



MISE AU POINT SUR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Lettre d'information n°26

Mars 2013

Depuis plusieurs mois, trois nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles sur le marché français (d'autres molécules sont attendues). Ils sont destinés à compléter et/ou remplacer les AVK et les HBPM. Il s'agit du Dabigatran (PRADAXA® de Boehringer Ingelheim), du Rivaroxaban (XARELTO® de Bayer) et de l'Apixaban (ELIQUIS® de l'alliance BMS-Pfizer).

L'ensemble des essais cliniques a montré par rapport aux molécules de références une non infériorité voire une supériorité dans l'efficacité en fonction des indications, avec le plus souvent un moindre taux de saignements. Toutes ces molécules, lorsqu'elles ont été testées dans la prévention des AVC et/ou d'embolies systémiques survenant chez les patients en fibrillation auriculaire, ont mis en évidence une diminution très importante des hémorragies cérébrales par rapport aux AVK.

	PRADAXA®	XARELTO®	ELIQUIS®
Prophylaxie en Chirurgie Orthopédique	AMM européenne et remboursé en France		
Prévention des AVC et des embolies systémiques au cours de la FA	AMM européenne et remboursé en France		AMM européenne
Traitement des TVP et de l'EP		AMM européenne et remboursé en France	

Liste des AMM et Prix de remboursement en France au 29/11/2012

LE GROUPE BIO67 VOUS PROPOSE DEPUIS DECEMBRE 2012

LE DOSAGE DU XARELTO

CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Il s'agit d'anticoagulants ORAUX, DIRECTS (ne nécessitant pas d'autres molécules pour être actifs comme l'antithrombine et les héparines), de petite taille (peuvent agir au sein du caillot) et d'action rapide (C max obtenue entre 1 et 4 heures). Une partie de leur élimination est rénale, variable selon les molécules, respectivement de l'ordre de 80% pour le Pradaxa®, 33% pour le Xarelto® et de 25 % pour l'Elquis®.

Leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent leur emploi sans ADAPTATION POSOLOGIQUE et sans DOSAGE BIOLOGIQUE DE ROUTINE chez un large panel de patients. A l'heure actuelle les deux paramètres pouvant nécessiter une adaptation de posologie ou une précaution d'emploi sont représentés par l'AGE > 75 ans et une clairance de la créatinine < 50 ml/min (selon Cockcroft)

Principales caractéristiques des nouveaux anticoagulants (CYP = cytochrome P450 ; P-gp = P-glycoprotéine).

	PRADAXA®	XARELTO®	ELIQUIS®
Cible	IIa	Xa	Xa
Cmax	2 heures	2-4 heures	1-3 heures
½ vie	12-14 h	8-15 h	9-13 h
Élimination rénale	80 %	33 %	25 %
Influence CYP-450	non	32 % (3A4)	15 % (3A4)
Substrat P-gp	oui	oui	oui

Ces nouvelles molécules ne présentent pas **d'INTERACTIONS ALIMENTAIRES** et peu d'interactions médicamenteuses (cf. tableau)

	Inhibiteurs puissants de CYP3A4 et de P-gp	Inhibiteurs modérés de CYP3A4 et/ou de P-gp	Inducteurs puissants de CYP3A4	Substrats de CYP3A4 et/ou de P-gp
Effet sur la concentration	Augmentation de la concentration plasmatique	Augmentation de la concentration sans répercussion clinique	Diminution de la concentration plasmatique	Pas d'effet clinique mis en évidence
Drogue	Inhibiteurs de protéases (VIH) Antifongiques imidazolés : (Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole)	Fluconazole Erythromycine Clarithromycine Amiodarone Verapamil	Rifampicine Phenobarbital Phénytoïne Carbamazépine (Millepertuis)	Digoxine Atorvastatine Midazolam
Recommandation	Co-administration à éviter	Permis avec précaution chez les patients insuffisants rénaux modérés ou à risque hémorragique	Permis avec précaution	Permis sans précaution particulière

Principales interactions médicamenteuses (d'après Turpie et al., Thromb Haemost, Nov 2012)

LE PROBLEME DU DOSAGE BIOLOGIQUE :

Toutes ces molécules perturbent les tests classiques d'hémostase (TP-INR, TCA, TT, fibrinogène, RPCA, recherche d'anticoagulant circulant, dosage de facteurs,...) sans que l'on puisse corrélérer les modifications observées avec un risque hémorragique ou thrombotique. Il existe de plus de très importantes variations interindividuelles ainsi que d'importantes variations en fonction du réactif utilisé pour le dosage. A ce jour seul deux molécules bénéficient de tests spécifiques agréés: le PRADAXA® : temps de thrombine modifié, et le XARELTO® : dosage de l'activité anti-Xa spécifique.

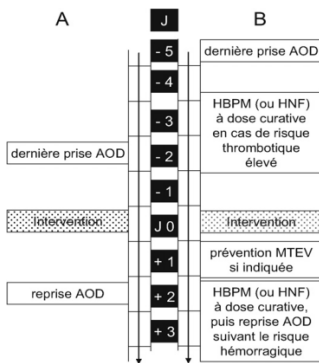
QUI et QUAND faut-il doser ?

- En Chirurgie Orthopédique : compte tenu de la faible période d'utilisation (jusqu'à 35 jours), pas de dosage en dehors d'un syndrome hémorragique.
- Pour une utilisation au long cours (FA et traitement EP/TVP) : **pas de DOSAGE de ROUTINE** mais on peut y recourir si les conditions physiopathologiques du patient sont modifiées (clairance, comorbidité) pour éviter un éventuel surdosage
- En périopératoire d'urgence
- Et bien entendu devant tout **SYNDROME HEMORRAGIQUE**
- Pour le dosage du Xarelto® (réalisé par le groupement BIO67) :
Il s'agit d'une détermination de l'activité anti-Xa avec une calibration spécifique. Ce dosage est pris en charge comme une activité anti-Xa (Code NABM : 0186 ; B30). Il est très important de préciser le dosage de la molécule (10 mg, 15 mg ou 20 mg) et l'heure de la dernière prise. Les résultats sont rendus extrapolés en concentration de Xarelto® mg/ml)

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ET PERIOPERATOIRE :

Aujourd'hui l'attitude pratique commence à être codifiée grâce aux travaux du GEHT (Groupe d'Etude en Hémostase et Thrombose) et du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire)

1. Dans le cadre d'une chirurgie programmée : il est utile de suivre le schéma ci-dessous (d'après Sié P. et al. ; Annal FR. Anesth. Réa. 2011)



A = Chirurgie ou acte invasif à risque hémorragique faible

B = Chirurgie ou acte invasif à risque hémorragique modéré ou élevé

2. Dans le cadre d'une Chirurgie Urgente : (d'après Gilles PERNOD et Pierre ALBALADEJO pour le GIHP)

Si les dosages spécifiques sont possibles (Activité anti-Xa pour le Xarelto et Temps de Thrombine modifié pour le Pradaxa)

	PRADAXA®	XARELTO®
Drogue < 30 ng/ml	Opérer	Opérer
30 ng/ml < drogue < 200 ng/ml	Attendre 12 h et redoser* Ou si urgence +++ opérer et si saignement anormal => antagoniser	
200 ng/ml < drogue < 400 ng/ml	Attendre 12 h – 24 h et redoser* Ou si urgence +++ : a) Retarder au mieux b) Discuter la dialyse surtout si Cockroft < 50 ml/min c) opérer et si saignement anormal => antagoniser	Attendre 12 h – 24 h et redoser* Ou si urgence +++ : a) Retarder au mieux b) Opérer et si saignement anormal => antagoniser
Drogue > 400 ng/ml	Surdosage : risque hémorragique majeur	Surdosage : risque hémorragique majeur

*redoser 12 h après permet d'estimer le temps où la concentration sera < 30 ng/ml

Si les dosages spécifiques ne sont pas possibles : solution dégradée qui ne garantit pas de manière formelle l'absence de complication hémorragique

	PRADAXA®	XARELTO®
Ratio TCA < 1.2 et TP > 80 %	Opérer	Opérer
1.2 < ratio TCA < 1.5 ou TP < 80 %	Attendre 12 h et redoser* (dosage spécifique si possible) Ou si urgence +++ opérer et si saignement anormal => antagoniser	
Ratio TCA > 1.5	Attendre 12 h – 24 h et redoser* Ou si urgence +++ : a) Retarder au mieux b) Discuter la dialyse surtout si Cockroft < 50 ml/min c) opérer et si saignement anormal => antagoniser	Attendre 12 h – 24 h et redoser* Ou si urgence +++ : a) Retarder au mieux b) opérer et si saignement anormal => antagoniser

S'il est disponible, la normalité du Temps de Thrombine permet d'exclure la présence de PRADAXA

Une comédication par l'aspirine ne change rien au traitement et dans tous les cas la surveillance post opératoire doit être allongée

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ET REVERSION

A ce jour, il n'existe pas d'antidotes spécifiques de ces molécules (en cours de développement). En cas d'hémorragie en pratique on peut proposer :

- Arrêt de la drogue et diurèse forcée
- Charbon actif si très près de la prise (<1 heure)
- Dialyse si PRADAXA®

Si le saignement persiste ou si le saignement a lieu dans un organe critique (intracérébral, sous-dural aigu, oculaire) ou si le pronostic vital est engagé :

1. FEIBA de 30 à 50 U/kg (complexe prothrombinique activé)
2. CCP à 50 U/kg (Concentré de Complexe Prothrombinique)

Pour l'efficacité seule la clinique compte, les dosages biologiques peuvent ne pas être corrigés. Le facteur VII activé n'est pas recommandé.

QUELS SONT LES PATIENTS NON ELIGIBLES AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ?

Dans l'état actuel de nos connaissances :

- Patients bien équilibrés sous AVK
- Thromboses extensives ou multiples
- Patients porteurs de valves cardiaques
- Patients cancéreux (HBPM)
- Insuffisants rénaux sévères et/ou insuffisants hépatocellulaires
- Patients avec un risque hémorragique important
- Femmes enceintes (il s'agit de petites molécules qui passent la barrière placentaire et qui sont potentiellement tératogènes)

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Vous pouvez contacter le Docteur Olivier Feugeas au 06.73.86.25.39