

Les nouveaux anticoagulants oraux

Kelly MONTHE-SAGAN
CCA Anesthésie-Réanimation
CHU de Caen
Le 10/10/2015

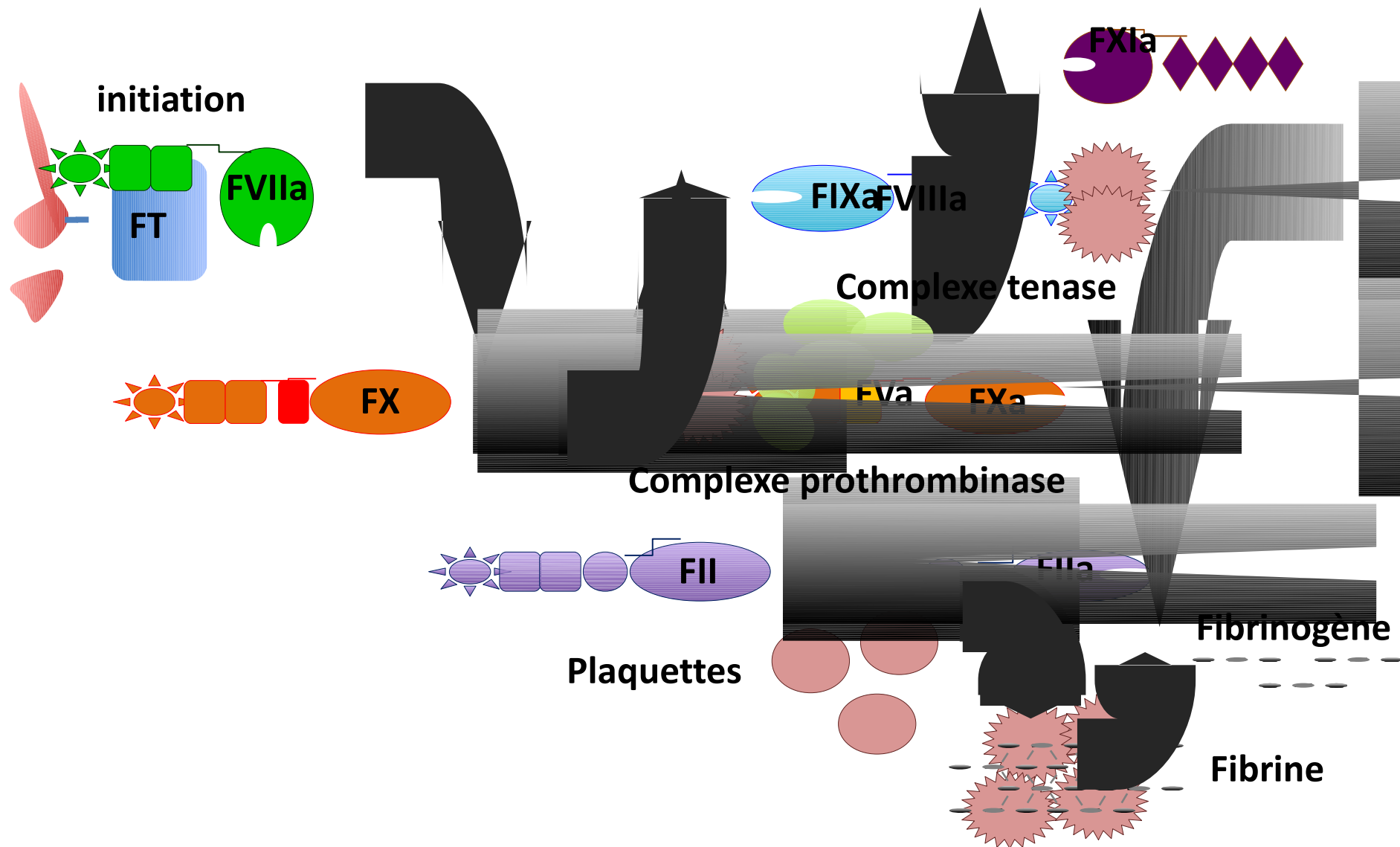
Je n'ai pas de conflit d'intérêt à déclarer.

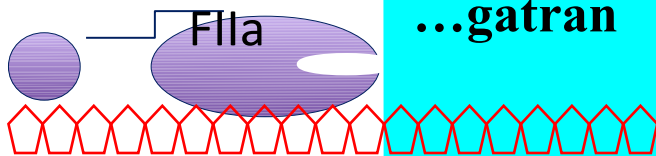
~~Les nouveaux anticoagulants
oraux~~

**Les anticoagulants oraux
directs**

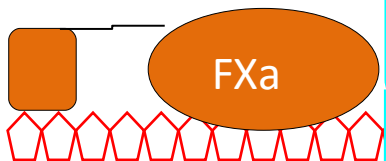
(AOD)

Kelly MONTHE-SAGAN
CCA Anesthésie-Réanimation
CHU de Caen
Le 10/10/2015





...gatran



...xaban

il y a actuellement

- ❖ **3 A.O.D. :**
- ✓ Pradaxa[®] (dabigatran)
 - ✓ Xarelto[®] (rivaroxaban)
 - ✓ Eliquis[®] (apixaban)

Et1 4ème

- ✓ Lixiana[®] (édoxaban)
(30-60mg)
Prévention. FA ,AVC & trt TVP et EP

Principales caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux

UGT: UDP-glucuronosyltransférases.

| | Dabigatran étéxilate (Pradaxa) | Rivaroxaban (Xarelto) | Apixaban (Eliquis) |
|-------------------------------|---|--|--|
| Cible pharmacologique | Facteur IIa (thrombine) | Facteur Xa | Facteur Xa |
| Biodisponibilité | 7% | 80-100% | 50% |
| Fixation aux protéines | 35% | 95% | 87% |
| T_{max} | 1,5-3 heures | 2-4 heures | 0,5-2 heures |
| Métabolisme | UGT (20%) | CYP3A4/3A5 CYP2J2 | CYP3A4/3A5 |
| Élimination | <ul style="list-style-type: none"> • 80% rénale, forme active • 20% rénale, biliaire, métabolites | <ul style="list-style-type: none"> • 36% rénale, forme active • 32% rénale, métabolites • 32% fécale, métabolites | <ul style="list-style-type: none"> • 25% rénale, forme active |
| Demi-vie d'élimination | 7-17 heures | 7-11 heures | 8-15 heures |

| Insuffisance rénale | Clairance | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | HPBM |
|---------------------|--------------|------------|-------------|----------|------|
| | > 80 ml/min | | | | |
| Légère | 50-80 ml/min | | | | |
| Modérée | 30-50 ml/min | ↓ 150 mg/j | | | |
| Sévère | 15-29 ml/min | | | | |
| Terminale | <15 ml/min | | | | |

Un suivi biologique difficile: nécessité d'une collaboration avec le biologiste!

| | Dabigatran (anti-IIa directs) | Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs) |
|---|----------------------------------|---|
| Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables | | |
| TP* | + | + / +++ selon les réactifs |
| TCA* | ++ | + |
| Temps de thrombine | +++ | + |
| Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC | | |
| Temps d'écarine (stago) | +++ | Non approprié |
| Temps de thrombine modifié | +++ | Non approprié |
| Hemoclot | +++ | |
| Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC | | |
| Anti-Xa | Non approprié | +++ |
| Anti-IIa | +++ | Non approprié |

- **AOD**

- Pas de suivi biologique
- Traitement per os
- Antidote inconnu

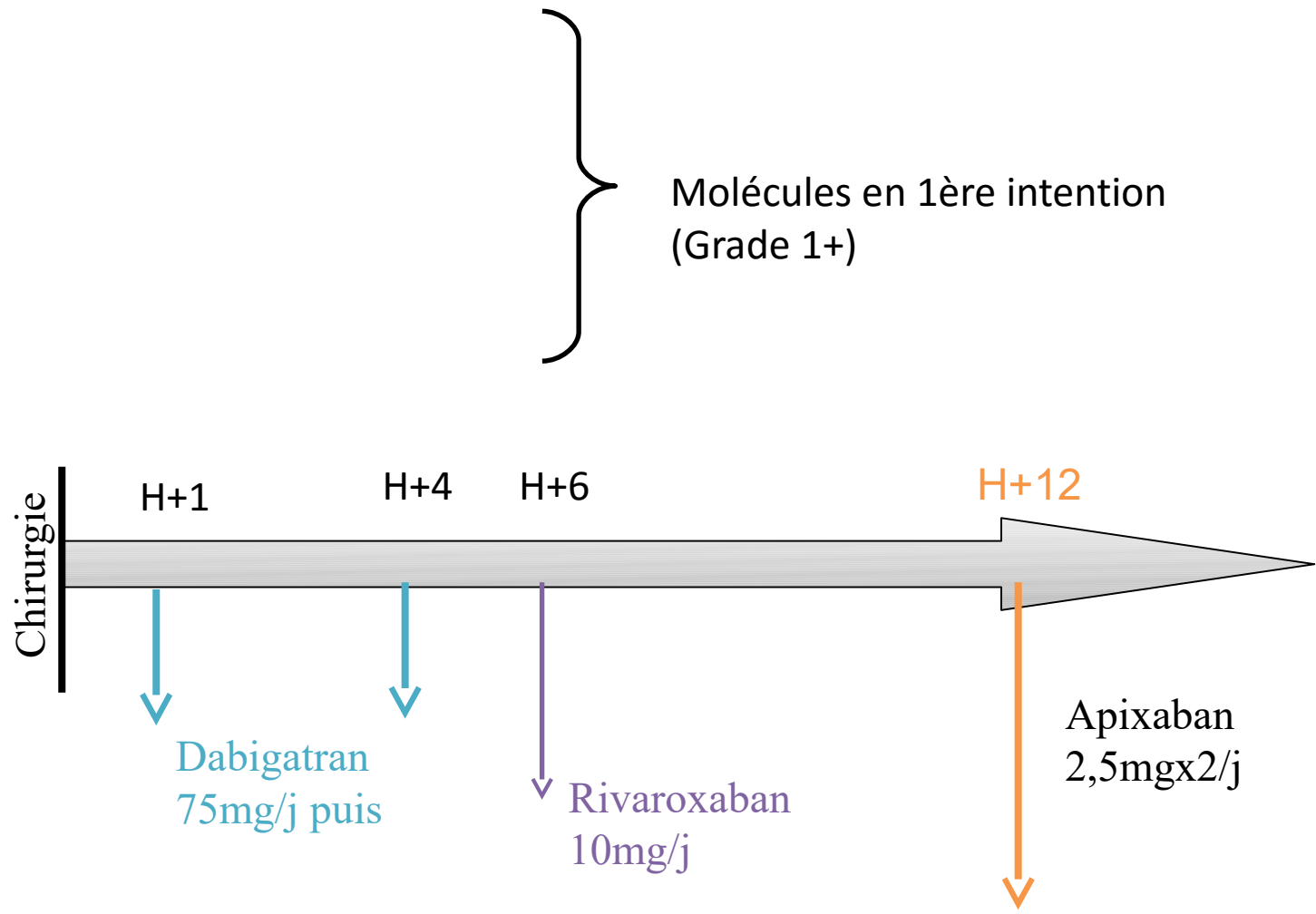
- **Anti-vitamine K**

- Monitoring biologique de l'INR
- Variabilité individuelle
- Index thérapeutique étroit
- Traitement per os
- Antidote connu

HBPM

- Monitoring biologique des plaquettes
- Traitement sous cutané
- Antidote connu mais non utilisé

} Molécules en 1ère intention
(Grade 1+)

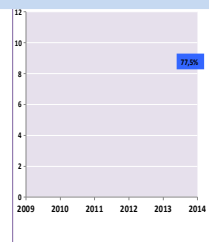


Etude randomisée contrôlée de phase III
comparant les AOD au traitement conventionnel dans la prothèse totale de hanche

| Etudes | Traitement | Dosage | ETE V % | Hémorragie majeure % |
|--------------------|-------------|--------|---------|----------------------|
| RE-NOVATE, 2007 | Dabigatran | 150mg | 8,6 | 1.3 |
| | Enoxaparine | 40mg | 6.7 | 1.6 |
| RE-NOVATE, 2011 | Dabigatran | 220mg | 7.7 | 1.4 |
| | Enoxaparine | 40mg | 8.8 | 0.9 |
| RECORD 1, 2008 | Rivaroxaban | 10mg | 1.1 | 0.3 |
| | Enoxaparine | 40mg | 3.7 | 0.1 |
| RECORD 2, 2008 | Rivaroxaban | 10mg | 2.0 | <0.1 |
| | Enoxaparine | 40mg | 9.3 | <0.1 |
| ADVANCE-3, 2010 | Apixaban | 2,5mg | 1.4 | 0.8 |
| | Enoxaparine | 40mg | 3.9 | 0.7 |

1455 PTH

14%



1160 PTG

80,5%

16,5%





Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery

la dose orale quotidienne de 30 mg x1/24h d'edoxaban était comparable à l'énoxaparine sc 2000 UIx2/24h en ce qui concerne l'équilibre sécurité / efficacité pour la prophylaxie de la thrombo- emboliques chez les patients devant subir une chirurgie de fracture de hanche

Prévention AVC et embolies systémiques chez patient adulte avec Fibrillation Atriale non valvulaire associée à 1 ou plusieurs facteurs de risque

- **Apixaban (AMM européenne)**
 - **5 mg x 2 par jour**
 - **2,5 mg x 2 par jour si risque hémorragique identifié**
- **Dabigatran**
 - **150 mg x 2 par jour**
 - **110 mg x 2 par jour si risque hémorragique identifié**
- **Rivaroxaban**
 - **20 mg par jour**
 - **15 mg par jour si risque hémorragique identifié**

**Score de risque hémorragique:
Score HAS BLED**

Adaptation posologique si score ≥ 3

| Caractéristique | Points |
|---|---------------|
| Hypertension | 1 |
| Anomalie de la fonction rénale ou hépatique | 1 pour chacun |
| AVC | 1 |
| Hémorragie | 1 |
| INR instables | 1 |
| Âge > 65 ans | 1 |
| Drogues ou alcool | 1 ou 2 |
| Score maximum | 9 |

Interactions médicamenteuses

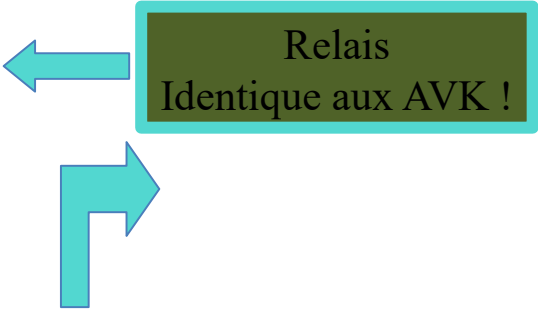
Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran donnant lieu à des recommandations

| Médicaments | Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques | Recommandations |
|--|---|----------------------------------|
| | | |
| Kétoconazole Ciclosporine Itraconazole Tacrolimus | ↑ 150% | Contre-indication absolue |
| Amlodarone Quinidine Vérapamil | ↑ 60% ↑ 50% ↑ 70-150% | Réduction de dose |
| Clarithromycine | ↑ 2% | Surveillance |
| Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne | ↓ 70% | A éviter |

Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban

| Médicaments | Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques | | Recommandations |
|--|---|----------|-----------------------------|
| | Rivaroxaban | Apixaban | |
| Kétoconazole Ritonavir Antiprotéases Itraconazole Voriconazole Posaconazole | ↑ 160% ↑ 150% | ↑ 100% | A éviter |
| Clarithromycine Erythromycine Diltiazem | ↑ 50% ↑ 30% | ↑ 40% | Aucune recommandation |
| Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne | ↓ 50% | ↓ 54% | Précautions d'emploi |

| | |
|--|--------------|
| risques élevés en AOD indic cardio "curatif" AC/FA avec AVC (CHADS>1) | Jours |
| Dernière prise AOD | J - 5 |
| rien | J - 4 |
| HBPM curatif (lovenox® X 2 ou innohep® x1 / J) | J - 3 |
| HBPM curatif | J - 2 |
| <u>Dernière HBPM à 8H</u> | J - 1 |
| Rien : Intervention le matin | Jo |
| HBPM ou AOD préventifs | J + 1 |
| HBPM ou AOD préventifs puis curatifs selon risque hémorragique et thrombotique | J + 2 |



Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase

| | |
|--------------|---|
| Jours | Risques modérés AOD "En préventif" (PTH, PTG) |
| J - 5 | AOD |
| J - 4 | AOD |
| J - 3 | AOD |
| J - 2 | Dernière prise AOD |
| J - 1 | rien |
| Jo | rien |
| J + 1 | HBPM ou AOD préventifs |
| J + 2 | HBPM ou AOD préventifs Selon indication chirg |

Avantage / aux AVK

Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase

Surdosage et hémorragies graves

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--|-------------|----------------|
| <p>Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère Recherche origine des saignements Test biologique selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique)</p> | | |
| Dialyse | | Charbon activé |
| <p>Traitement symptomatique : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine...</p> <p>Si insuffisant, traitement procoagulant (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées</p> | | |
| <p>Consultation spécialiste coagulation en cas de saignements majeurs Reprise du traitement différée en cas d'hémorragie sévère</p> | | |

Les A.O.D. oui MAIS....

- Respect des indications
- Respect des contre-indications
- Évaluation de l'observance du trt
- Surveillance ++ (fonction rénale...)