

Anticoagulants oraux

Mécanisme d'action N°1

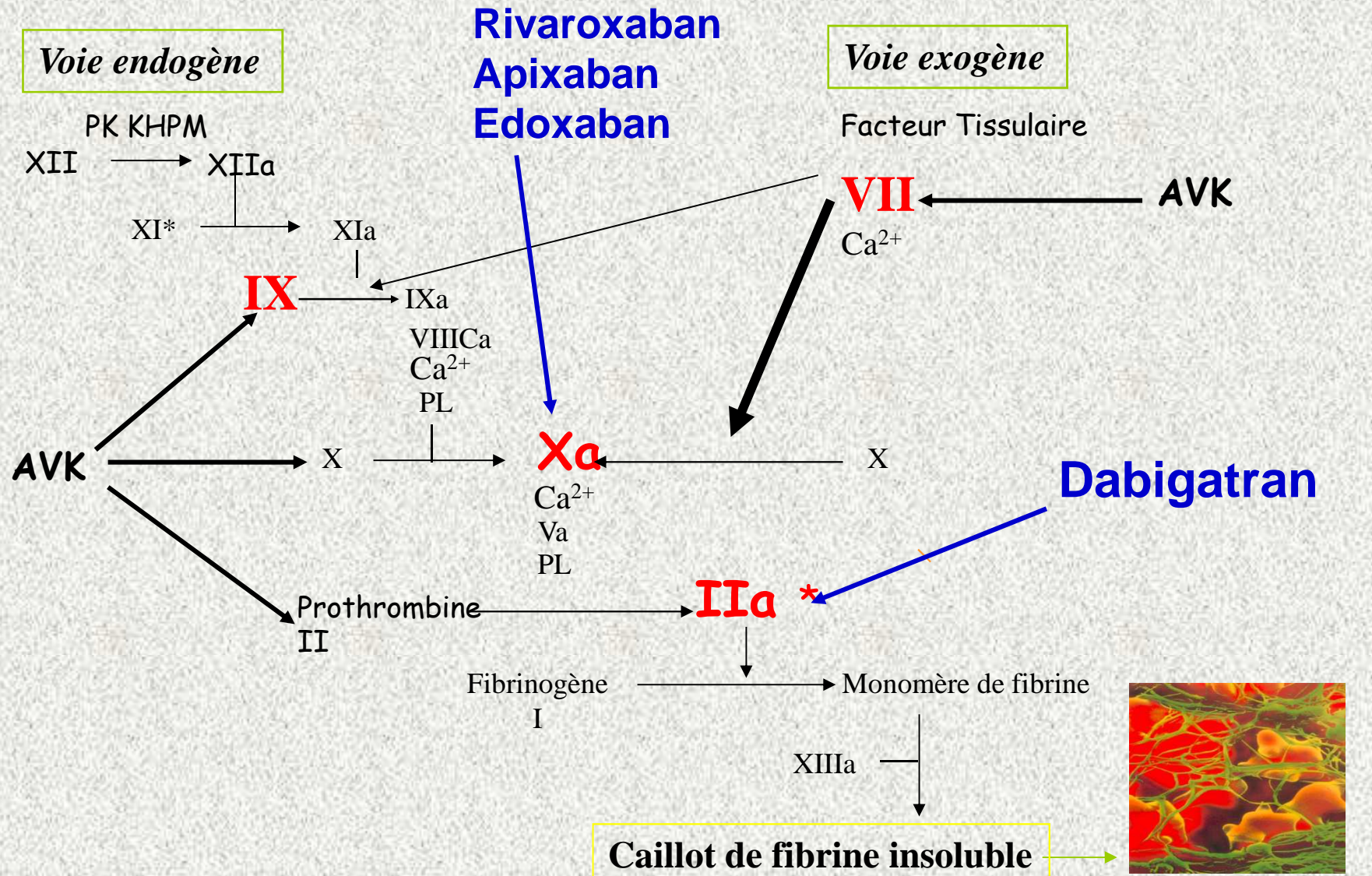
**Le Dabigatran (Pradaxa) agit en
inhibant le facteur Xa**

Faux : c'est un anti-thrombine

Pharmacocinétique

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Pic d'activité	2 à 4 heures	2 à 4 heures	2 à 4 heures
Demi-vie	14h-17h	5h-13h	12h
Élimination rénale	80%	33%	25%

Les ACO : Sites d'action



PL = PhosphoLipide

* La thrombine active les plaquettes, le VIIIc, le V, le XIII, le XI et la PC

SFTG, 2013

4 **Facteurs
2,7,9,10
inactifs N
Glutamique**

**Acide
Gammacarboxyglutamique
Facteurs 2,7,9,10 activés**

CO₂

Gamma Carboxylase

Vitamine KH₂

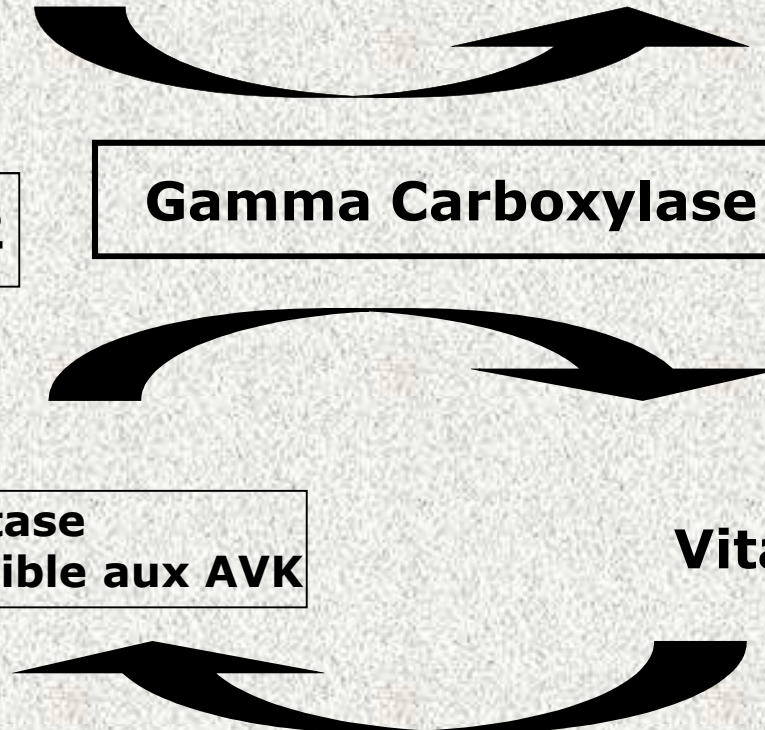
**Réductase
Insensible aux AVK**

VitamineKépoxyde

Vitamine K₁

VKépoxydeRéductase

AVK 2013



5 Les NACO ont un pic d'activité survenant
entre 2 et 4 heures N°2

VRAI

Pharmacocinétique

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Pic d'activité	2 à 4 heures	2 à 4 heures	2 à 4 heures
Demi-vie	14h-17h	5h-13h	12h
Élimination rénale	80%	33%	25%

Pharmacocinétique

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Pic d'activité	2 à 4 heures	2 à 4 heures	2 à 4 heures
Demi-vie	14h-17h	5h-13h	12h
Élimination rénale	80%	33%	25%

8

Les indications actuelles des NACO N°3

**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique
chez les adultes présentant une fibrillation atriale
non valvulaire associée à 1 ou plusieurs
facteurs de risque .**

VRAI

***Dabigatran et Rivaroxaban ont l'AMM
Apixaban est en attente***

Épidémiologie de la FA

- < 60 ans FA < 1%
- Entre 60 et 80 ans FA : 3.5%
- > 80 ans FA : 8 %

Score CHADS 2

FA non valvulaire

Facteur de risque	Score
INSUFFISANCE CARDIAQUE	1
HTA	1
Âge > 75 ans	1
DIABETE	1
AVC ou AIT	2
Score maximal	6

SCORE CHADS 2 et risque relatif d' AVC

0	1.9
1	2.8
2	4
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

Score de risque TE : CHA₂DS₂-VASc

CLICK ON THE IMAGE TO CLOSE

Élément	Score
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age \geq 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, vasc. périph. ou plaque de l'aorte)	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

CHA₂DS₂-VASc	Risque AVC %
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4
5 à 8	6.7 à 9.8
9	15.2

Score de risque hémorragique HAS-BLED

Lettre	Caractéristiques	Points
H	HTA	1
A	Anomalie de la fonction Rénale ou hépatique	1 Pour chacune
S	AVC	1
B	Hémorragie	1
L	Labilité de l'INR	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments ou Alcool	1 ou 2
	Score maximum	9

SFTG 2013 **Risque élevé si score > ou = à 3**

3 essais comparant un nouvel anticoagulant avec Warfarine

15

	Dabigatran 150 x 2 110 x 2	Rivaroxaban 20 mg x 1	Apixaban 5mg X 2
Essai	Pas de double aveugle	Double aveugle	Double aveugle
CHADS	2.1	3.5	2.1
Âge	71 (62-80)	73 (65-78)	70 (63-76)
TTR Warfarine	64%	55%	62%
AAS (< 100 mg)	20%	35%	31%

Le Rivaroxaban a l'AMM dans le traitement de la TVP après 5 jours d'Enoxaparine N° 4

***FAUX : Le traitement est initié d'emblée
,sans être précédé par un traitement par HBPM***

Etude randomisée ouverte de non-infériorité
48h d'héparine, HBPM ou fondaparinux autorisés avant randomisation

Durée de traitement prédéfinie: 3, 6, ou 12 mois



- Efficacité: première récurrence MTEV
- Sécurité: premier saignement majeur ou cliniquement significatif

- Le Rivaroxaban s'est avéré non inférieur par rapport à HBPM/ AVK, sans supériorité sur le critère de jugement principal (Incidence des récurrences de TVP et d'EP)
- Pas de différence concernant les hémorragies majeures et cliniquement significatives
- Limites de l'étude : essai en ouvert, patients plus jeunes ,moyenne 56 ans, peu de participants avec une insuffisance rénale .
- ***AMM : Traitement de la TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP chez l'adulte. ASMR : 5***
- Demande d'AMM en attente en cas d'EP, avec le même protocole et des résultats comparatifs semblables
- Le Dabigatran n'a pas l'AMM dans cette indication. Administré après 9 jours de HBPM , non infériorité sans supériorité par rapport au traitement HBPM / Warfarine

19 Les indications actuelles des NACO N° 5

**Les 3 nouveaux anticoagulants ont l'AMM pour
la prévention des ATEV après prothèse totale de genou et
prothèse totale de hanche**

VRAI

AMM : Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée par PTG ou PTH

- Fondée sur des études de non infériorité comparant chacun des 3 anticoagulants avec la prévention par Enoxaparine 40
- Critère de jugement principal : TVP cliniques et radiologiques, EP et mortalité
- La non infériorité et la supériorité sont affirmées par la prise en compte des anomalies purement radiologiques
- **ASMR 4**

NACO versus Enoxaparine 40 après PTH et PTG

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Âge	64 +/- 10.8	PTH : 63 PTG: 68	PTH: 61 PTG: 66
Posologie 30<CC<50	220 mg x 1 150 mg x 1	10mg x 1	2.5mg x 2
Délai	1 à 4 heures	6 à 10 heures	12 à 24 heures
Durée PTG	6 à 10 jours	2 semaines	12 jours
Durée PTH	4 à 5 semaines	5 semaines	5 semaines
CI si CC	< 30 ml/mn	< 15 ml/mn	< 15 ml/mn
Événements indésirables	NS	NS	NS
ASMR	5	5	4

Supériorité sur le critère de jugement principal du aux thromboses asymptomatiques

NACO , FA et complications hémorragiques N° 6

Les hémorragies digestives sont plus nombreuses avec l'Apixaban.

FAUX, elles sont plus nombreuses avec Rivaroxaban et dabigatran

Les hémorragies cérébrales sont moins nombreuses avec les 3 nouveaux anticoagulants

VRAI elles sont réduites de 34 à 69%

- **Risque hémorragique plus élevé:**
 - Âge avancé, surtout après 75 ans
 - Insuffisance rénale
 - Poids inférieur à 60 kg
 - Associations médicamenteuses diminuant l'activité de la Glycoprotéine P et du CYP 3 A4 (Anti 10A)
 - Associations d'antiagrégants ou d'AINS

Propositions en cas d'intervention chirurgicale programmée

Faible risque hémorragique

(cataracte, dentaire, cutanée)

**Clearance de Créatinine > 50 ml/mn:
Dernière prise 24heures avant,
reprise 24heures après**

**Clearance deCréatinine < 50 ml/mn :
Arrêt au moins 2 jours avant.**

- **Risque hémorragique élevé:**
- Arrêt 5 jours avant l'intervention (Pr Sie)
- Vidal : 24 h pour Rivaroxaban, 48 h pour Apixaban et Dabigatran
- 3 à 4 jours en cas d'insuffisance rénale
- **Si risque thrombotique modéré** : pas de relais héparinique
- Reprise 24 à 48 heures après.
- **Si risque thrombotique élevé** : relais héparinique
- J-4 : pas d'anticoagulation
- J-3 : HBPM à dose curative le soir
- J-2 : HBPM à dose curative matin et soir
- J-1: HBPM à dose curative le matin
- Le NACO sera repris 24 heures à dose préventive (demi-dose?)
- Puis à dose normale à 48 heures

²⁶ Actuellement il n'y a pas d'antidote
contre les NACO N° 7

VRAI

En cas d'hémorragie majeure

- Traitement habituel de l'hémorragie
- Administration de charbon dans les 2 heures qui suivent l'absorption : pas d'efficacité prouvée
- Dialyse rénale pour Dabigatran
- Recherche pour synthétiser du Facteur X et du Facteur II

28

Il existe un test pour surveiller
l'anticoagulation par les NACO N° 8

FAUX

Influence sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban
▪ ↗ T. de Quick	+	++
▪ ↗ TCA	++	+
▪ Temps de thrombine ou Temps d'écarine coag. ou chromogen.	++	-
▪ Anti-Xa	-	++
▪ Anti-IIa	++	-

Remarque : Retentissement possible sur de nombreux examens de la coagulation

Pas de tests en routine

➤ Dabigatran :

- Concentration plasmatique
- Temps d'ecarine(Prothrombine $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ Meizothrombine)
- Hémoclot : temps de thrombine modifié
- Activité anti II A

➤ Rivaroxaban:

- Activité anti X A

Les NACO dont une bonne indication en cas
d'INR difficile à équilibrer N° 9

31

***OUI mais à condition d'être sur qu'il ne s'agit pas d'un
Problème d'observance***

Comme pour les AVK il existe N° 10 des interférences avec l'alimentation

FAUX . Ces produits peuvent en outre être pris aussi bien au moment qu'en dehors des repas .

Pris au moment d'un repas, le Dabigatran a un pic d'absorption plus précoce (2 heures au lieu de 4).

Le seul aliment susceptible d'interférer avec les Anti10 A est le pamplemousse qui théoriquement pourrait augmenter le risque hémorragique

Les NACO ont beaucoup moins d'interférence médicamenteuse que la Warfarine N°11

FAUX . Ils interfèrent avec les produits qui diminuent la P Glycoprotéine . Les anti Xa interfèrent avec ceux qui activent ou inhibent le CYP 3 A 4 du Cytochrome P 450

Augmentent le risque hémorragique :

34

- Antiagrégants plaquettaires
- AAS et AINS
- Antifongiques azolés
- Inhibiteurs calciques
- Macrolides(?) CYP 3A4
- Tout produit entraînant une dégradation de la fonction rénale
AINS, IEC, Sartan, Diurétique

Augmentent le risque thrombotique:

- Rifampicine
- Millepertuis
- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénitoïne, Phénobarbital

Interactions plus spécifiques avec Dabigatran Etéxilate:

risque hémorragique avec les inhibiteurs de la P Glycoprotéine +++

- Amiodarone,, Quinidine
- Dronédarone, Ciclosporine, Tacrolimus et Antifongiques azolés

Contre-indication

35

L'insuffisance rénale accroît le risque hémorragique N° 12

VRAI

Insuffisance rénale et NACO:

Moins d'accidents dans les essais, car participants sélectionnés +++

- **Dabigatran** :

- - Contre-indiqué si CC < 30 ml/mn

- - Entre 30 et 50 ml/mn :

 - 150 mg /j : Prévention après PTG et PTH

 - 220 mg /j : Si risque hémorragique associé dans la FA

- **Accidents hémorragiques** observés plus fréquemment avec une insuffisance rénale légère avec 300mg/j et avec une insuffisance rénale modérée même avec 220 mg/j .

 - Surtout si **âge > 75 ans et poids < 50 kg voire 60 kg.**

37 Anti Xa :contre-indiqués si Insuffisance rénale sévère

➤ **RIVAROXABAN**: exclusion : CC < 15ml/mn

- IR modérée :15mg/j dans la FA
- Données insuffisantes dans l'insuffisance rénale sévère

➤ **APIXABAN** : exclusion : CC < 25 ml/mn

- En cas d'insuffisance rénale modérée associée à des facteurs de risque : demi-dose (2.5 x 2)
- 4 fois plus d'accidents hémorragiques en cas d'insuffisance rénale modérée par rapport à l'absence d'insuffisance rénale

38

N° 13 En cas d'oubli de Dabigatran, il faut prendre double-dose le lendemain

FAUX

Rivaroxaban :

- Prendre le comprimé oublié dans la journée .
- En cas d'oubli pendant 24h La dose ne doit pas être doublée le lendemain .
- Lors de l'administration en 2 fois dans la journée (2 fois 15), la dose oubliée doit être prise immédiatement, au plus tard avec la dose suivante.

Dabigatran :

- En cas d'oubli, possibilité de prendre la dose oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.

40

N°14 La prescription d'Héparine et d'un NACO ne doivent pas se chevaucher

VRAI car risque hémorragique

- ✓ En cas de passage d'une HBPM à un NACO : il sera administré 12 heures après la dernière injection .
- ✓ En cas de passage d'un NACO à une HBPM : elle sera administrée à l'heure à laquelle la dose suivante devait être administrée

N° 15 En relais des AVK, le Dabigatran sera
prescrit quand INR < 2

42

VRAI

- **Passage d'une AVK à un NACO :**
 - Au Dabigatran : INR < 2
 - Au Rivaroxaban : La HAS donne plusieurs chiffres : < 3 , < 2.5 . Il semble logique de rester à INR < 2
- **Passage d'un NACO à une AVK:**
 - Il sera administré jusqu'à l'obtention d'un INR > 2
 - Le Rivaroxaban perturbant l'INR, le dosage sera effectué 24 h après la dernière prise juste avant l'administration du comprimé suivant

Conclusions provisoires en mars 2013

***Conclusions issues des essais cliniques
comparant NACO et Warfarine en cas
de FA non valvulaire.***

Critères % par an	Dabigatran 150 x 2	Dabigatran 110x2	Rivaroxaban 20x1	Apixaban 5 x2
AVC ES	Supérieur 0.66 (0.53-0.82) 1.11 versus 1.69	Non Inf 1.53 versus 1.69	Non Inf	Supérieur 0.79 (0.66-0.95) 1.27 versus 1.60
Hémorragies Majeures ou cliniquement pertinentes	NS	0.80 (0.70-0.93)	NS	0.69 (0.60-0.80)
Hémorragies Digestives%	1.36 (1.09-1.70) Risques absolus 1.51 versus 1.02	NS	1.46 (1.19-1.78) Risques absolus 3.15 versus 2.16	NS
Hémorragies cérébrales	0.35 0.40 versus 1.12	0.31 0.35 versus 1.12	0.66 0.76 versus 1.14	0.44 0.57 versus 1.27
IDM	1.38 (1-1.91) 0.74 versus 0.53	1.35 (0.98-1.87) 0.72 versus 0.53	0.81 (0.63-1.06)	0.88 (0.66-1.17)

Conclusion NACO et FA par rapport à Warfarine

- **Dabigatran 150** : légèrement supérieur autant d'hémorragie majeure et plus d'IDM
- **Dabigatran 110** : non inférieur, mais moins d'hémorragie majeure
- Le bénéfice sur les accidents TE n'est pas retrouvé, si prise en compte de l'absence de double aveugle
- **Envisager un anticoagulant au long cours à élimination rénale chez des patients âgés représente un risque hémorragique important confirmé par l'importance des déclarations de saignements majeurs .**
- ASMR : 5

- **RIVAROXABAN** : Pas de supériorité en intention de traiter **ASMR 5**
- **APIXABAN** : Moins d'accidents hémorragiques . La réduction des AVC et ES est uniquement due à la baisse des AVC hémorragiques . AMM en attente

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 non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque		/	2 prises/j	2 prises/j	/	1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou		2 cp en 1 prise/j	2 cp en 1 prise/j	/	1 prise/j	/	/
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë		/	/	/	/	2 prise/j puis 1 prise/j	1 prise/j

Indication	Dosage	
	2.5mg	Apixaban 5mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	2cp en 2 prises	2cp en 2 prises
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2cp en 2 prises	/

- Les NACO ne doivent pas être proposés en première intention dans l'état actuel des connaissances .
- Indiqués en cas d'INR irréguliers malgré une bonne observance.
- A éviter :
 - Patients après 80 ans
 - dyspepsie, gastrite, RGO (**dabigatran et rivaroxaban**)
 - Insuffisance rénale sévère (CI absolue pour le Dabigatran)
 - CI : Atteinte hépatique associée à un risque hémorragique
 - coronaropathie (Dabigatran malgré l'AMM))
 - Poids < 50 kg
- Pas de test biologique pour la surveillance
- Pas d'antidote en cas d'hémorragie sévère