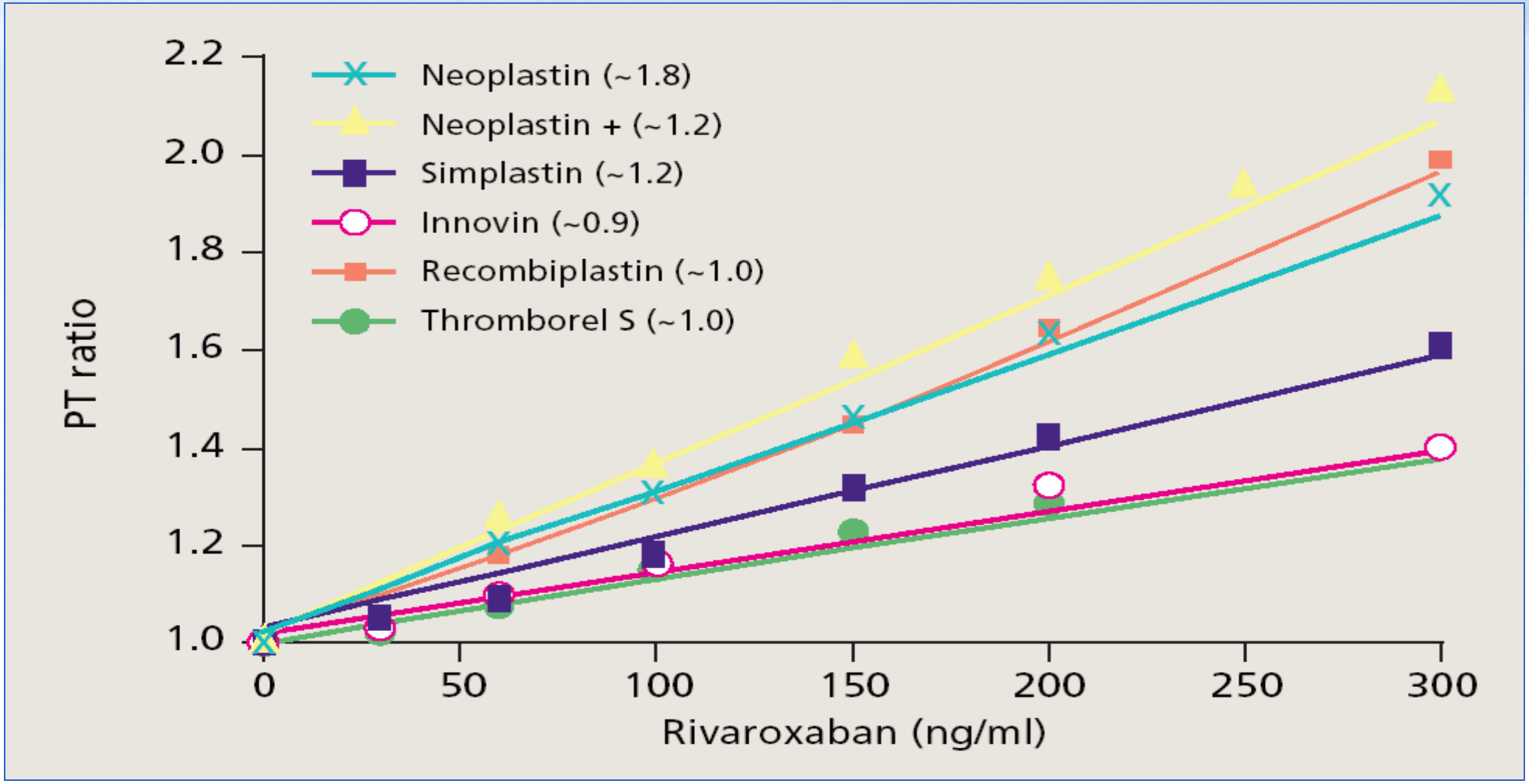


Freyburger G. Thrombosis Research 2011

Tests spécifiques :
Adaptation des tests de mesure de l'activité anti-Xa utilisés pour les héparines
calibration avec plasmas titrés en rivaroxaban

Enzyme -cible	méthode	Nom du test	Fournisseur
facteur Xa	chromogénique	Biophen DiXaI®	Hyphen BioMed
facteur Xa	chromogénique	STA Liquid anti-Xa®	Diagnostica Stago

PT rivaroxaban with different thromboplastins



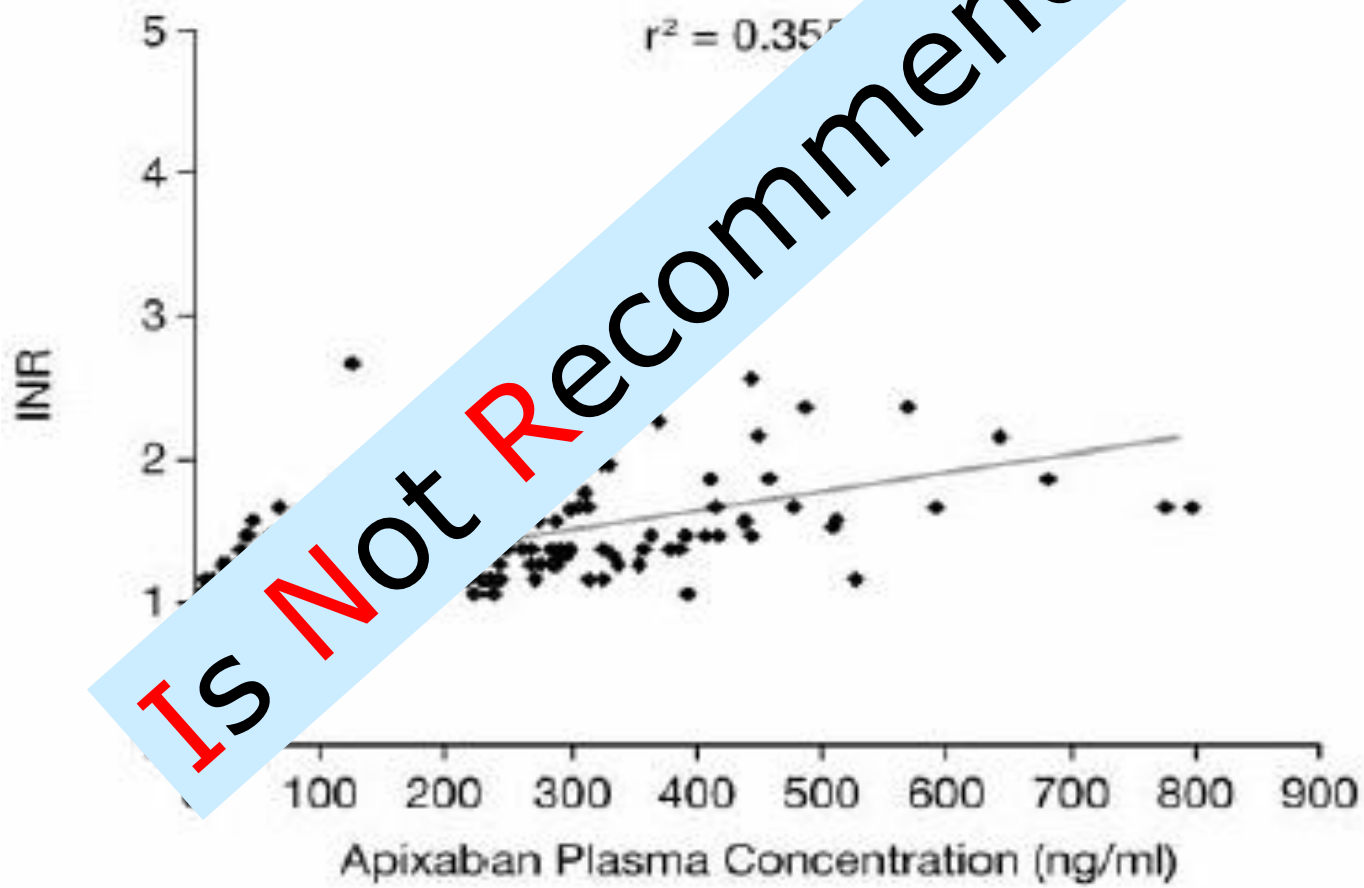
➢ **Remark :** ***Fondaparinux does not prolong PT***

MM. Samama et al, Thromb Haemost 2010

Correlation PT ratio (CoaguChek XS) and concentration of rivaroxaban R^2=0.997

APIXABAN ET INR

- Résultats *ex-vivo* chez 348 patients traité VP (n=1136 prélèvements)



Is Not Recommended

Barrett et al. *Thromb Haemost* 2010,104:1263

QUELS PATIENTS…

- **Prévention des accidents hémorragiques**
  contexte chirurgical
  anesthésie épidurale…

DABIGATRAN (PRADAXA®))
et CHIRURGIE URGENTE

Noter: âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
Prélever: Créatininémie (Clairance Ckr),

[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml ➔ opérer

30 < [Dabigatran] ≤ 120 ng/ml ➔ attendre 6 à 12h* / Répéter le dosage
ou
➔ opérer, et si saignement anormal: PPSB 25 - 50 UI/Kg **

[Dabigatran] > 120 ng/ml ➔ si Cockroft > 50 ml/min, attendre 24 h / Répéter le dosage
ou
➔ opérer, si saignement anormal: PPSB 25 - 50UI/Kg
(discuter la dialyse si insuffisance rénale sévère, ttt par dabigatran)

Nota Bene:
Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement
En cas d'insuffisance rénale, la demi vie du dabigatran s'allonge
Il faut prévenir le laboratoire d'hémostase en précisant le nom et la dose de médicament
La surveillance postopératoire doit être prolongée
La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrigent pas les anomalies biologiques de l'hémostase
Ne pas faire d'anesthésie loco-régionale neuraxiale
En cas d'insuffisance rénale sévère, chez un patient traité par dabigatran, discuter la dialyse en pré ou en postopératoire en vue de diminuer la concentration du médicament

*** il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'une seuil < 20 ng/ml, d'où « quelques heures »**
**** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre**

RIVAROXABAN (XARELTO®)
et CHIRURGIE URGENTE

Noter: âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
Prélever: Créatininémie (Clairance Ckr), Dosage Spécifique de concentration

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml	**➔ opérer**
20 < [Rivaroxaban] ≤ 200 ng/ml	**➔ attendre 6 – 12h* / Répéter le dosage** **ou** **➔ opérer, si saignement anormal: PPSB 25 - 50 UI/Kg ****
[Rivaroxaban] > 200 ng/ml	**➔ attendre 24 h / Répéter le dosage** **ou** **➔ opérer, si saignement anormal: PPSB 25 - 50UI/Kg**

Nota Bene:
Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement
En cas d'insuffisance rénale, la demi vie de l'ADOS s'allonge
Il faut prévenir le laboratoire d'hémostase en précisant le nom et la dose du médicament
La surveillance postopératoire doit être prolongée
La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas les anomalies biologiques de l'hémostase
Ne pas faire d'anesthésie loco-régionale neuraxiale

*** il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil < 20 ng/ml, d'où « quelques heures »**
**** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre**

DABIGATRAN (PRADAXA®), RIVAROXABAN (XARELTO®) et CHIRURGIE URGENTE

Noter: âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication

Prélever: Créatininémie (Clairance Ckr), **TCA, TQ**

TCA ≤ 1,2 ➔ opérer
TQ ≤ 1,2

1,2<TCA<1,5 ➔ attendre 6 à 12h* / Dans ce temps, obtenir un dosage spécifique
ou
➔ opérer, et si saignement anormal: PPSB 25 - 50 UI/Kg **

TCA ≥ 1,5 ➔ si Cockroft < 50 ml/min, attendre 24 h / obtenir un dosage spécifique
ou
➔ opérer, si saignement anormal: PPSB 25 - 50UI/Kg

(discuter la dialyse si insuffisance rénale sévère, ttt par dabigatran)

Nota Bene:

Le protocole repose sur l'utilisation du TCA, réalisé après le Cmax. Le protocole repose sur l'hypothèse suivante: un TCA<1,2 x le témoin correspond à une concentration de médicament < 20 ng/ml. Le raisonnement repose sur le TCA, quelles que soient les valeurs de TP ou de TT
Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement
En cas d'insuffisance rénale, la demi vie de ces médicaments s'allonge (en particulier pour le dabigatran)
Il faut prévenir le laboratoire d'hémostase en précisant le nom et la dose de médicament
La surveillance postopératoire doit être prolongée
La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas les anomalies biologiques de l'hémostase
Ne pas faire d'anesthésie loco-régionale neuraxiale
En cas d'insuffisance rénale sévère, chez un patient traité par dabigatran, discuter la dialyse en pré ou en postopératoire en vue de diminuer la concentration du médicament
*** il n'est pas possible, dans ces valeurs de TCA, de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil < 1.2, d'où « quelques heures »**
**** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre**

QUELS PATIENTS…

- **Situations Cliniques**
  Âgé, Insuffisant rénal ou hépatique, Poids extrêmes
  => patients des études ≠ vraie vie

- **Complication Hémorragique** **Surdosage?**

- **Echec du Traitement**
  Compliance?
  Comédications?
  Sous-dosage?
  Bridging?

Ketoconazole, Ritonavir, Erythromycine…

NON VALIDE et ABSENCE DE CIBLES
Dose, Horaires de prise orale et de prélèvement?

EXISTE-T-IL UN ANTIDOTE DES AVK?

EXISTE -T-IL UN ANTIDOTE DES ADOS?

DABIGATRAN (PRADAXA®), RIVAROXABAN (XARELTO®) et Saignement

GIHP

Noter: âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
Prélever: Créatininémie (Clairance Ckr, Dosage Spécifique de concentration

Hémorragie aigüe dans un organe critique (intracérébral, sous-dural aigu, oculaire)… ou menaçant pronostic vital → **FEIBA® 30 UI/Kg ou PPSB® 50 UI/Kg**

Hémorragie grave selon la définition HAS 2008 (hors cas précédents) →

- Si [Médicament] < 20 ng/ml, imputabilité faible
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat et Si [Médicament] > 20 ng/ml ou non connue

→ PPSB® 25 - 50 UI/Kg
Renouvelable une fois

A. Godier

GP 2012

SURDOSAGE ET DIALYSE

- Rivaroxaban : aucune efficacité

- Dabigatran : efficace

  peu lié aux protéines plasmatiques (35%)

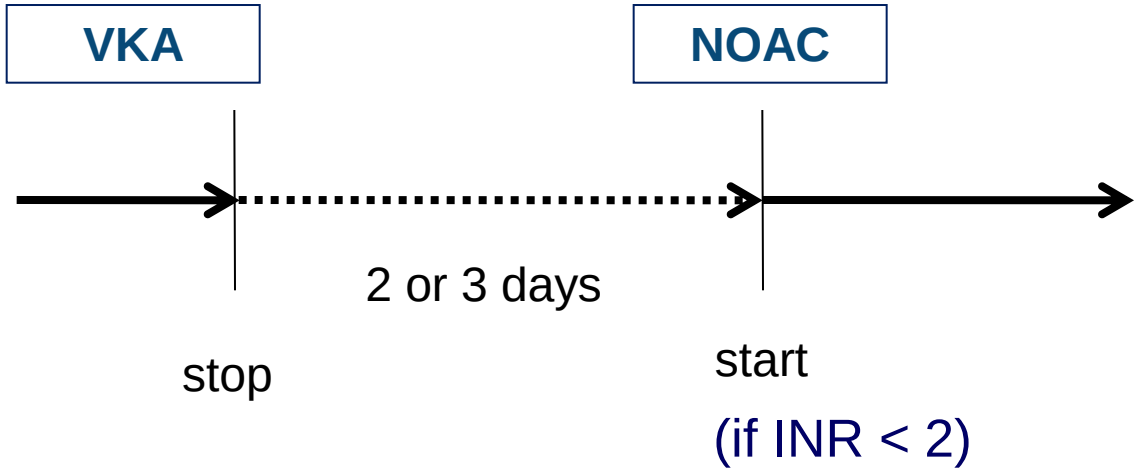
  mais diminution lente et progressive de la concentration (60 à 70% en 4 à 6 h)

Van Ryn et al. *Thromb Haemost* 2010;103: 1116-1127

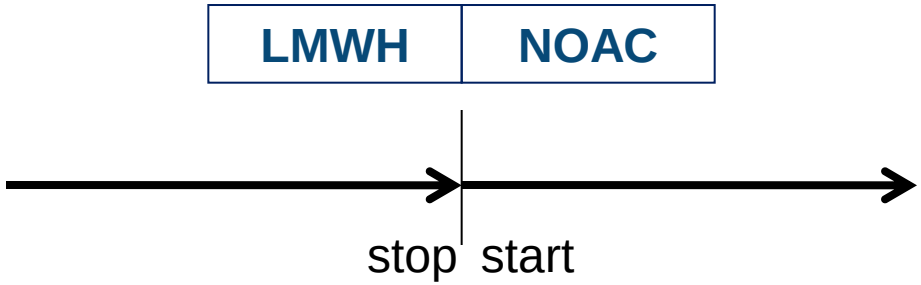
SWITCH ADOS-AVK?

SWITCH ADOS-HBPM?

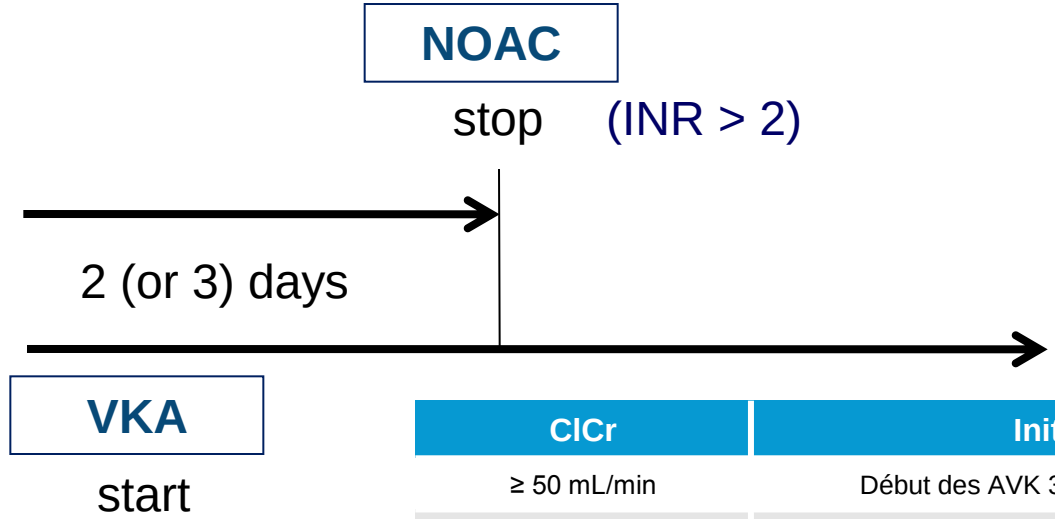
Switch VKA - NOAC



Switch LMWH - NOAC

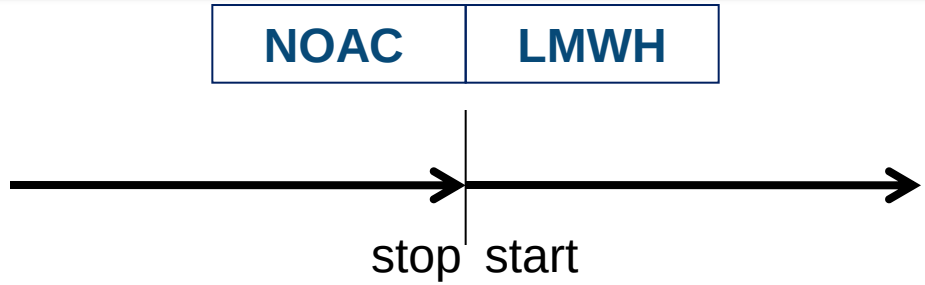


Switch NOAC VKA



ClCr	Initiation des AVK
≥ 50 mL/min	Début des AVK 3 jours avant l'arrêt de Pradaxa®
≥ 30 - < 50 mL/min	**Début des AVK 2 jours avant l'arrêt du Pradaxa (éviter un chevauchement trop long)**

Switch NOAC - LMWH



Résumé des caractéristiques du produit dabigatran et Rivaroxaban

CONCLUSION

Pas de monitoring mais … *C'est MONITORABLE…*

Pas d'antidote mais … *C'est NEUTRALISABLE…*

Pas de mésusage car … *C'est une ETHIQUE PREALABLE…*

Information du praticien … («Profiler» des risques)

Education du patient... («Respecter» des prescriptions)

PORT D'UNE CARTE

«ADOS»