

# Gestion des nouveaux anticoagulants Quelle biologie ? Comment réverser?

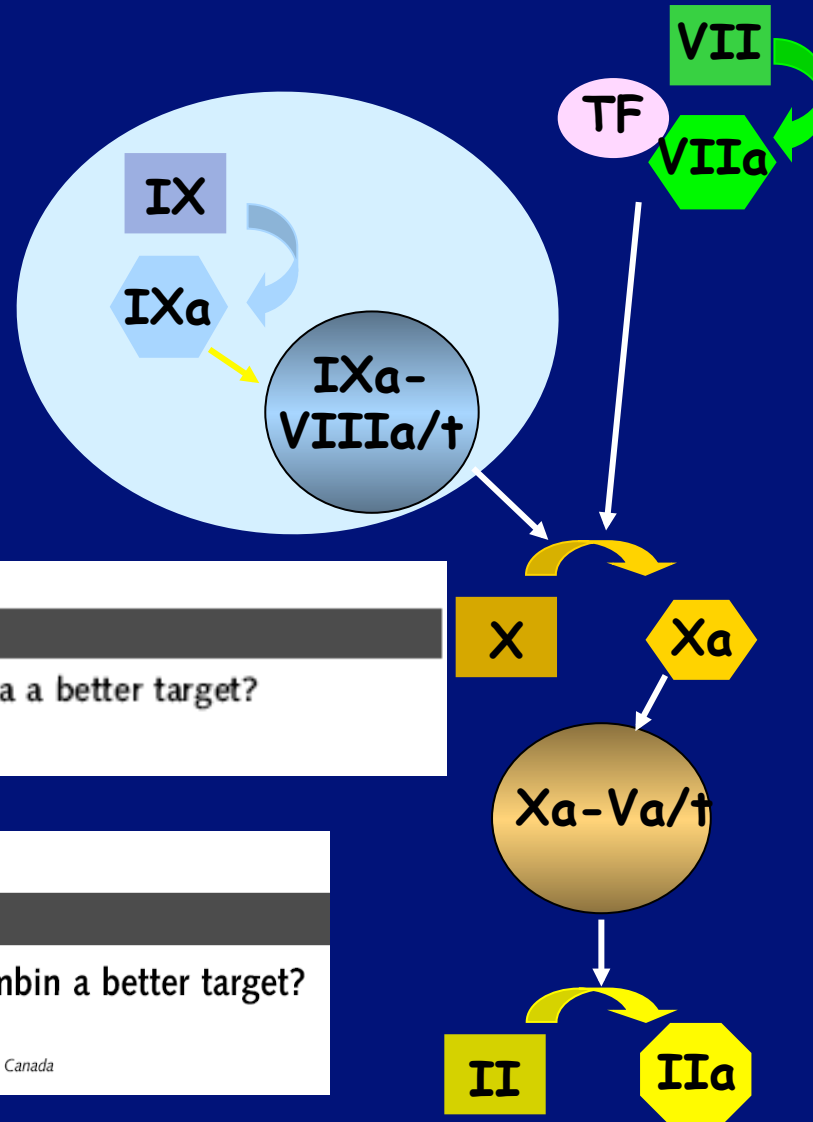
PE Morange

Lab.Hématologie – Inserm U1062

CHU Timone

Marseille

# Cible des nouveaux anticoagulants



Rivaroxaban

Apixaban



Dabigatran



*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5 (Suppl. 1): 60-64

**INVITED REVIEW**

**Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target?**

J. ANSELL

*Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA*

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5 (Suppl. 1): 65-67

**INVITED REVIEW**

**Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target?**

J. I. WEITZ

*Henderson Research Centre and McMaster University, Hamilton, ON, Canada*

## Comparaison des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des nouveaux anticoagulants oraux

Paramètre	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	FIIa	FXa	FXa
PM	472	436	460
Biodisponibilité orale	6,5%	80-100%	50%
Pro-drogue	Oui	Non	Non
Effet de l'alimentation	Non	Oui	Non
Tmax (h)	1,25-3	2-4	1-3
t <sub>1/2</sub> (h)	12-14	9-13	8-15
Nombre de prises quotidiennes	2	1	2
Clairance rénale	85%	33%	25%
Dialyse	Dialysable	Non dialysable	Non dialysable
Effet de l'âge	Non	Non	Non
Effet du poids	Non	Non	Non
Effet du sexe	Non	Non	Non

Issus des SmPC 2012 des produits

# Gestion des nouveaux anticoagulants oraux

## *Version simple*

- Pas d'ajustement de dose
- Pas de monitoring biologique
- Commodité ++

# Gestion des nouveaux anticoagulants oraux

## *Version compliquée*

- Ce sera quoi dans le vrai monde?
- Quoi faire pour les patients fragiles?
- ...les tests de coagulation?
- Y a-t-il un antidote?
- Quoi faire si chirurgie/anesthésie ?

# Chirurgie et Dabigatran en fonction de la clairance rénale

Renal function (CL <sub>CR</sub> , ml/min)	Half-life (hours) <sup>a</sup>	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding <sup>b</sup>
> 80	13 (11–22)	24 hours	2–4 days
> 50 to ≤ 80	15 (12–34)	24 hours	2–4 days
> 30 to ≤ 50	18 (13–23)	at least 2 days (48 hours)	4 days
≤ 30 <sup>c</sup>	27 (22–35)	2–5 days	> 5 days

<sup>a</sup>Data from renal impairment study in healthy volunteers (11), geometric mean (range). <sup>b</sup>Types of surgery associated with a high risk of bleeding (or in major surgery where complete hemostasis may be required) include but is not limited to cardiac surgery, neurosurgery, abdominal surgery or those involving a major organ. Other procedures such as spinal anesthesia may also require complete hemostatic function. Other important determinants of bleeding risk include advancing age, co-morbidities (e.g. major cardiac, respiratory or liver disease) and concomitant use of antiplatelet therapy. <sup>c</sup>Dabigatran etexilate is contraindicated for use in these patients. CL<sub>CR</sub> = creatinine clearance.

## L'Agence Européenne du Médicament met à jour les données de sécurité et actualise les règles de prescription du dabigatran (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim)

Le Comité pour les Produits Médicaux à Usage Humain (CHMP) recommande dorénavant **d'évaluer systématiquement la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement, et de la réévaluer chaque année chez les patients de plus de 75 ans, ou lorsqu'une dégradation est suspectée, quel que soit l'âge du patient.**

L'insuffisance rénale sévère faisait déjà partie des contre-indications au traitement, qui doit par ailleurs être utilisé prudemment et à faible dose en cas d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés.

## Situations cliniques particulières pouvant nécessiter une étude de la coagulation

- Patient développant une insuffisance rénale
- Saignements
- Thrombose sous traitement
- Overdose
- Acte invasif urgent quand le patient a pris sa dernière dose dans les 24 heures (ou plus loin si clairance Creat <50 ml/min)

Remarque: Connaissance des réponses des différents tests par le clinicien et le biologiste

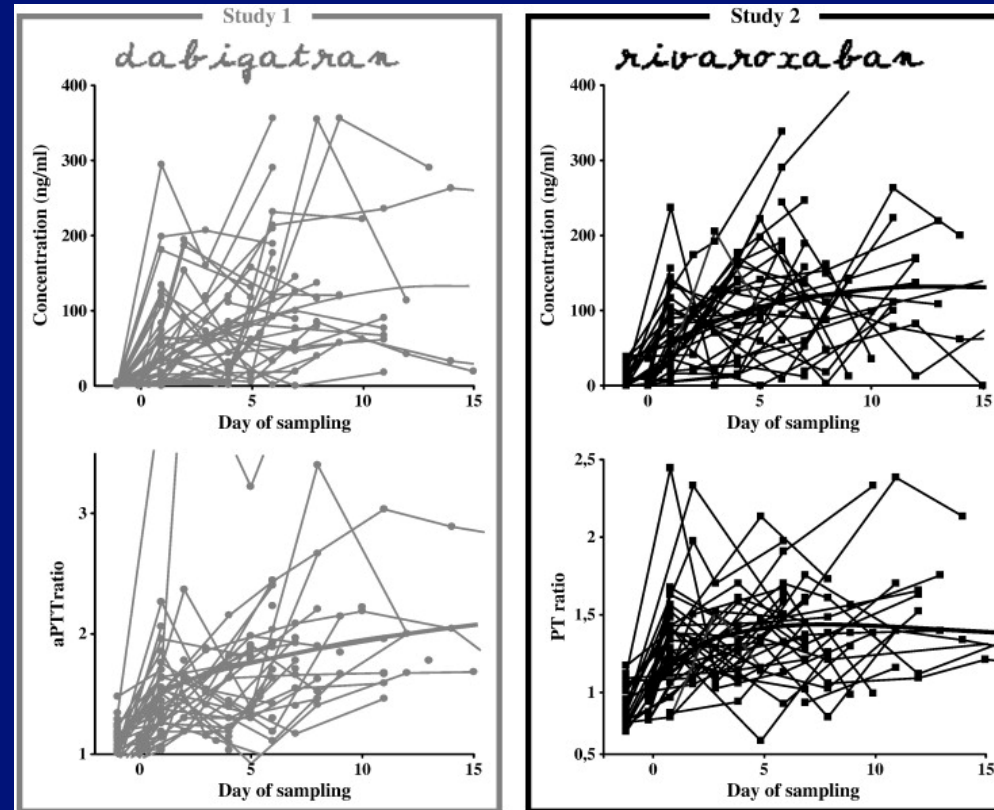


## Influence sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban
↓ TP	+	++
↑ TCA	++	+
Temps de Thrombine	++	-
Anti-Xa	-	++
Anti-IIa	++	-

Remarque: Retentissement possible sur de nombreux tests de coagulation

# Variabilités inter et intraindividuelles des concentrations plasmatiques



CV = 81%

CV = 67%

Pradaxa (Rely)

150 mg bid:

C<sub>max</sub> 175 (117-275) ng/mL

C<sub>res</sub> 91 (61-143) ng/mL

Freyburger – Thromb Res 2012

## Situations cliniques particulières pouvant nécessiter une étude de la coagulation

- Patient développant une insuffisance rénale
- Thrombose sous traitement
- Overdose
- Acte invasif urgent quand le patient a pris sa dernière dose dans les 24 heures (ou plus loin si clairance Creat <50 ml/min)

[Rivaroxaban]  $\leq$  30 ng/ml

- Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban]  $\leq$  200ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h\* puis nouveau dosage\*\*  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant\*\*\*

200ng/ml < [Rivaroxaban]  $\leq$  400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage\*\*  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser\*\*\*

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur



\*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

\*\*Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

\*\*\* Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

[Dabigatran]  $\leq$  30 ng /ml

- Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran]  $\leq$  200 ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h\* puis nouveau dosage\*\*  
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant\*\*\*

200 ng/ml < [Dabigatran]  $\leq$  400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage\*\*  
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser\*\*\*

[Dabigatran] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur
- Discuter la dialyse avant la chirurgie

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée



\*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

\*\*Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

\*\*\*Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

## Situations cliniques particulières pouvant nécessiter une étude de la coagulation

- Patient développant une insuffisance rénale
- Thrombose sous traitement
- Overdose
- Acte invasif urgent quand le patient a pris sa dernière dose dans les 24 heures (ou plus loin si clairance Creat <50 ml/min)
- **Saignements**

## **Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir**

### **Comment prendre en charge des patients avec saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital ?**

L'expérience clinique est limitée. La demi-vie d'élimination est courte mais pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote. De ce fait, il est proposé :

- d'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé
- de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran

**Hémorragie dans un organe critique**  
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg\*  
ou
- 2) CCP 50 UI / kg\*

**Hémorragie grave  
selon la définition HAS 2008**  
(hors cas précédent)

- Si [ J]\*\*  $\leq$  30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat  
et si [ J]\*\* > 30 ng / ml
- ▶ Discuter l'antagonisation\*\*\* (pas toujours nécessaire)



\* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients  
\*\* [ J] signifie concentration  
\*\*\* CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/kg  
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention



## Agents de réversion non spécifiques

- CCP (Kanokad-Octaplex)
  - Surdosage aux AVK
- FEIBA (CCP + VIIa) :
  - Hémophilie avec inhibiteur
- rFVIIa (Novoseven) :
  - Déficit congénital en FVII
  - Thrombasthénie de Glanzmann
  - Hémophilie avec inhibiteur ou hémophilie acquise

## Agents de réversion non spécifiques

Anticoagulant	Etude	Méthode de réversion
Rivaroxaban	Volontaires sains	CCP
Apixaban	Modèle animal de saignement	rFVIIa et CCP corrigent les temps de coagulation mais pas les pertes sanguines
Dabigatran	Volontaires sains/ Modèle animal de saignement	*

\* Pour le Dabigatran, un CCP non activé n'a pas permis de normaliser les temps de coagulation chez le volontaire sain, chez l'animal une dose plus importante de CP semble plus efficace

**Aucune de ces molécules n'a fait la preuve formelle de son efficacité lors d'un saignement sous NOACs chez l'homme**

Eerenberg, Thromb Hemost, 2012

## Agents de réversion spécifiques

### Anti Xa

- Facteur Xa plasmatique
  - EC 50 atteint à la concentration de 122 nM (Apixaban) et 49 nM (Rivaroxaban) *in vitro*
- Facteur Xa recombinant
  - EC 50 atteint à la concentration de 45 nM (Apixaban) et 17 nM (Rivaroxaban) *in vitro*

Lu G, Blood 2008

### Anti IIa

- Anticorps monoclonal inhibant de manière spécifique l'activité du Dabigatran *in vitro* et *in vivo*

Van Ryn J, JACC 2011

## Caractéristiques de l'anticoagulant idéal

- Fort ratio bénéfique (antithrombotique) / risque (Hémorragique)
- Effet pharmacologique prévisible et reproductible
- Marge thérapeutique large
- Administration par voie orale
- Action rapide et effet rapidement réversible
- Interaction minimale avec d'autres médicaments et l'alimentation
- Absence de surveillance par analyse de biologie médicale
- Antidote disponible
- Peu coûteux...