

**Nouveaux anticoagulants**  
**Comment s'y retrouver ?**  
**Indications et contre-indications**

Dre Françoise Boehlen  
Prof. Jean-Luc Reny & Prof. Arnaud Perrier

*Updates de Médecine interne générale*  
21 janvier 2013

**Cas clinique n°1**

Patient de 75 ans hospitalisé pour une fracture du col du fémur (PTH). Connu pour :

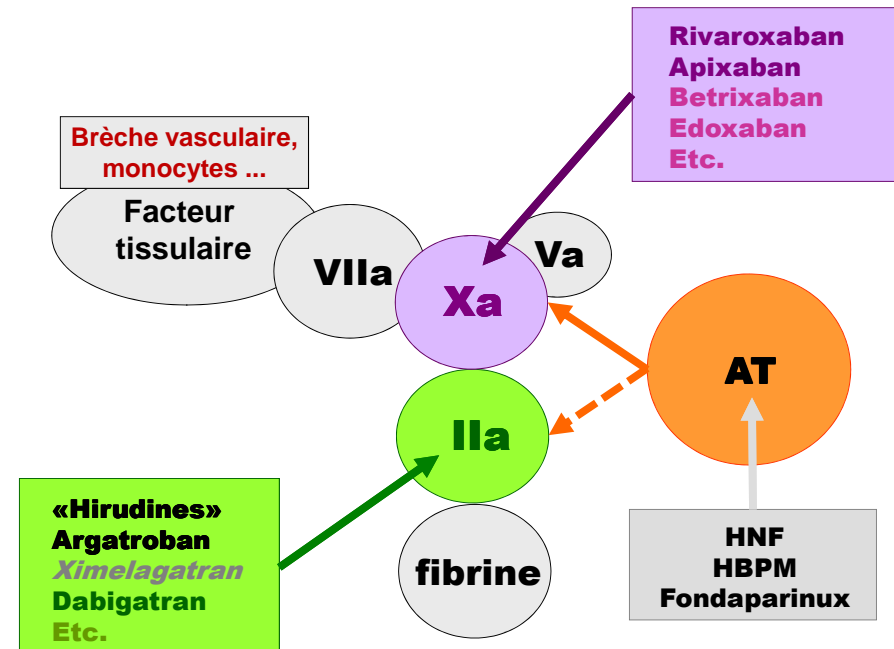
- HTA traitée
- Cardiopathie ischémique (PTCA il y a 5 ans, toujours sous Aspirine)
- IRC avec Cl. créat à 40 ml/min.

Vous recommandez en thromboprophylaxie :

- A.** HBPM / fondaparinux
- B.** HBPM / fondaparinux relais AVK
- C.** Rivaroxaban
- D.** Dabigatran
- E.** Apixaban
- F.** Poursuite de l'Aspirine seule

**Nouveaux anticoagulants**

Nom		Firme
Dabigatran (Pradaxa®)	Ila	Boehringer Ingelheim
Rivaroxaban (Xarelto®)	Xa	Bayer + Johnson & Johnson
Apixaban (Eliquis®)	Xa	Bristol-Myers-Squibb + Pfizer
Betrixaban	Xa	Portola Pharmaceuticals
Edoxaban	Xa	Daiichi Sankyo
Eribaxaban	Xa	Pfizer
Sofigatran	Ila	Mitsubishi Pharma
AZD0837	Ila	AstraZeneca
LY517717	Xa	Eli Lilly
Etc.		



## Nouveaux anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteur <b>direct</b>	FIIa (prodrogue)	FXa	
Origine	Synthétique		
Biodisponibilité <b>po</b>	6%	80%	65%
Pic d'action	2-3h	2-4h	3h
Demi-vie	14-17h	5-9h 11-13h (patients âgés)	8-15h
Administration	<b>2x/j</b> (1x/j)	<b>1x/j</b> (2x/j)	<b>2x/j</b>
Élimination rénale	80%	66% (1/3 actif, 1/3 inactif)	25%
Suivi biologique	Non		
Interactions médicament.	Relativement peu		
Antidote spécifique	Non		
TIH	Non		

## Traitement anticoagulant

- **Maladie thromboembolique veineuse (MTEV : TVP et EP)**
  - Prophylaxie
  - Traitement
  - Prévention secondaire
- **Fibrillation atriale**
  - ⇒ Colloque du mardi 29.01.2013 (Prof. P. de Moerloose)
- **Valve cardiaque (attention: alertes +++)**
- **Syndrome coronarien aigu**
- **Etc.**

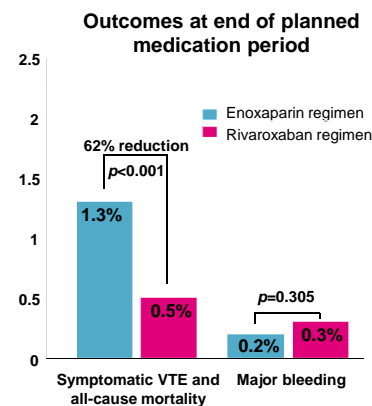
## Rivaroxaban – Etudes RECORD

### Rivaroxaban 10 mg/j vs enoxaparine chez 12'729 patients

Études	Chirurgie	Durée du traitement par rivaroxaban	Dose et durée du traitement par enoxaparine
<b>RECORD1</b>	PTH	5 sem.	40 mg 1x/j ; 5 sem.
<b>RECORD2</b>	PTH	5 sem.	40 mg 1x/j ; 2 sem.
<b>RECORD3</b>	PTG	2 sem.	40 mg 1x/j ; 2 sem.
<b>RECORD4</b>	PTG	2 sem.	30 mg 2x/j ; 2 sem.

## Rivaroxaban vs enoxaparine

### RECORD 1-3 pooled analyses



### Conclusions

- En prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure, rivaroxaban supérieur à enoxaparine (40 et 2x30 mg/j)
- Pas d'augmentation du risque hémorragique
- NNT pour éviter une TVP/EP symptomatique = **180**
- NNH pour éviter une hémorragie cliniquement significative = **105**

## Dabigatran – Etudes



**PTG**  
**6-10j**

Europe, Afrique du Sud, Australie  
vs enoxaparine 40 mg/j



**PTH**  
**28-35j**



**PTG**  
**12-15j**

Amérique du Nord  
2x30 mg/j

oui

**Non-infériorité et profil de sécurité similaire**

non

Accepté dans quelques pays pour la prévention de la MTEV après **chirurgie orthopédique majeure** (150 mg/j ou 220 mg/j)

## Apixaban – Etudes ADVANCE

Advance I	Advance II	Advance III
<b>PTG</b>	<b>PTG</b>	<b>PTH</b>
10-14j	10-14j	35j
vs enoxaparine 2x30 mg/j	vs enoxaparine 40 mg/j	

En prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure, apixaban 2 x 2,5 mg/j supérieur à enoxaparine 40 mg/j (mais pas à 2 x 30 mg/j)

## Prophylaxie en orthopédie

En Suisse – Swissmedic – janvier 2013

Médicaments	Indication reconnue	Dose
Rivaroxaban (Xarelto®)	oui	10 mg/j
Dabigatran (Pradaxa®)	non	(150 ou 220 mg/j)
Apixaban (Eliquis®)	oui	2 x 2,5 mg/j



Indication non reconnue pour prévention de la MTEV  
✓ chez patients médicaux  
✓ autres chirurgies

## Fonction rénale

- Pas de contre-indication si clairance à la créatinine > 30 ml/mn (mais à surveiller)

## Cas clinique n°1 – Conclusion

Patient de 75 ans hospitalisé pour une fracture du col du fémur. (PTH). Connue pour :

- HTA traitée
- Cardiopathie ischémique (PTCA il y a 5 ans, toujours sous Aspirine)
- IRC avec Cl. créat à 40 ml/min.

Vous recommandez en thromboprophylaxie :

- A. HBPM / fondaparinux
- B. HPBM / fondaparinux relais AVK
- C. Rivaroxaban (1<sup>er</sup> choix aux HUG)
- D. Dabigatran
- E. Apixaban
- F. Poursuite de l'Aspirine seule

## Cas clinique n°2

Une jeune patiente de 35 ans consulte les urgences en raison d'une douleur et d'un œdème du mollet D sans aucun facteur déclenchant.

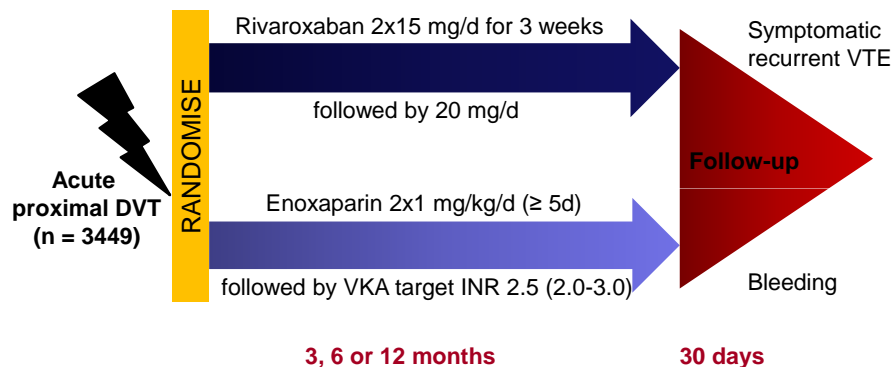
L'échographie veineuse de compression confirme une TVP fémoro-poplitée D.

Elle est connue pour des crises épileptiques partielles complexes depuis l'âge de 17 ans traitées par carbamazépine.

Vous la traitez avec :

- A. HBPM ou fondaparinux avec relais AVK
- B. HBPM ou fondaparinux
- C. Rivaroxaban
- D. Dabigatran
- E. Apixaban

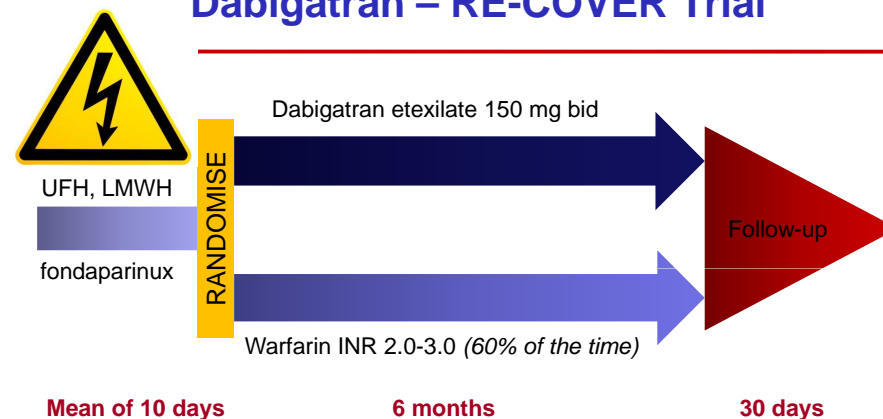
## Rivaroxaban – EINSTEIN-DVT Study



- **Non-infériorité confirmée** pour le traitement de la TVP
  - ✓ Efficacité et sécurité

EINSTEIN Investigators. *NEJM* 2010;363:2499

## Dabigatran – RE-COVER Trial

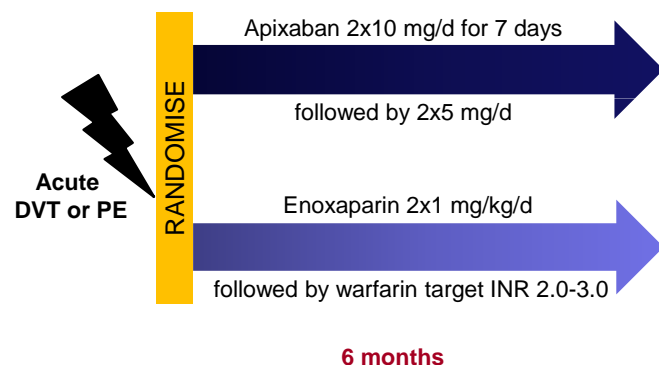


- **Non-infériorité prouvée** (réduction du risque de récurrence d'événements thromboemboliques et de décès associés à la MTEV) avec profil de sécurité similaire mais...

Schulman S et al. *NEJM* 2009;361:2342

## Apixaban – AMPLIFY study

Etude de phase III en cours (en attente des résultats)



## Traitement de la MTEV

En Suisse – Swissmedic – janvier 2013

Médicaments	Indication reconnue	Dose
Rivaroxaban (Xarelto®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oui pour la TVP</li> <li>• non pour l'EP (demande en cours)</li> </ul>	2 x 15 mg/j pdt 21 jours puis 20 mg/j
Dabigatran (Pradaxa®)	non	(2 x 150 mg/j)
Apixaban (Eliquis®)	non	(2 x 10 mg/j pdt 7 jours puis 2 x 5 mg/j)

Caveat : rivaroxaban pas encore accepté par la COMED des HUG

## Interactions médicaments – Rivaroxaban

Groupe	Médicaments
Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp ⇒ ↑ de l'effet du rivaroxaban	Antimycosiques azolés ( <b>kétoconazole, etc. sauf fluconazole?</b> ) et inhibiteurs de la protéase VIH ( <b>ritonavir</b> ) – <b>contre-indication</b> <b>Erythromycine</b> et <b>clarithromycine</b> – pas de pertinence clinique (?)
Inducteurs du CYP3A4 ⇒ ↓ de l'effet du rivaroxaban	<b>Rifampicine</b> – <b>contre-indication (?)</b> <b>Phenobarbital, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis</b> – pas de pertinence clinique (?)
Substrat du CYP3A4 et/ou de la P-gp	<b>Midazolam, digoxine, atorvastatine, ranitidine, antiacides</b> (hydroxyde d'aluminium/de magnésium) – pas de pertinence clinique (?)

## Interactions médicaments – Apixaban

- Métabolisme par le CYP3A4/5 (et de façon mineure par d'autres CYP)
- Substrat de la P-gp

## Cas clinique n°2 – Conclusion

Une jeune patiente de 35 ans consulte les urgences en raison d'une douleur et d'un œdème du mollet D sans aucun facteur déclenchant.

L'échographie veineuse de compression confirme une TVP fémoro-poplitée D.

Elle est connue pour des crises épileptiques partielles complexes depuis l'âge de 17 ans traitées par carbamazépine.

Vous la traitez avec :

- A. HBPM ou fondaparinux avec relais AVK
- B. HBPM ou fondaparinux
- C. Rivaroxaban
- D. Dabigatran
- E. Apixaban

## Cas clinique n°3

Un patient de 82 ans est réhospitalisé pour une EP survenant 4 semaines après une colectomie pour un carcinome colorectal.

Antécédents :

- HTA
  - AVC hémorragique sans séquelles il y a 5 ans.
- Labo: créatinine 98 umol/L (= Cl. créat. 40 ml/min !)

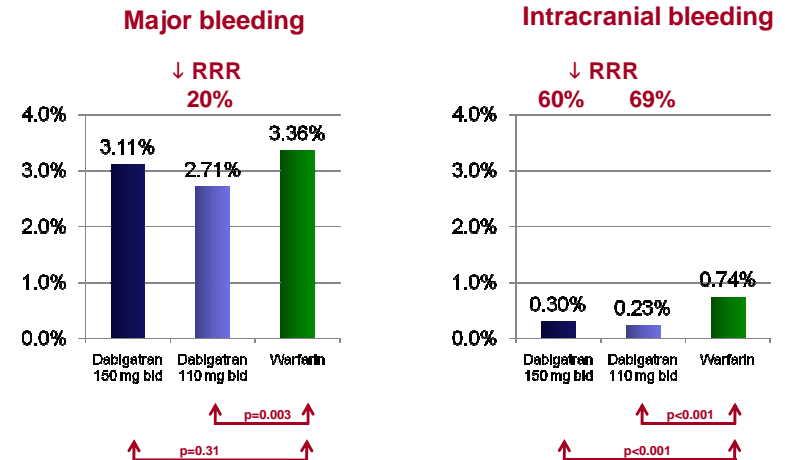
Vous le traitez par:

- A. HBPM ou fondaparinux avec relais AVK
- B. HBPM au long cours
- C. Fondaparinux au long cours
- D. Rivaroxaban
- E. Dabigatran
- F. Apixaban

## Nouveaux anticoagulants et EP

- Actuellement aucun accepté par SwissMedic
- Contexte néplastique : premier choix = HBPM
  - ✓ Discutable dans ce cas car IR et post-op
- Si rivaroxaban accepté prochainement, quelle attitude dans les groupes à risque
  - ✓ Atcd d'hémorragie cérébrale
  - ✓ Insuffisance rénale
  - ✓ Autres situations cliniques

## Dabigatran et FA

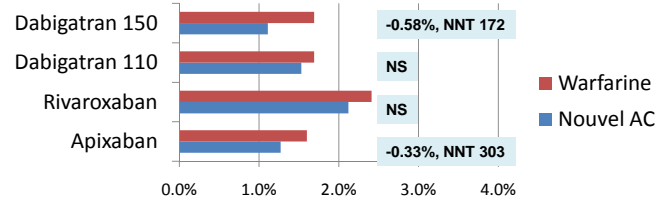


↓ des hémorragies intra-crâniennes de 20-50% avec les 3 nouveaux anticoagulants

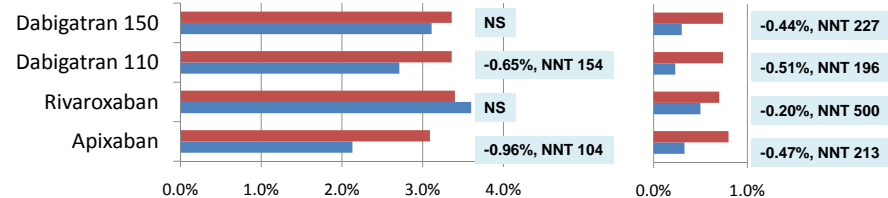
## Nouveaux anticoagulants et FA

### AVC ou embolie systémique

Diapo. Prof. A Perrier



### Hémorragies majeures



Etudes RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE

## Rivaroxaban – Insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Doses prophylactiques	Doses thérapeutiques
50 à 80 ml/min	Ajustement pas nécessaire	Ajustement pas nécessaire
30 à 49 ml/min	Ajustement pas nécessaire	Pas d'ajustement des doses si MTEV Ajustement posologique chez patients avec FANV (15 mg/j au lieu de 20 mg/j)
15 à 29 ml/min	Prudence (données limitées)	Administration « prudente » (plutôt contre-indication sur la base des connaissances actuelles)
<15 ml/min, dialyse	Contre-indication	Contre-indication

## Rivaroxaban – Autres groupes à risque

Situation	Remarques
Insuffisance hépatique	Ajustement pas nécessaire si insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A et B) et paramètres de coagulation normaux
Patients âgés (> 65 ans)	Ajustement pas nécessaire
Poids corporel, sexe	Ajustement pas nécessaire
Enfants et adolescents	> 18 ans

## Rivaroxaban – Etudes des sous-groupes

- **Rivaroxaban plus sûr (hémorragies majeures) que le traitement classique chez les patients « fragiles »** (données préliminaires...) ??
  - ✓ Age > 75 ans
  - ✓ Poids < 50 kg
  - ✓ Clairance < 50 ml/mn
- **A priori, rivaroxaban semble aussi efficace et sûr chez patients avec cancer mais très petit groupe ??**
- **Patients à haut risque hémorragique exclus des études**



## Cas clinique n°3 – Conclusion

Un patient de 82 ans est réhospitalisé pour une EP survenant 4 semaines après une colectomie pour un carcinome colorectal.

Antécédents :

- HTA
- AVC hémorragique sans séquelles il y a 5 ans.

Labo: créatinine 98 umol/L (= Cl. créat. 40 ml/min !)

Vous le traitez par:

- A.** HBPM ou fondaparinux avec relais AVK
- B.** HBPM au long cours
- C.** Fondaparinux au long cours
- D.** Rivaroxaban
- E.** Dabigatran
- F.** Apixaban

## Cas clinique n°4

Patient de 65 ans au 3<sup>ème</sup> mois d'une anticoagulation au rivaroxaban pour une TVP suite à une chute accidentelle avec fracture du plateau tibial.

Une Rx thorax est pratiquée en raison d'une pneumopathie fébrile : nodule suspect qui doit être biopsié sous CT.

Quelle est votre attitude ?

- A.** Stopper le rivaroxaban, relais HBPM et biopsie le lendemain
- B.** Stopper le rivaroxaban, relais HBPM et biopsie après 5 jours
- C.** Différer le geste à l'arrêt du ttt. anticoagulant

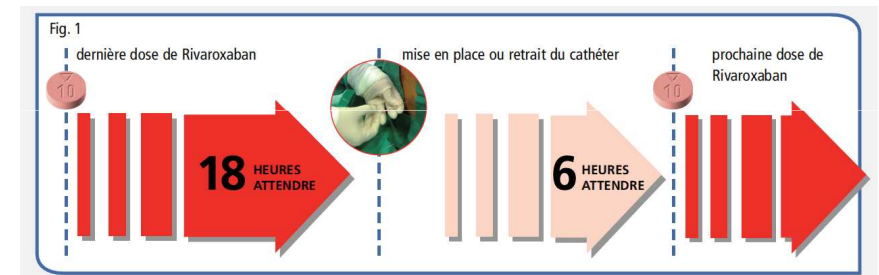
## Gestion en cas de chirurgie

- **Si possible repousser la biopsie de quelques semaines (3 mois au total) → biopsie après arrêt du traitement**
- **Si pas possible de repousser le geste**
  - Stop rivaroxaban (1-5 j avant le geste)
    - ✓ Activité anti-Xa spécifique rivaroxaban ≤ 30 ng/ml
  - Relais HBPM ou HNF

Cl. Créatinine	Risque hémorragique standard	Haut risque hémorragique
> 30 ml/mn	24 heures	2 jours
< 30 ml/mn	2 jours	4 jours

## Anesthésie loco-régionale

**Rivaroxaban** à doses prophylactiques après chirurgie orthopédique



NB : en cas de saignement durant la ponction, retarder la prochaine injection de rivaroxaban jusqu'à 24 heures



## Cas clinique n°4 – Conclusion

Patient de 65 ans au 3<sup>ème</sup> mois d'une anticoagulation au rivaroxaban pour une TVP suite à une chute accidentelle avec fracture du plateau tibial.

Une Rx thorax est pratiquée en raison d'une pneumopathie fébrile : nodule suspect qui doit être biopsié sous CT.

Quelle est votre attitude ?

- A. Stopper le rivaroxaban, relais HBPM et biopsie le lendemain
- B. Stopper le rivaroxaban, relais HBPM et biopsie après 5 jours
- C. Différer le geste à l'arrêt du ttt. anticoagulant

## QUELQUES POINTS PRATIQUES

### Quelques points pratiques

---

- **Tests de coagulation**

- ✓ Modifications significatives des temps de coagulation (sans corrélation claire avec l'intensité de l'anticoagulation)
- ✓ Modification du dosage de certains facteurs, inhibiteurs et anticoagulant circulant de type lupique
- ✓ Administrer les cp plutôt le matin (avec un repas) ?

Anticoagulant	Cible	PTT (sec)	Quick (%)	INR
Dabigatran	IIa	↑	↓	↑
Rivaroxaban	Xa	↑	↓	↑
Apixaban	Xa	↑	↓	↑

### Quelques points pratiques

---

- **Pas de suivi biologique nécessaire**
  - ✓ Possibilité de faire un dosage spécifique de l'activité anti-Xa ou anti-IIa mais **pas pour adapter les doses**
- **Pas d'antidote**
- **Attention lors du passage d'une molécule à l'autre**

## Nouveaux anticoagulants – Résumé (1)

- **Molécules très intéressantes**
  - Cible très spécifique sur un seul facteur de coagulation (FXa or IIa)
  - Administration orale et début d'action rapide
  - Large intervalle thérapeutique
  - Pas d'interaction alimentaire et peu d'interactions médicamenteuses
  - Pas de suivi biologique (mais attention fonction rénale et Hb)
  - Pas de comparaison "head-to-head"
- **Autorisation de mise sur la marché (Swissmedic)**
  - ⇒ Rivaroxaban et apixaban acceptés pour prophylaxie de la MTEV après chirurgie orthopédique majeure
  - ⇒ Rivaroxaban accepté pour
    - TVP et prophylaxie secondaire de la MTEV
    - Bientôt pour EP

## Nouveaux anticoagulants – Résumé (2)

- **Pas d'études en cours dans quelques indications**
  - ⇒ Valve cardiaque prothétique, grossesse, etc.
  - ⇒ TV cérébrale, thrombose veine porte, etc...
  - ⇒ Thrombose artérielle
- **Quelques problèmes**
  - ⇒ **Bien contrôler et suivre la fonction rénale** (Cl. Cockcroft)
  - ⇒ Attention chez patients âgés (& patients < 50 kg)...
  - ⇒ Contre-indication dans certaines hépatopathies
  - ⇒ Quelques interactions médicamenteuses
  - ⇒ Pas d'antidote spécifique et peu de données sur le traitement des hémorragies majeures
  - ⇒ Pas de stratégie très claire en cas de chirurgie urgente

## Prix par jour (médicament seul)

Médicaments	Prophylaxie	Doses thérapeutiques
<b>Acénocoumarol</b> 3 mg/j	0,3 cts	0,3 cts
<b>Enoxaparine</b> 40 – 2x80 mg/j	8,4 – 12,8 Frs	28,5 Frs
<b>Fondaparinux</b> 2,5 – 7,5 mg/j	12,9 – 18,7 Frs	29,6 – 43,2 Frs
<b>Rivaroxaban</b> 10 – 20 mg/j	4,0 – 5,1 Frs	3,6 – 4,6 Frs
<b>Dabigatran</b> 2x150 mg/j	/	/(4,0 Frs)
<b>Apixaban</b> 2x2,5 mg/j	8,7 – 9,8 Frs	/

Quelle place reste-t-il pour les AVK ?

- ▶ « Fin des AVK » pas pour demain...
- ▶ « One size fits in all » still a dream



Ce sont des anticoagulants !