

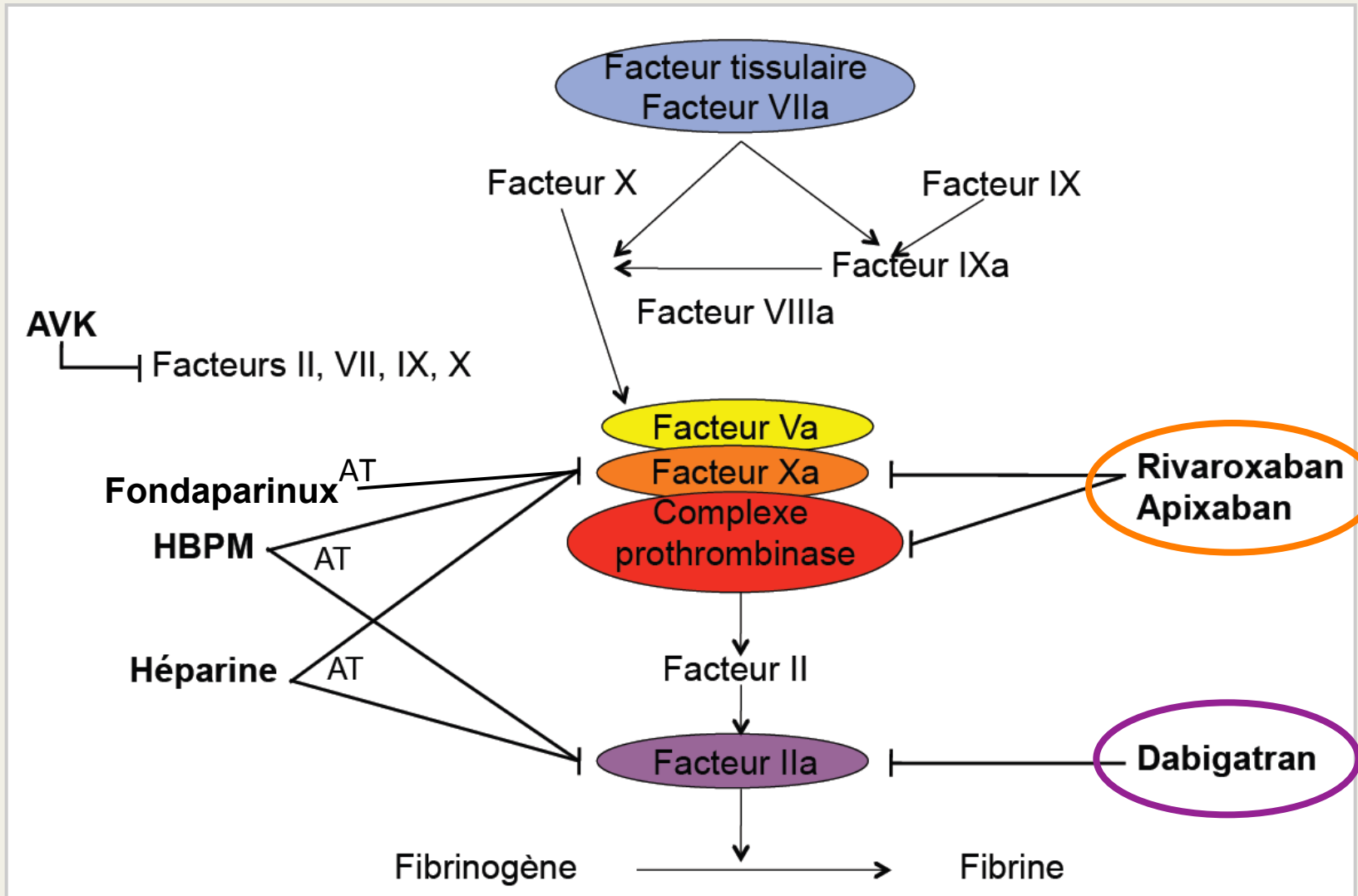
NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES

ARRES – ASSPRO Genève 10 novembre 2012

Zuzana Vichova

DAR Hôpital Cardiologique Lyon

Traitement anticoagulant





NACO disponibles

Tableau 1.- Comparaison des nouveaux anticoagulants oraux disponibles

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran Etexilate
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Thrombine
Nom commercial	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Biodisponibilité	80 %	51-85%	6-8%
Tmax	2-4h	3h	2h
Demi-vie	9-13h	9-14h	14-17h
Nombre de prises	1	2	1 ou 2
Excrétion rénale	66 % (1/2 inactif)	25 %	80 %
Antidote	Non	Non	Non

NACO

chirurgie orthopédique programmée

	Dabigatran	Rivaroxaban
		
indications	AMM: PTH PTG	
première dose	1-4h après la chirurgie 1/2 dose	6-10h après la chirurgie
contre indications	Rein: CI Créat<30 ml/min 30-50: ↘150 mg/j	Rein: CI Créat<15 ml/min 15 – 30: utilisation prudente
	Atteinte hépatique+coagulopathie	
	Age>75 ans: ↘150 mg/j	
interactions	amiodarone	Inhibiteurs cytochrome P450 3A4 ET de la P-glycoprotéine: -azolés -inhibiteur de la protéase

NACO: traitement curatif

Indication	Dosage	Dabigatran			Rivaroxaban		
		75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire <u>non valvulaire</u> associée à un ou plusieurs facteurs de risque		/	2 prises/j	2 prises/j	/	1 prise/j	1 prise/j

Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans l'indication fibrillation auriculaire

	Dabigatran	Rivaroxaban
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire <u>non valvulaire</u> associée à un ou plusieurs facteurs de risque		
Traitements de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (TEP) aiguë		
	<p>Posologie habituelle :</p> <p>→ 150 mg <u>deux fois par jour</u></p> <p>Situations à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ - âge 75-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min) - gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien <p>→ 150 mg <u>deux fois par jour</u> ou 110 mg <u>deux fois par jour</u> en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques</p> <p>▶ - âge > 80 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil <p>→ 110 mg <u>deux fois par jour</u></p>	<p>Posologie habituelle :</p> <p>→ 20 mg en <u>une seule prise par jour</u></p> <p>Situations à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min) <p>→ 15 mg en <u>une seule prise par jour</u></p>

*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

Apixaban



Posologie: **2,5 mg x 2/jour**

1^{ère} prise: 12 – 24 h après la chirurgie

(selon le risque hémorragique) → à J1

Indication: **Prévention** ETEV patients adultes après chirurgie programmée pour PTH (32-38 j), PTG (10-14 j)

NACO et hémorragie: absence d'antidote

Antagonisation ?

- CCP
- FEIBA®
- FVIIa (Novoseven®)

Études sur des modèles animaux ou chez le volontaire sain:
+/- efficacité biologique, **pas d'efficacité sur le saignement**

→ Sécurité de l'acte invasif programmé = essentielle



NACO et hémorragie

❑ Rivaroxaban

- Aucun antidote spécifique
- Forte liaison aux protéines plasmatiques → **non dialysable**
- **Charbon activé** si surdosage
- **rFVIIa** ? (effet partiel, animaux)
- **FEIBA** (efficacité chez volontaire sain)
- **CCP** (50 UI/kg) (correction tests biologiques chez volontaire sain)
- FXa recombinant (en attente)

❑ Dabigatran

- Aucun antidote spécifique
- Excrétion rénale (maintenir **diurèse suffisante** en cas de surdosage)
- **Dialysable**
- **Charbon activé**
- **CCP** (données discordante)
- **FEIBA** (CCP activés) potentiel intéressant (*Marlu R, Thromb Haemost 2012;108(2)*)
- rFVIIa pas d'efficacité

NACO: variabilité pharmacocinétique interindividuelle

- Fonction hépatique, rénale
- Sexe
- Poids
- Âge
- Polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques
- Interférences médicamenteuses

→ Coefficients de variations > 50% !

NACO: Interactions


Il n'y a pas d'interaction avec les aliments mais il existe des interactions médicamenteuses

► **Interactions médicamenteuses communes :**

- Agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- Plante : millepertuis (*Hypericum perforatum* ou St John's Wort)
- Inhibiteurs de protéases : ritonavir, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...)
- Aspirine : quelle que soit l'indication et la dose

► **Interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran :**

- Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil
- Médicaments de la transplantation : ciclosporine, tacrolimus

 Ne pas oublier les médicaments pris en automédication, notamment l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène...

NACO: tests biologiques

- Effets de NACO sur les tests de coagulation
- La sensibilité des tests varie selon les réactifs utilisés

	Dabigatran	Rivaroxaban
↑ TQ	+	++
↑ TCA	+	++
Temps de thrombine ou d' écarine	++	Non modifié
Anti Xa	Non modifié	++
Anti IIa	++	Non modifié

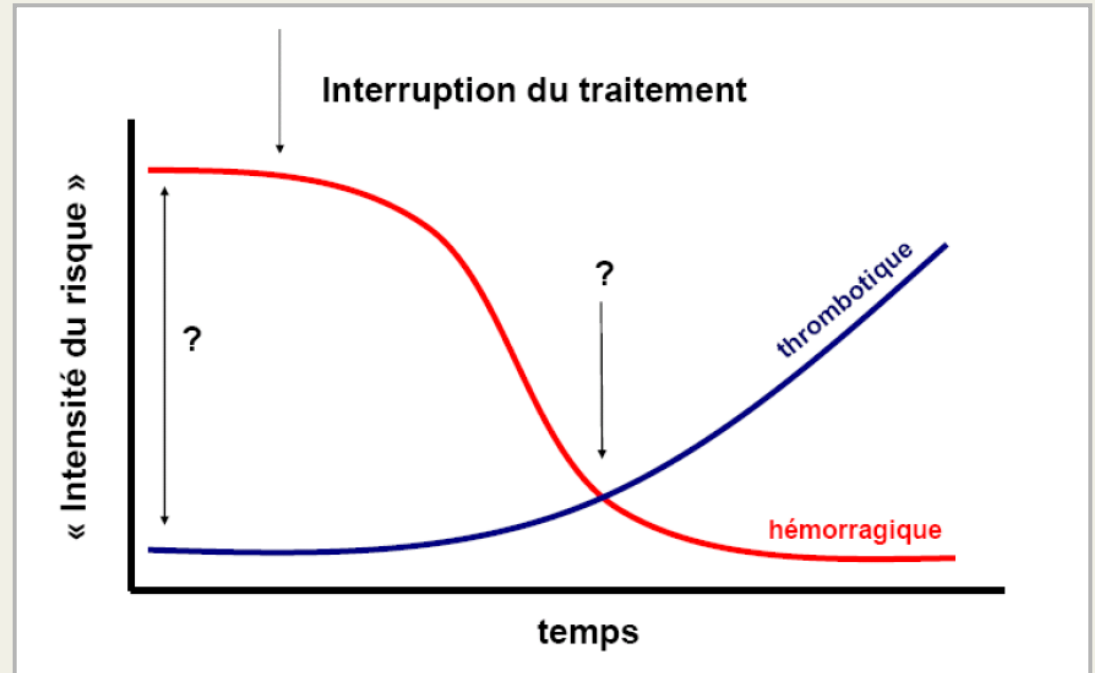
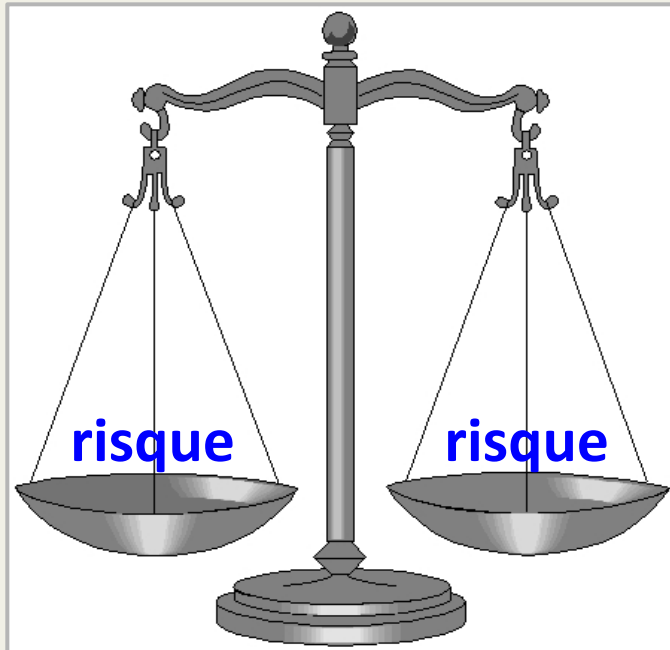
- L' INR n' est pas standardisé pour mesurer l' effet des NACO (INR<1,5 ne garanti pas l' absence de risque hémorragique)

- Développement des tests biologiques standardisés adaptés (dérivés du t. de thrombine ou écarine et des tests antiXa)

→ Pas de seuil de sécurité « biologique »

Élimination totale → concentration résiduelle nulle
Anti-IIa: **TT identique au témoin**
Anti-Xa: **activité anti-Xa<0,1 U/ml**

Gestion des antithrombotiques (NACO, AP) lors d'une chirurgie ou un acte invasif



- Période périopératoire ↑ **taux d'événements**
- **Accidents cardio-vasculaires sévères**
- Taux d'événements dépendant de la **gestion péri-op. des antithrombotiques**

Article spécial

Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct

Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)^{☆,☆☆}

Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors

P. Sié^a, C.-M. Samama^b, A. Godier^b, N. Rosencher^c, A. Steib^d, J.-V. Llau^e, P. van der Linden^f, G. Pernod^g, T. Lecompte^h, I. Gouin-Thibaultⁱ, P. Albaladejo^j

➤ **Chirurgie ou actes interventionnels programmés**

Compte tenu de l'importante **variabilité pharmacocinétique interindividuelle** et d'inconnues sur la **concentration plasmatique minimale** en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une **fenêtre thérapeutique**:

- Risque hémorragique faible**: arrêt 24 h avant le geste, reprise 24 h après
- Risque hémorragique modérée/élevé**: arrêt à J-5, délai de reprise selon l'intervention



SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des surdosages en antivitamines K,
des situations à risque hémorragique et des accidents
hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K
en ville et en milieu hospitalier

Avril 2008

Relais NAC

Risque hémorragique
faible

Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

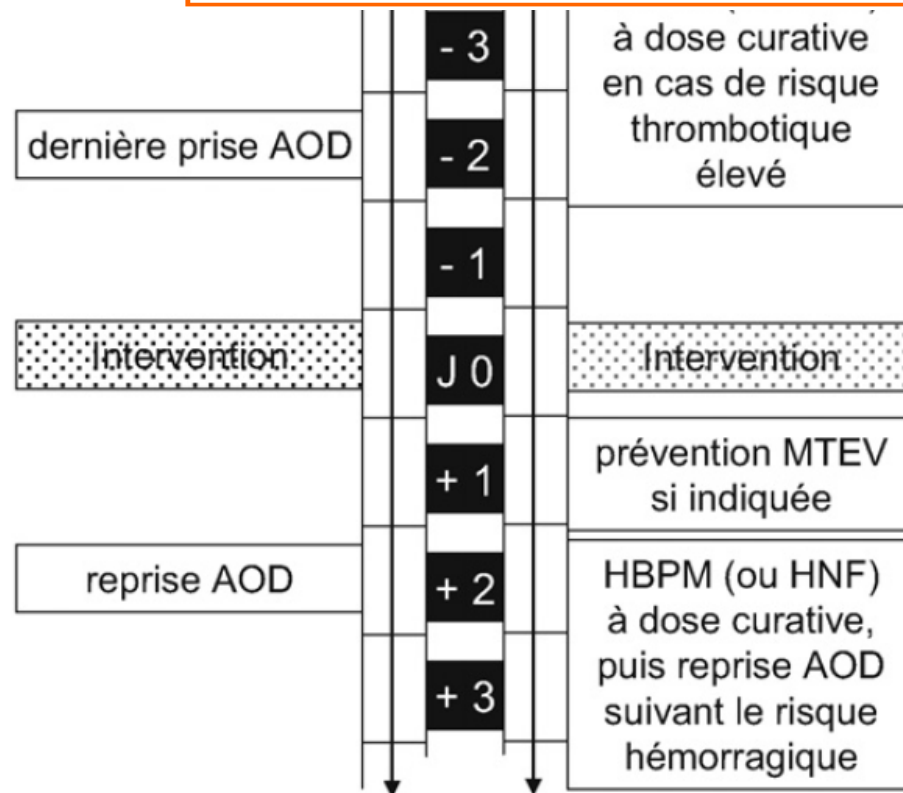
Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique*
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire**
- certains actes d'endoscopie digestive***

(sites consultables : * www.rhumatologie.asso.fr ; ** www.societechirbuc.com ; *** www.sfed.org)



Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK

(objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

■ ACFA sans antécédent embolique

■ MTEV à risque modéré

- ▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.

■ Valves mécaniques (tout type)

■ ACFA avec antécédent embolique

■ MTEV à haut risque*

- ▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.

* i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ($n \geq 2$, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

Les héparines en relais des AVK doivent être utilisées à dose curative.

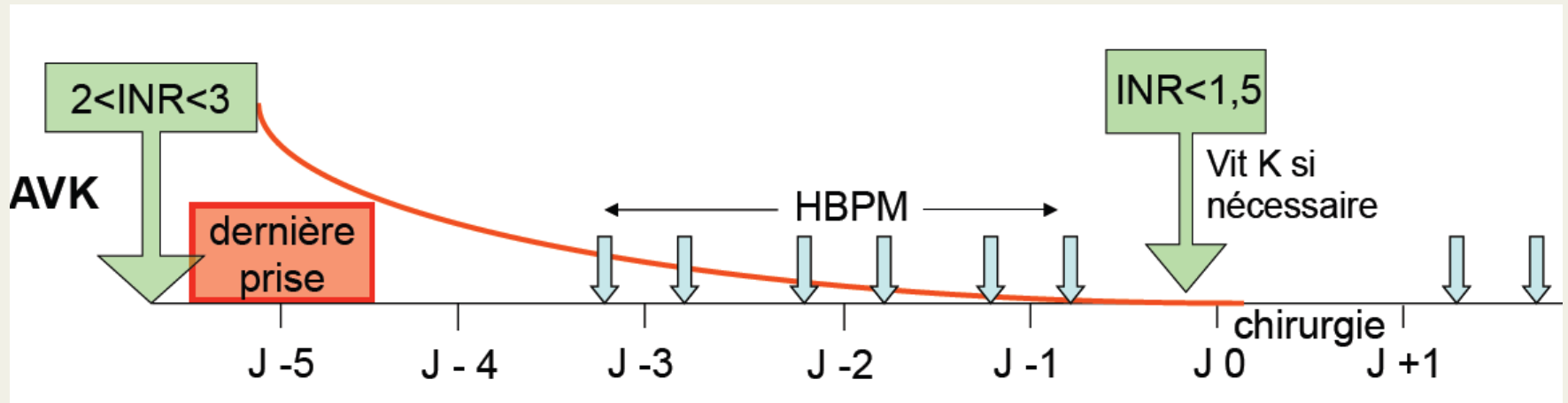
Trois options sont possibles :

- ▶ héparine non fractionnée (HNF) à la seringue électrique
- ▶ HNF sous-cutanée (2 ou 3 injections/j)
- ▶ héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sous-cutanée (2 injections/jour).

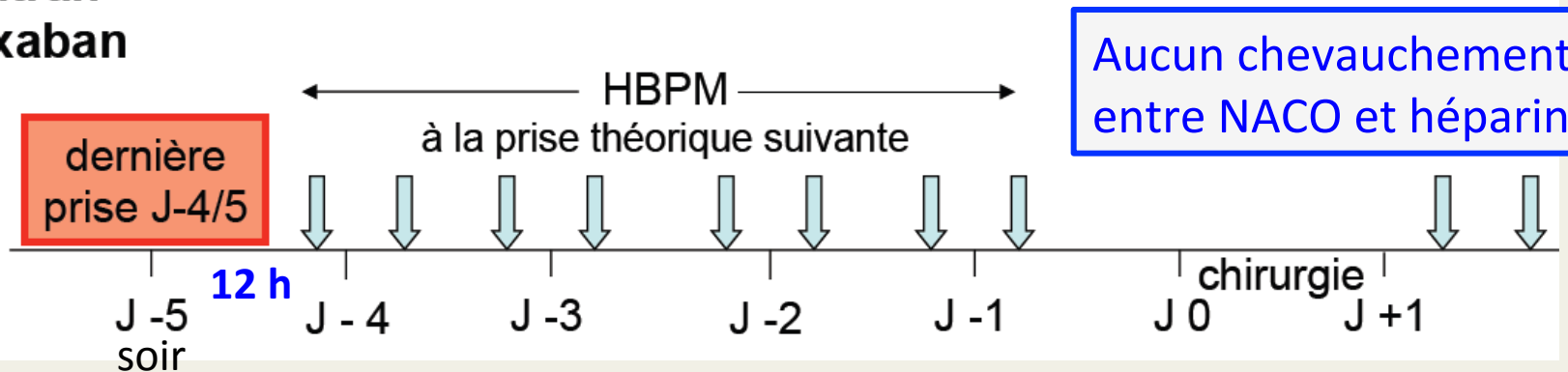
Dalteparine (Fragmine)

Enoxaparine (Lovenox)

Chirurgie programmée potentiellement hémorragique



**dabigatran
rivaroxaban**



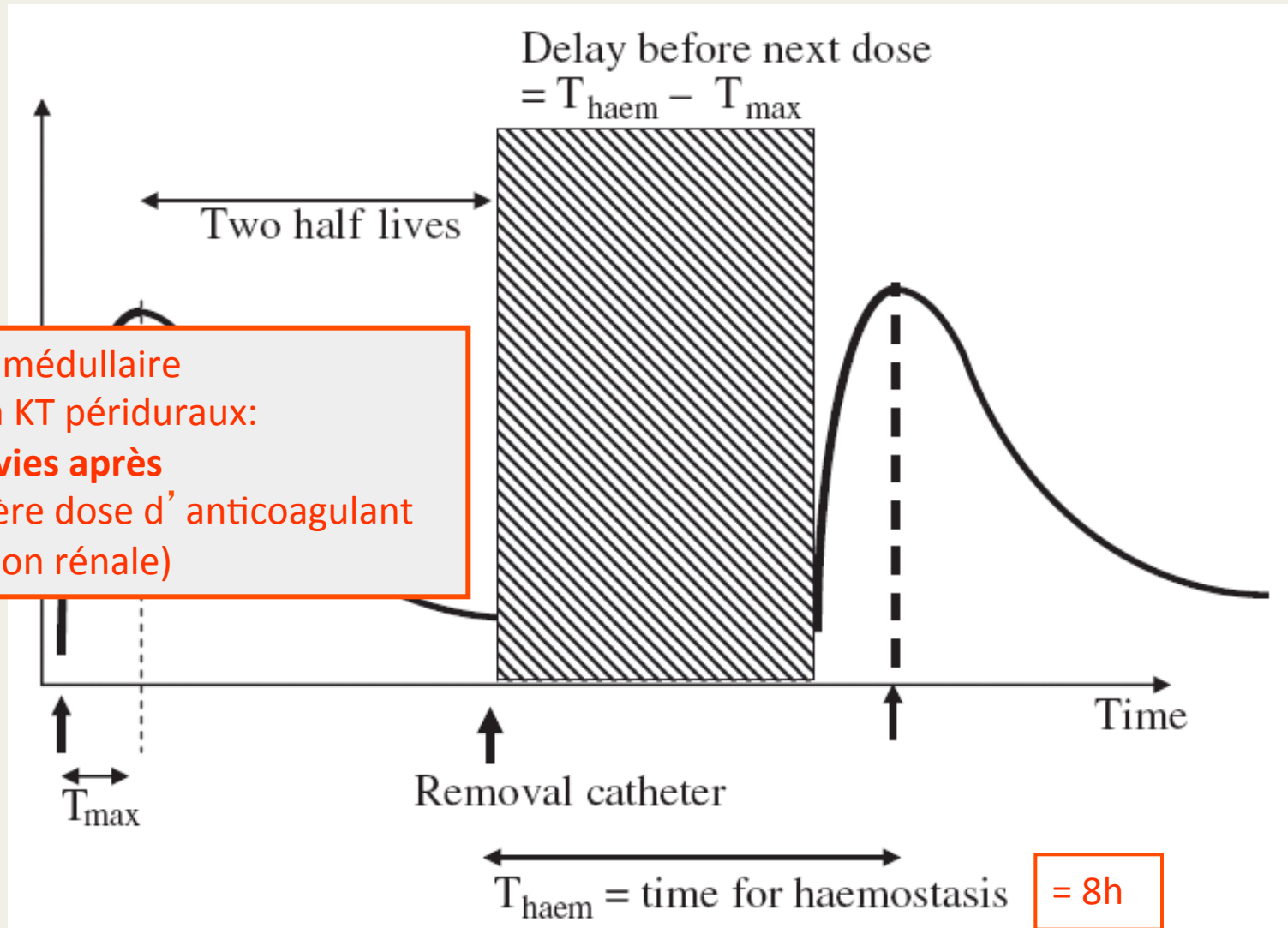
Chirurgie urgente

- Heure de **dernière prise**?
- **Retarder** la chirurgie si possible...
- **Biologie**: élimination complète ? (TT normal, anti-Xa<0,1)
- Pas de pro hémostatique en prophylaxie
- Si hémorragie → aucune recommandation
- Cf « NACO et hémorragie »



Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies

N.Rosencher; Anaesthesia 2007; 62: 1154-60



Anesthésie neuraxiale

❑ **Recommandations ESA 2010:** hypothèse pharmacocinétique

2 demi-vies du
médicaments

8 h – T max du médicament

	Délai avant la ponction ou l'ablation du cathéter	Délai après la ponction ou l'ablation du cathéter	Tests biologiques
Rivaroxaban (Xarelto®) (prophylaxie, 10 mg/j)	18-26 heures	4-6 heures	Anti-Xa spécifique
Apixaban (Eliquis®) (prophylaxie, 2,5 mg x 2)	20-30 heures	4-6 heures	Anti-Xa spécifique
Dabigatran (Pradaxa®) (prophylaxie, 150-220 mg)	Contre-indication	6 heures	Temps de thrombine diluée

Anesthésie neuraxiale

- Énorme **variabilité inter- et intra-individuelle** dans l'effet pharmacodynamique
- Métabolisme passant par une **protéine (PGP) et le cytochrome 3A4**
- Nombreuses **interférences médicamenteuses** – modification de l'absorption, du métabolisme et de la demi-vie
- Influence de l'**âge**, du **poids**, de la **fonction rénale**

➔ La règle de 2 demi-vies pour tout le monde probablement trop idéaliste

NACO : messages clés

- Alternative aux AVK, en particulier en cas de fluctuation de l' INR
- **Pas de surveillance biologique de routine** à ce jour
- Les risques majeurs de NACO sont similaires à ceux des AVK:
 - surdosage=risque hémorragique/ sous-dosage=risque thrombotique
- **FdR de surdosage:**
 - âge > 75 ans
 - Insuffisance rénale (Cockroft)
 - faible poids corporel (< 50kg)
 - certaines comorbidité ↑ risque hémorragique
 - certaines interactions médicamenteuses
- **Aucun test spécifique de coagulation** de routine n' est validé à ce jour (tests disponibles dans les laboratoires spécialisés peuvent être utilisés ponctuellement dans des situations à risque)
- **Attitude thérapeutique** chez les patients devant bénéficier d' une chirurgie/acte invasif **mal définie**
- **Pas d' antidote** ou de traitement correcteur en cas d' hémorragie

Nouveaux antiplaquettaires

❑ Prasugrel (Effient®)

- Inhibiteur irréversible P2Y12 (thiénopyridines)
- Métabolisme plus rapide, variabilité interindividuelle nulle → inhibition Pq 80% chez tous les malades
- ➔ **Récupération de la fonction Pq en 7 jours**
- **TRITON-TIMI 38**: ↓ événements ischémiques de 19%, ↑ risque hémorragique de 32% par rapport au clopidogrel

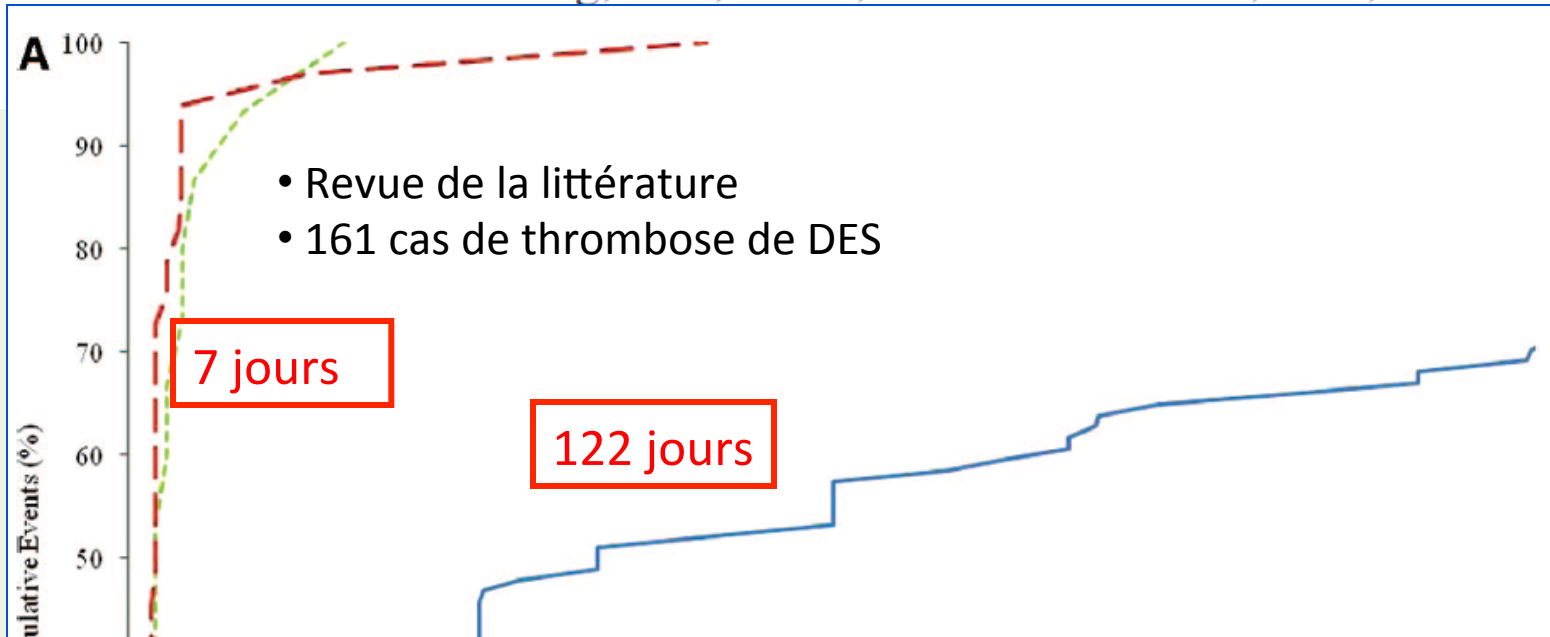
❑ Ticagrelor (Brilique®)

- Inhibiteur compétitif du Rc P2Y12
- ½-vie 6-12 h → per os x2/j
- Pas de métabolisme hépatique, inhibition Pq puissante et constante
- **PLATO**: ticagrelor vs prasugrel ↓ mortalité sans ↑ risque hémorragique
- Interruption **5 jours** avant la chirurgie (fixation sur les fibres musculaires lisses- potentielle recirculation)

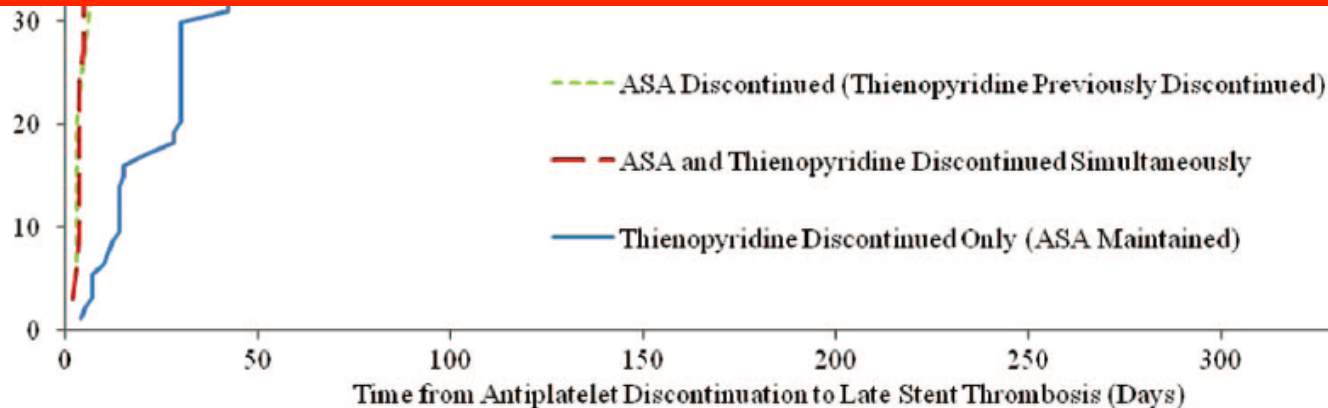
Safety of Short-Term Discontinuation of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug-Eluting Stents

Mark J. Eisenberg, MD, MPH; Pierre R. Richard, BSc;

34-42




Conclusion—If acetylsalicylic acid therapy is maintained, short-term discontinuation of a thienopyridine may be relatively safe in patients with drug-eluting stents. (*Circulation*. 2009;119:1634-1642.)



Antiplaquettaires

- La poursuite de l'**aspirine** possible pour presque toutes les interventions - Sinon interruption maxi **3 jours**
- Le clopidogrel, le ticagrelor et le prasugrel majorent le saignement périopératoire → interruption:
- **Clopidogrel = 5 jours**
- **Prasugrel = 7 jours**
- **Ticagrelor = 5 jours**

Mme M., 84 ans, 45 kg, clear de créatinine 50 ml/min, ATCD d' ACFA non valvulaire traitée par dabigatran 75 mg x 2/j et d' un AIT traité par Kardegic 75 mg/j, consulte avant une hystérectomie par laparotomie prévue dans 10 jours. La gestion des antithrombotique en CPA:

- 1** Arrêt du dabigatran 48 h avant la chirurgie et reprise 24 h après l' intervention. Poursuite de l' aspirine.
4 %
- 2** Arrêt du dabigatran à J-5, poursuite de l' aspirine, thromboprophylaxie post-op par HBPM pendant 48h puis reprise du dabigatran sans chevauchement.
17 %
- 3** Dernière prise du dabigatran à J-5 soir, J-4 soir début du Lovenox 0,4 ml/12h, arrêt 24h avant la chirurgie. Poursuite de l' aspirine.
29 %
- 4** Dernière prise du dabigatran à J-5 soir, Lovenox 0,4 ml/12h dès J-4 matin, arrêt du Lovenox 24h avant l' intervention;poursuite aspirine.
39 % 
- 5** Arrêt du dabigatran à J-4, poursuite d' aspirine, reprise du dabigatran à J+2.
9 %

Patient de 70 ans, 65 kg, ancien fumeur, ACFA non valvulaire traitée par Previscan, infarctus du myocarde inférieur en 2009 traité par angioplastie de la CD + stent actif – traité depuis par clopidogrel associé au Previscan. La gestion des antithrombotiques avant une lobectomie inférieure G pour carcinome épidermoïde sera la suivante:

- 1 Arrêt du Previscan et du clopidogrel 5 jours avant la chirurgie, relais par Lovenox 0,6 ml/12h à partir de J-3.
7 %
- 2 Arrêt du Previscan et du clopidogrel 5 jours avant la chirurgie, relais par Lovenox 0,6 ml/12h à partir de J-3 associé à l'aspirine 75mg/j depuis J-4.
47 % ✓
- 3 Arrêt du Previscan et du clopidogrel 5 jours avant la chirurgie, relais par aspirine 75 mg/j
37 % ✓
- 4 Arrêt du Previscan et du clopidogrel 5 jours avant la chirurgie et relais par Lovenox 0,4 ml/j à partir de J-3.
7 %
- 5 Arrêt du Previscan 4 jours avant la chirurgie sans relais.
0 %

Mr P, 74 ans, a eu une pose de PTG avec analgésie péridurale péri-opératoire. La prophylaxie de la MTEV postopératoire était réalisée par Apixaban 2,5 mg matin et soir dès J1 postop à 8h. On est à J3 11h, vous voulez enlever le KT de péridurale. Comment allez vous gérer le traitement anticoagulant lors du retrait du KT.

On note que la clear de la créatinine est à 80 ml/min.

- 1** Pas de prise d' apixaban le soir à J3 et retrait à J4 matin. Reprise d' apixaban à J4 soir
- 2** Arrêt d' apixaban jusqu' à J5 matin, retrait du cathéter le matin et reprise d' apixaban à J5 le soir.
- 3** Arrêt d' apixaban jusqu' à J4, retrait du cathéter à 14 heures et reprise à J4 le soir
- 4** Arrêt d' apixaban pendant au moins 24 heures, retrait du cathéter après un contrôle de temps de thrombine égal au témoin puis reprise d' apixaban 5 heures après.

Anesthésie neuraxiale

❑ **Recommandations ESA 2010:** hypothèse pharmacocinétique

2 demi-vies du médicament

8 h – T max du médicament

	Délai avant la ponction ou l'ablation du cathéter	Délai après la ponction ou l'ablation du cathéter	Tests biologiques
Rivaroxaban (Xarelto®) (prophylaxie, 10 mg/j)	18-26 heures	4-6 heures	Anti-Xa spécifique
Apixaban (Eliquis®) (prophylaxie, 2,5 mg x 2)	20-30 heures	4-6 heures	Anti-Xa spécifique
Dabigatran (Pradaxa®) (prophylaxie, 150-220 mg)	Contre-indication	6 heures	Temps de thrombine diluée

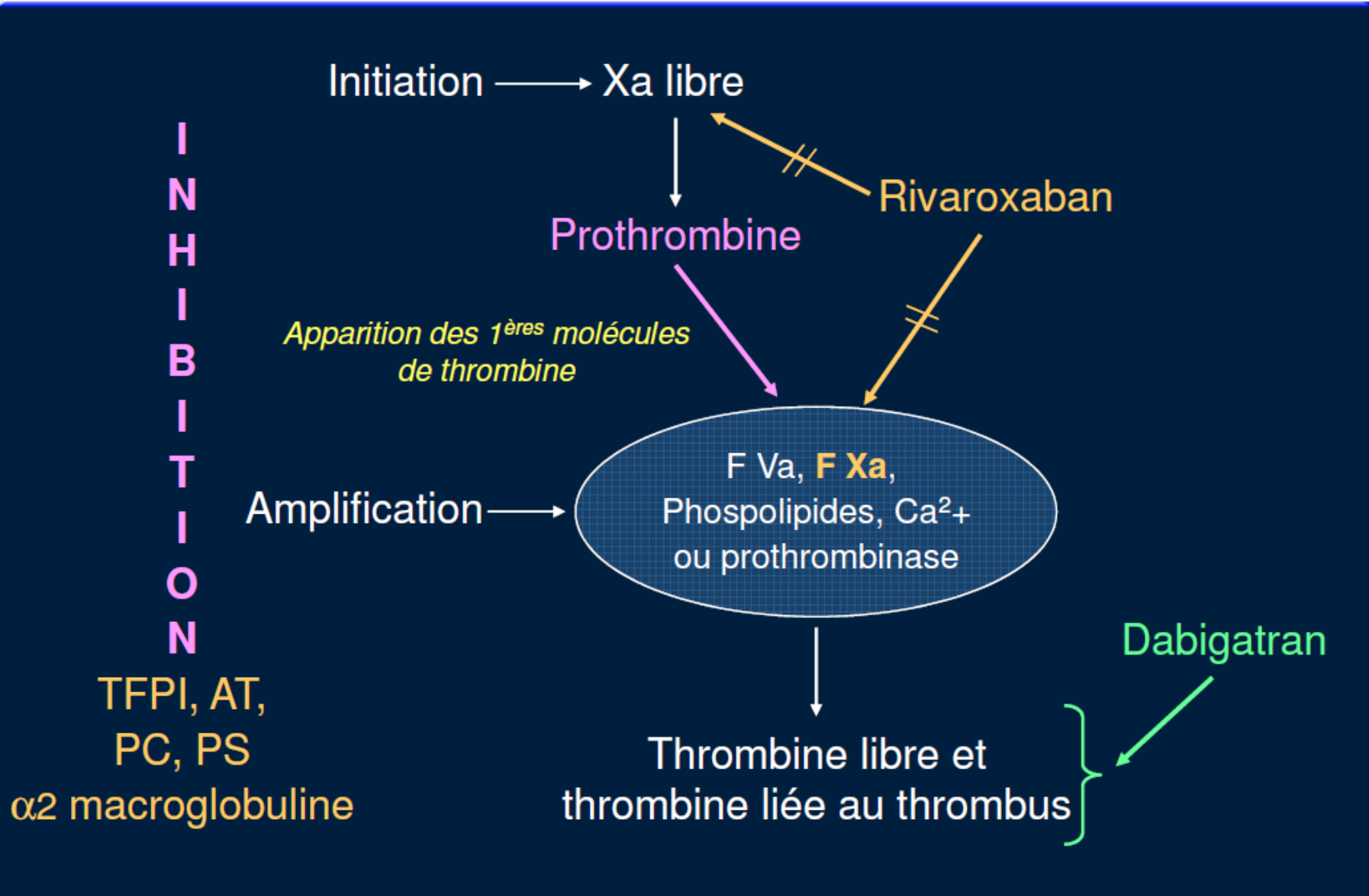
Merci de votre attention !

NACO: tests biologiques

Influence sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban
▪ ↗ T. de Quick	+	++
▪ ↗ TCA	++	+
▪ Temps de thrombine ou écarine	++	-
▪ Anti-Xa	-	++
▪ Anti-IIa	++	-

Remarque : Retentissement possible sur de nombreux examens de la coagulation



Antagonistes

- Pas d'antagoniste spécifique
- CCP ?
- rFVIIa (Novoseven®) ?

→ Testés chez l'animal et le volontaire sain
 → Efficacité sur les tests biologiques mais pas d'effet sur le saignement chez l'animal

Table 4. Conventional Coagulation Tests

Coagulation Tests	References Ranges	Control	Rivaroxaban	R + rFVIIa	R + PCC
Prothrombin time (s)	20–25	22.7 ± 3.9	65.3 ± 24.1*	51 ± 16.9*	51.5 ± 8.9*
Activated partial thromboplastin time (s)	53–63	58.1 ± 7.4	97.3 ± 28.8*	63.1 ± 9.7†	62.1 ± 14.7‡
R concentration (μg/ml)	0–0.02	0	0.5 ± 0.3*	0.5 ± 0.2*	0.7 ± 0.3*
Fibrinogen (g/l)	2.3–2.9	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.7	3.1 ± 1.1	2.5 ± 0.3
Hematocrit (%)	42–47	45 ± 2	46 ± 5	49 ± 7	47 ± 5

Table 3. Bleeding

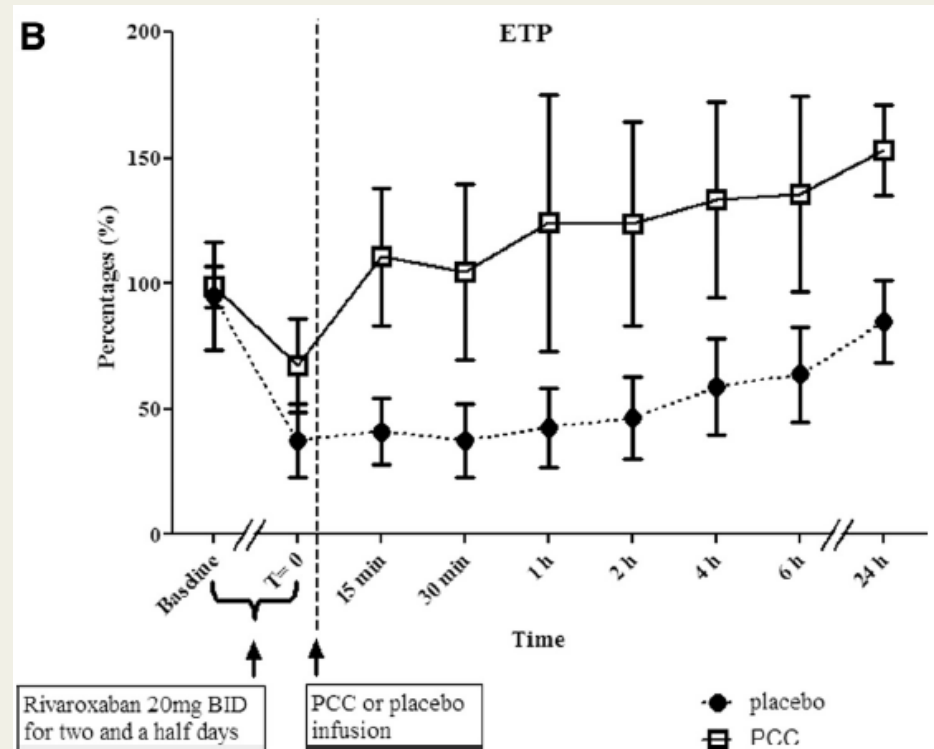
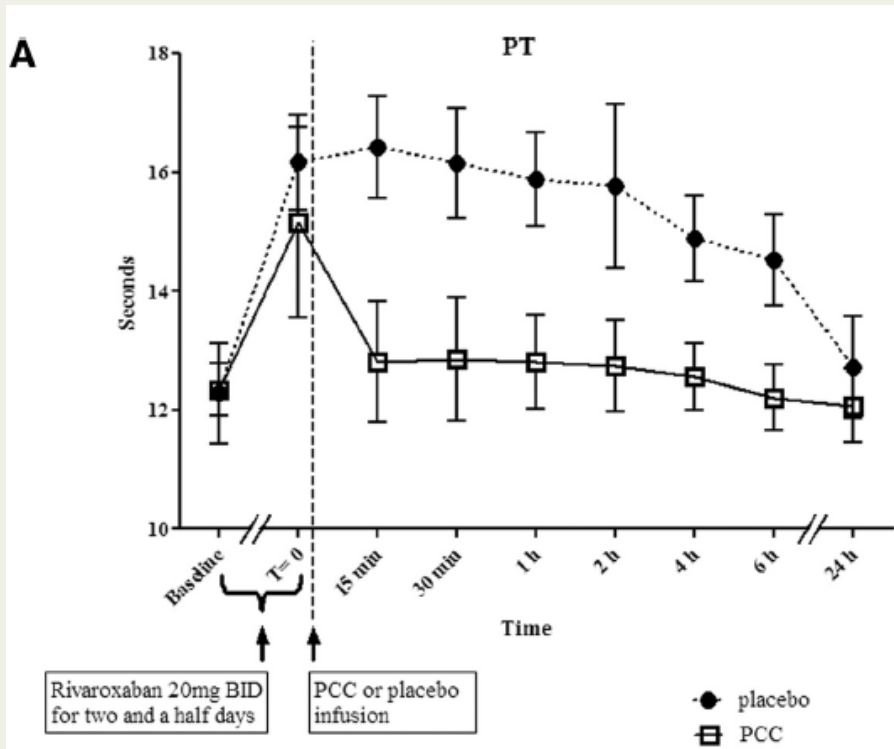
Bleeding Parameters	Control	Rivaroxaban	R + rFVIIa	R + PCC
Hepatosplenic blood loss (g)	7 (5–18)	17 (8–32)*	15 (10–25)*	19.5 (4–28)*
Ear immersion bleeding time (s)	77 (41–101)	140 (75–190)*	92 (65–115)†	130 (55–165)‡

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

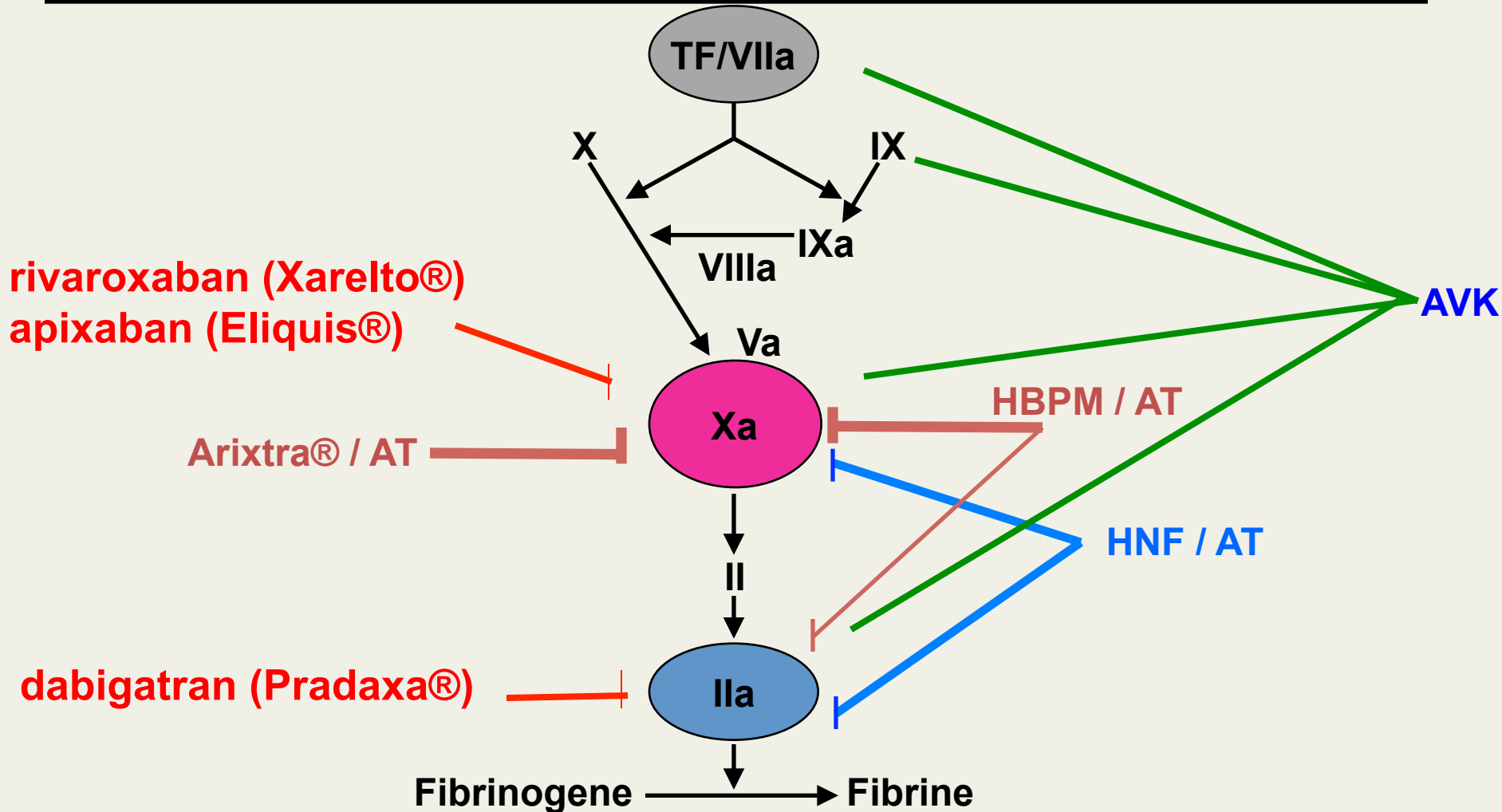
A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects

Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijkens, BSc;
Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD

Rivaroxaban (antiXa)



Traitement anticoagulant



Modalités du relais préopératoire : exemple

J-7-10: INR

Zone thérapeutique

non

Avis de l'équipe médico chir

oui

J-5: dernière prise fluindione / warfarine

J-4: rien

J-3: 1ère dose d'HBPM curative SC ou d'HNF SC le soir

J-2: HBPM x2/j SC ou HNF x2 ou x3/j SC

J-1: hospitalisation systématique:

- HBPM à dose curative matin J-1
- HNF SC matin ET soir J-1
- Contrôle de l'INR: $> 1,5 \rightarrow$ vit K 5 mg PO
 \rightarrow INR le matin

J0 : chirurgie

Arrêt des Héparines:

HNF IVSE: **6 h**

HNF SC: **12 h**

HBPM: **24 h**

Il est souhaitable
que les interventions
aient lieu le **matin**

Comparing the new anticoagulants

Neither Pradaxa nor Xarelto can match Eliquis in relative risk reduction of overall mortality or safety

	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Risk of stroke or embolism (efficacy)	-34%	-12%*	-21%
Risk of death (all-cause mortality)	-12%*	-8%*	-11%
Risk of major bleeds (safety)	-7%*	+4%*	-31%

* Not statistically significant

Sources: RE-LY (Pradaxa), ROCKET-AF (Xarelto) and Aristotle (Eliquis) trial data; Mark Schoenebaum/ISI Group