

Les nouveaux anticoagulants?

**Le 27/05/2011-Hopital Beaujon
Première journée des CMVF**

**E de Raucourt
Service d'Hématologie biologique
Hopital Beaujon**

Nouveaux anticoagulants

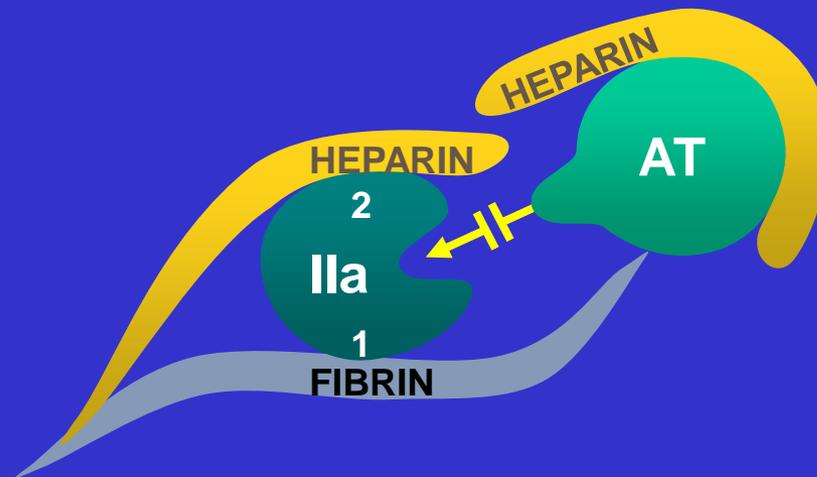
- Enjeu de santé publique

La TVP, EP, SCA, AVC morbidité et mortalité +++

- Marché +++

Limites des héparines

- Produits hétérogènes, extraits du porc (sauf Fondaparinux)
- Peu efficaces sur la thrombine et Xa liés au caillot

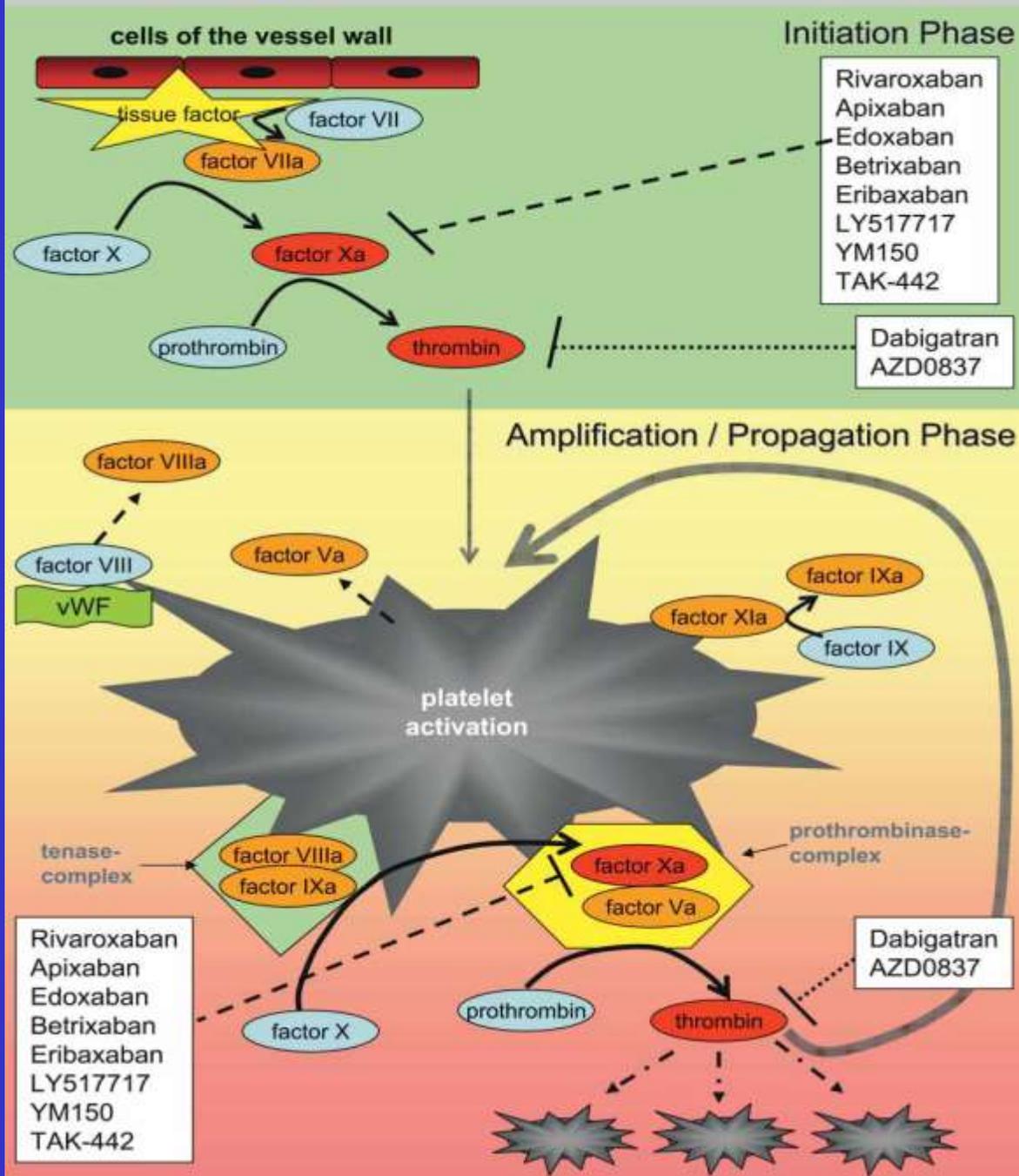


- HBPM et Fondaparinux : éliminés par le rein
- Pas d'antidote pour HBPM et Fondaparinux
- Actives uniquement par **voie parentérale**

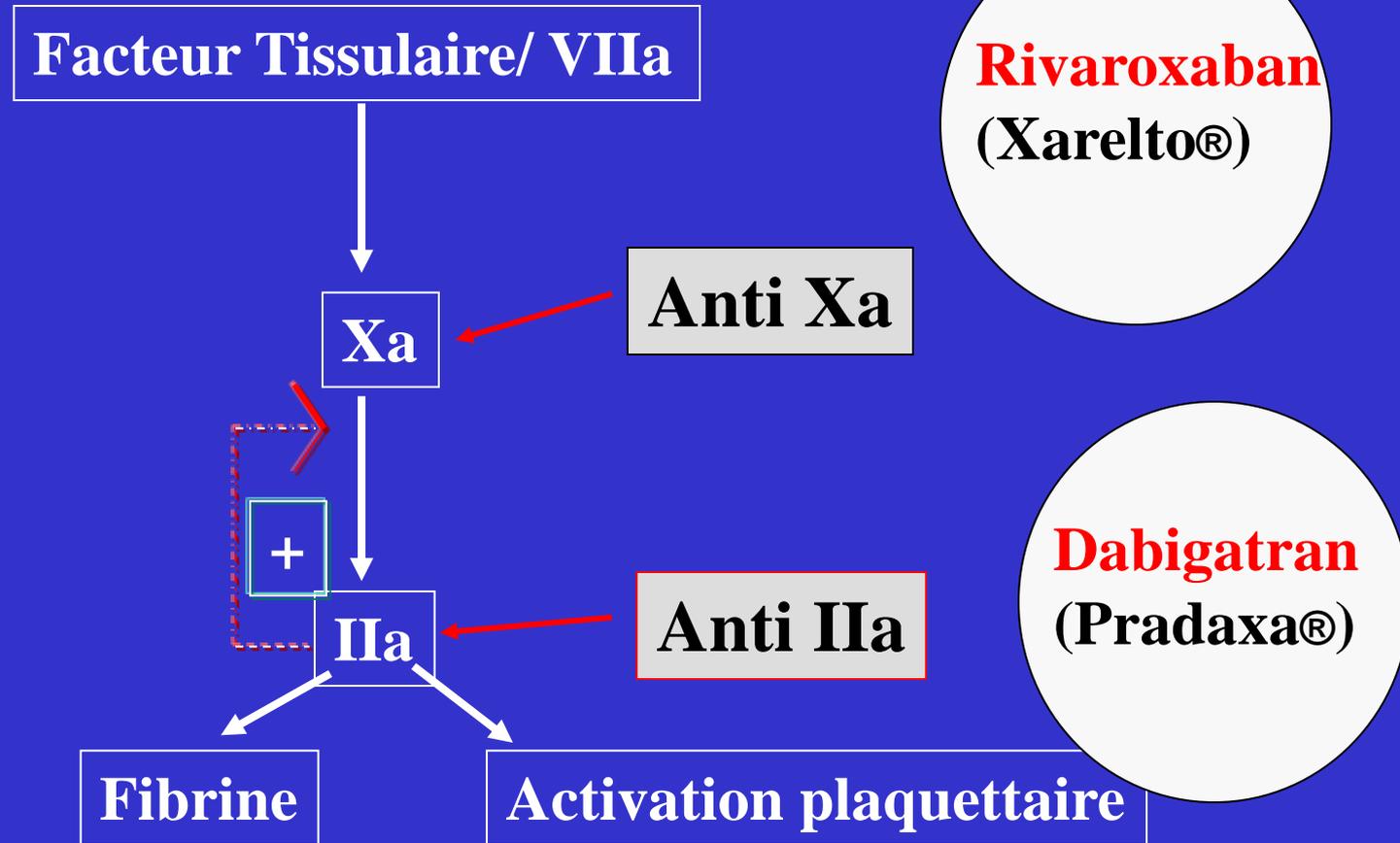
Limites des AVK

- **Traitement utilisable par voie orale.**
- **Effet retardé, nécessité d'un relais.**
- **Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.**
- **Réponse individuelle très variable.**
- **Fenêtre thérapeutique étroite.**
- **Surveillance biologique+++**
- **Complications hémorragiques+++.**
- **1ère cause de iatrogénie +++.** (17 000/an hospitalisations liées aux complications hémorragiques)

Cell Based Model of the Coagulation Cascade



Nouveaux anticoagulants actifs per os : Inhibiteurs directs



Dabigatran Etexilate (Pradaxa®)

- **Mode d'action, pharmacologie :**
- Inhibiteur direct du FIIa lié et libre.
- Faible biodisponibilité per os : 6 à 8 %
- T. max : 2 h
- 1/2 vie 12-17h
- Non métabolisé par le CYP 450
- Peu d'interaction médicamenteuse (amiodarone, quinidine)
- **Mode d'élimination :**
 - Élimination essentiellement rénale (85 %) et fécale (6 %)
- **2 dosages : gélules de 110 mg ou 75 mg**
- **Pas de surveillance biologique nécessaire**
- **Pas d'antidote +++ mais dialysable**

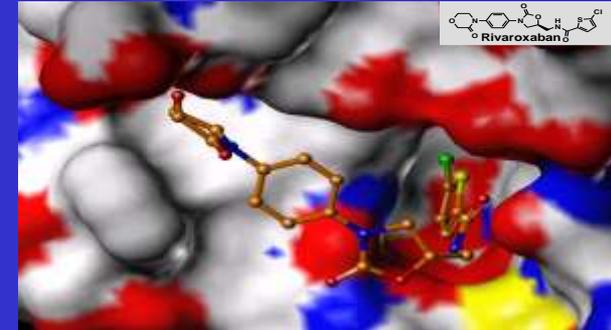
Rivaroxaban (Xarelto®)

- **Mode d'action, pharmacologie :**

- Inhibiteur direct du Fxa lié et libre
- Forte biodisponibilité par voie orale (80%)
- T_{max}: 2 - 4 heures
- $\frac{1}{2}$ vie: 7 à 11 heures
- Molécule métabolisée par voie hépatique (cytochrome P450 3A4)
- Peu d'interaction médicamenteuse (ketoconazole, Ritonavir)

- **Mode d'élimination :**

- 1/3 de la molécule sous forme active excrété par voie rénale
- 2/3 de la molécule métabolisés par le foie
- **Pas de surveillance biologique nécessaire**
- **Pas d'antidote +++**



Nouveaux anticoagulants utilisables per os

- prévention TVP post chirurgie orthopédique
- faibles doses et durée d'administration courte

- FA et traitement des TVP et SCA
- plus fortes doses
- durée de traitement plus longue

AMM

- **DABIGATRAN**
(Pradaxa®)

- Chirurgie programmée PTH, PTG
- 220 mg 1 /j, 1-4 h post-op
- 10 j PTG
- 28-35 j PTH

- 150 mg 1/j (Age >75 ans, amiodarone, cl. creat 30-50ml/min)

- CI : Cl. Creat < 30ml/min, quinidine.

* Sujets ayant ALAT > 2N

- **RIVAROXABAN**
(Xarelto®)

- Chirurgie programmée PTH,PTG
- 10 mg 1/j, 10 h post-op
- 2 semaines PTG
- 5 semaines PTH

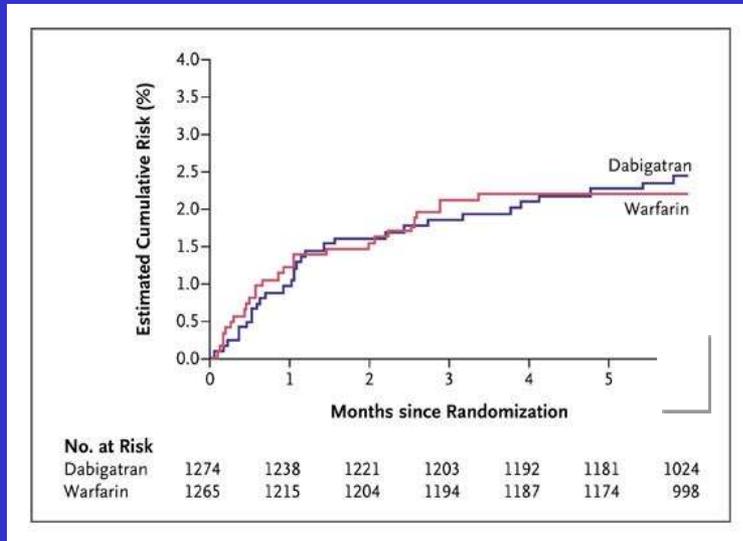
- CI: ClCreat < 15ml/min

* Hépatopathie cliniquement significative

Nouveaux anticoagulants utilisables per os

- prévention TVP post chirurgie orthopédique
 - faibles doses et durée d'administration courte
-
- FA et traitement des TVP
 - plus fortes doses
 - durée de traitement plus longue

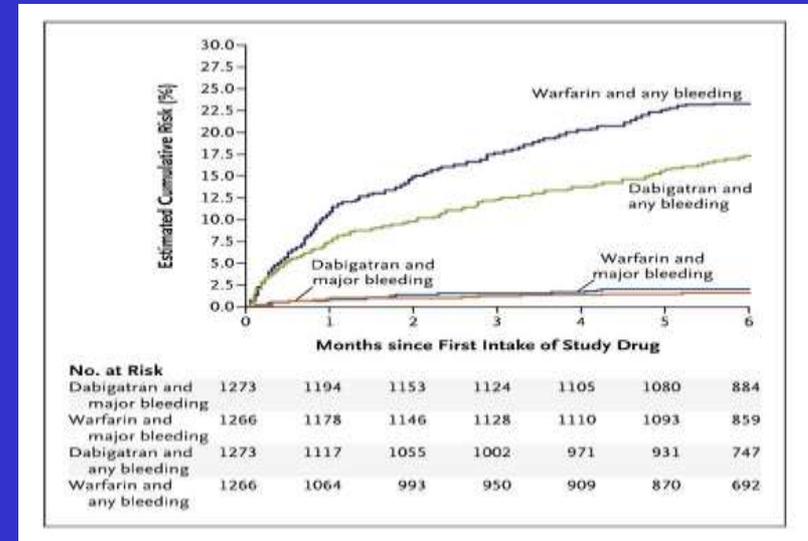
Dabigatran (150 mgx2) versus Warfarine dans le traitement de la TVP



Pas de différence pour les TVP et les décès liés aux thromboses.

*High risk of bleeding

*Liver disease with ALAT > 2N



- Pas de différence significative pour les saignements majeurs

- Diminution significative de l'ensemble des saignements.

Traitement TVP : Rivaroxaban

(15 mgx2/j pendant 3 s. puis 20 mg/j) versus Enoxaparine + AVK

TRAITEMENT	RIVAROXABAN	ENOXAPARINE + AVK	P (étude de non infériorité)
ETE symptomatiques (critère primaire efficacité)	2,1 %	3,0	<0,0001
EP fatales ou décès où le diagnostic d'EP ne peut être exclu	0,2	0,3	
Hémorragies majeures et cliniquement significatives (critère primaire de sécurité)	8,1 %	8,1 %	NS

***Clinically significant liver disease (acute hepatitis, chronic active hepatitis, or cirrhosis) or ALAT > 3N.**

Dabigatran versus Warfarine dans la FA

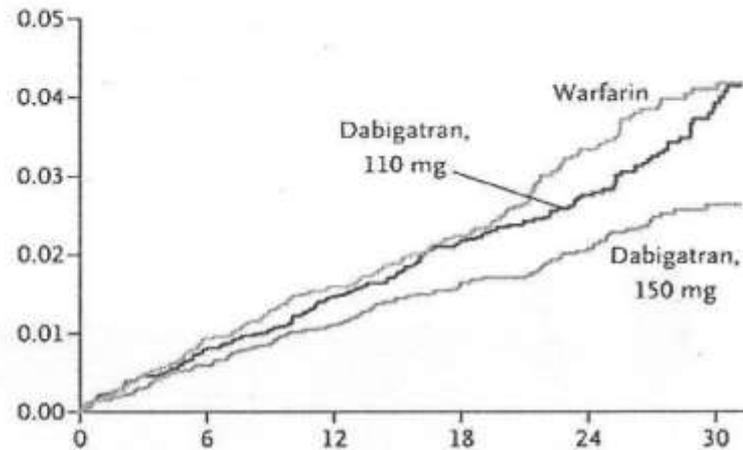
Etude de non infériorité n = 18 113

110 mg x 2 Diminution significative des d'hémorragies majeures.

150 mg x 2 Taux d'hémorragie majeure similaire

les 2 dosages réduisent les hémorragies intra-craniennes

- Les 2 dosages ne montrent pas de toxicité hépatique mais dyspepsie



***Active liver disease, including but not limited to**
-Persistent ALT, AST, PAL>2N
-Active hepatitis C (positive HCV RNA)
-Active hepatitis B (HBs antigen +, anti HBc IgM +)
-Active hepatitis A

AMM prévue dans les semaines à venir

Perturbations des Tests de coagulation

Molécule	Dabigatran	Rivaroxaban
Nom Commercial	Pradaxa®	Xarelto®
Influence sur les tests de Routine	OUI Tous les tests de coagulation mettant en jeu le IIa	OUI Tous les tests de coagulation mettant en jeu le Xa
Tests Influencés	TP TT TCA (plateau)	TP INR TT TCA

Les nouveaux antithrombotiques peuvent-ils interférer dans d'autres tests de coagulation ?

Facteur activité coagulante (%)	Dilutions	0	0.1 µg/mL rivaroxaban	0.2 µg/mL rivaroxaban	0.5 µg/mL rivaroxaban
II	1/10	102	84	78	49
	1/20		100	91	77
	1/40				96
V	1/10	116	81	71	41
	1/20		86	81	58
	1/40				72
VII	1/10	100	82	75	54
	1/20			82	61
	1/40				68
X	1/10	119	101	87	66
	1/20				81
	1/40				87
VIII	1/10	78	62	54	39
	1/20		68	58	44
	1/40			67	48
IX	1/10	112	67	53	32
	1/20		85	66	46
	1/40			81	63
XI	1/10	89	61	53	37
	1/20		70	60	44
	1/40		78	66	53
XII	1/10	86	64	52	36
	1/20				49
	1/40				66

En conclusion

Les patients avec insuffisance hépatique ont été exclus des études (AMM, RCP ?).

Risque hémorragique de ces nouveaux traitements?

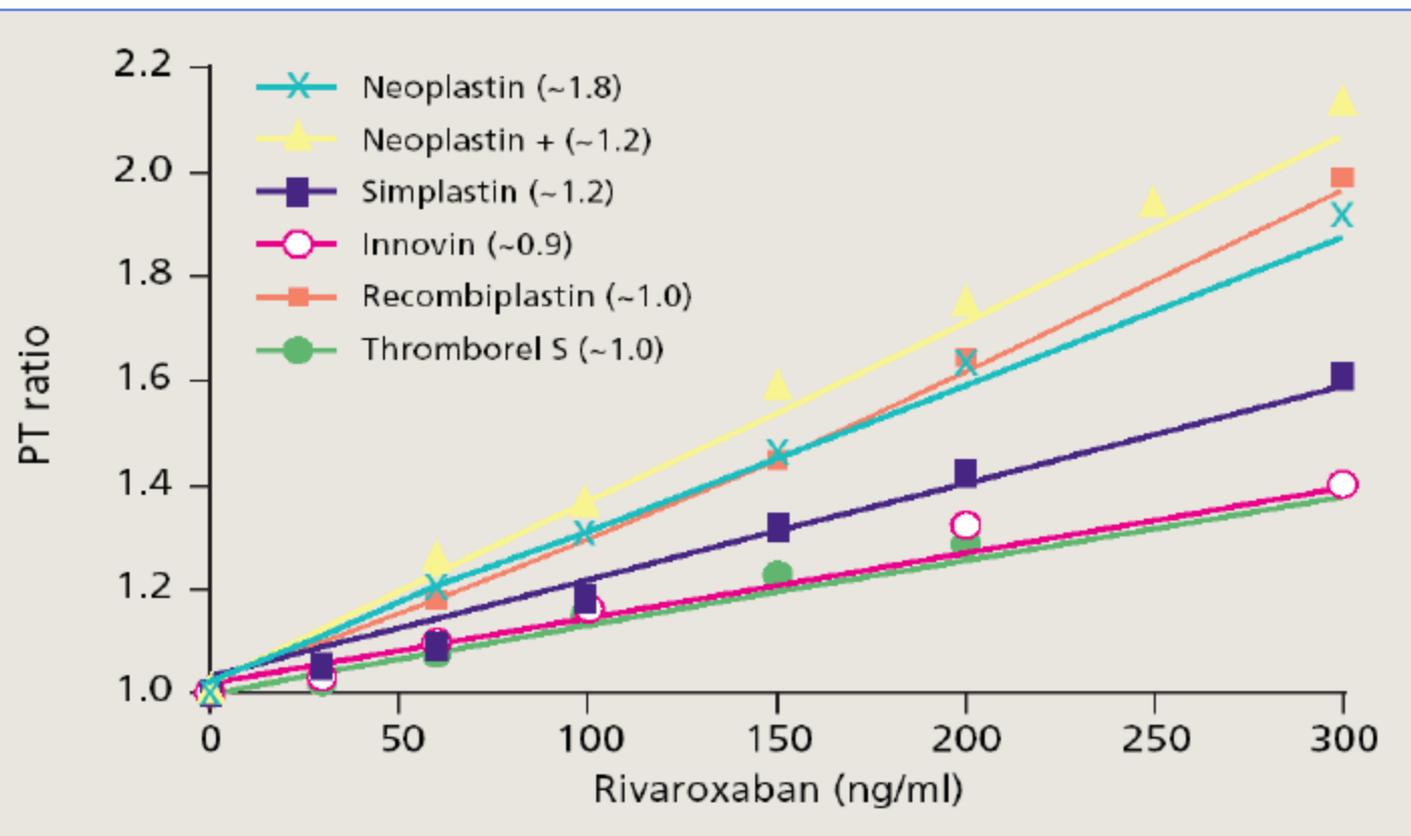
Perturbations des tests de coagulation / Surveillance bio ?

Pas d'antidote :FVIIa, PPSB, PFC.....

(RCP)

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Xarelto peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant d'autres affections hépatiques.

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (N) ont été exclus des essais cliniques contrôlés. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard.



Samama MM et al, Thromb Haemost 2010; 103: 815-25

Surveillance biologique possible ?

- **Dabigatran**

- **activité anti-IIa:**

- **Biophen DTI® (Hyphen BioMed) (chromogène)**

- **temps de thrombine diluée:**

- **Hemoclot Thrombin Inhibitors® (Hyphen BioMed)**

- **temps d'écarine:**

- **ECA: Ecarin Chromogenic assay® (Stago) (concentration FII +++)**

- **Rivaroxaban**

- **Adaptation du temps de Quick:**

- **Sta®-Néoplastine® CI Plus (Stago)**

- **activité anti-Xa:**

- **Sta®-Liquid Anti-Xa (Stago)**
 - **Biophen heparin® (Hyphen BioMed)**

Source: Dabigatran etexilate - Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity, Van Ryn, 2010

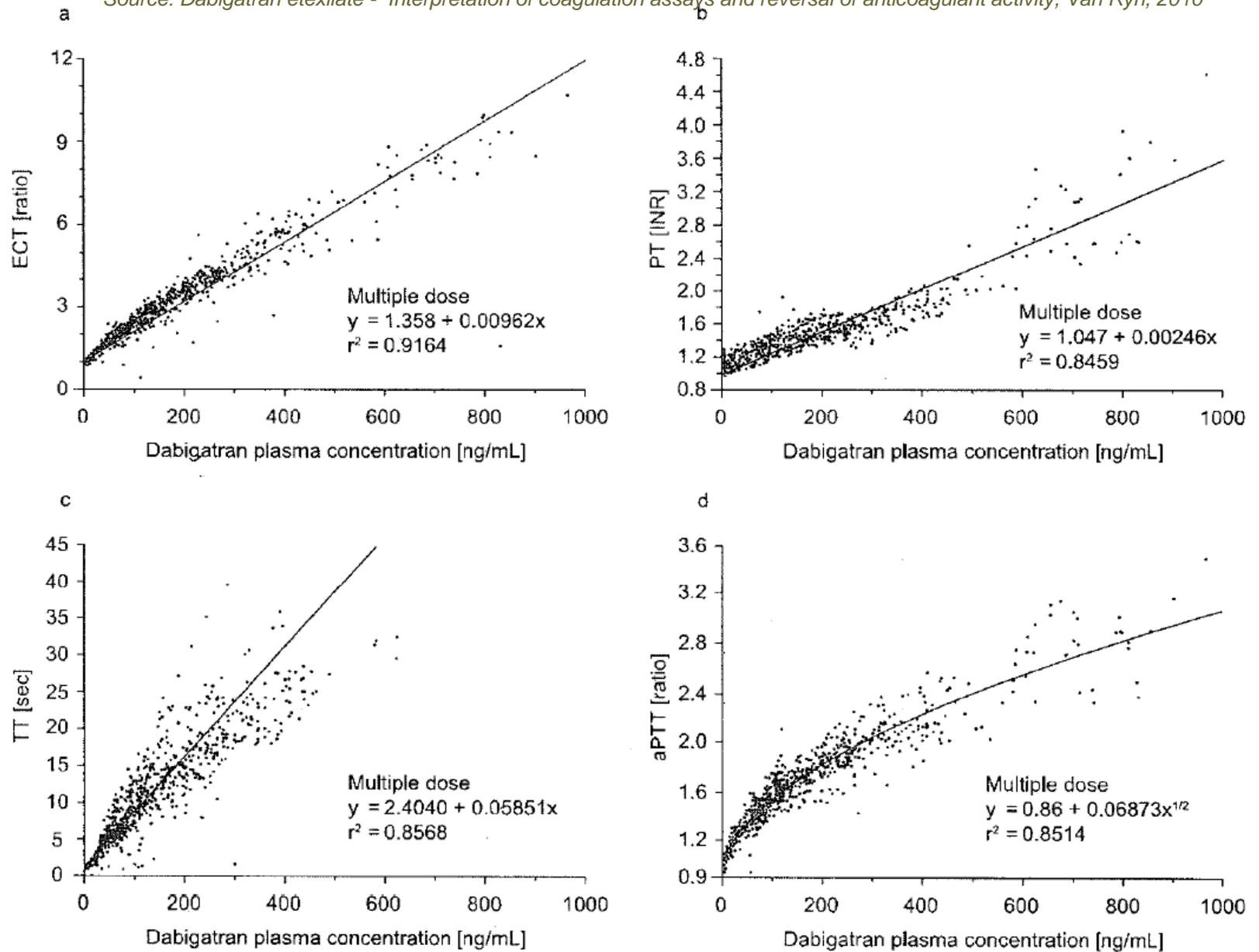


Figure 1: Prolongation of a) ECT, b) PT (INR), c) TT and d) aPTT vs. dabigatran plasma concentration at steady state after multiple doses of dabigatran etexilate (14). The TT exceeded the upper limit of the coagulation measurement time at higher concentrations of dabigatran.



Regular Article

Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement

Geneviève Freyburger ^{a,*}, Gérard Macouillard ^b, Sylvie Labrousche ^a, François Sztark ^b

^a Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33075 Bordeaux, France
^b Service d'Anesthésie Réanimation 1, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33075 Bordeaux, France

May 2011, 127(457-465)

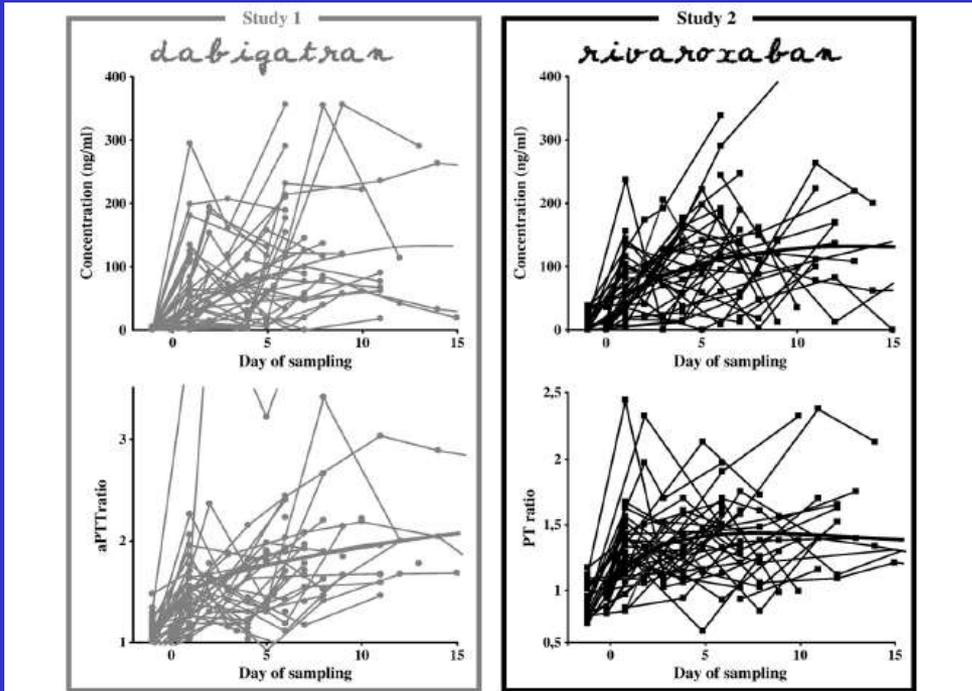
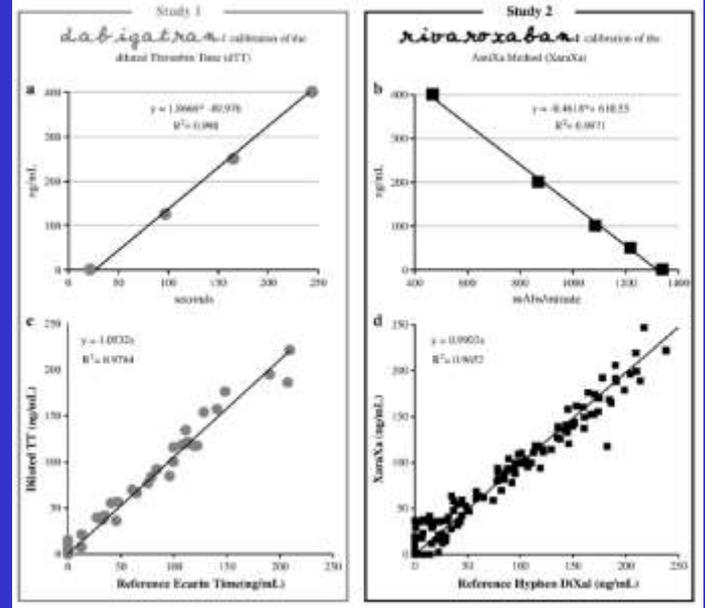
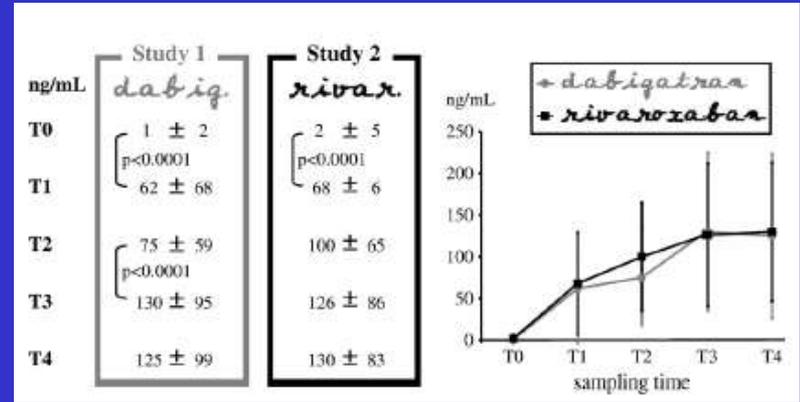


Fig. 3. Concentrations and routine coagulation tests, individual data. Dabigatran and rivaroxaban concentrations. Results in routine coagulation parameters (aPTT for study 1 and PT for study 2) in individual patients. The bold lines represent the floating mean. Day of sampling is represented on the X axis.



Les nouveaux antithrombotiques peuvent-ils interférer dans d'autres tests de coagulation ?

Facteur activité coagulante (%)	Dilutions	0	0.1 µg/mL rivaroxaban	0.2 µg/mL rivaroxaban	0.5 µg/mL rivaroxaban
II	1/10	102	84	78	49
	1/20		100	91	77
	1/40				96
V	1/10	116	81	71	41
	1/20		86	81	58
	1/40				72
VII	1/10	100	82	75	54
	1/20			82	61
	1/40				68
X	1/10	119	101	87	66
	1/20				81
	1/40				87
VIII	1/10	78	62	54	39
	1/20		68	58	44
	1/40			67	48
IX	1/10	112	67	53	32
	1/20		85	66	46
	1/40			81	63
XI	1/10	89	61	53	37
	1/20		70	60	44
	1/40		78	66	53
XII	1/10	86	64	52	36
	1/20				49
	1/40				66

RELATION ENTRE CONCENTRATION DE F.II et HIRUDINEMIE

8 PLASMAS NORMAUX (F.II : 70 à 104 %) ont été surchargés avec 2 µg/ml de Refludan®

L'Hirudinémie mesurée ne varie pas avec la concentration de Fibrinogène.

