

Ce que vous devez savoir sur les AODs

Journée scientifique en médecine transfusionnelle 2017

Stéphanie Cloutier

Le 8 novembre 2017



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



UNIVERSITÉ
LAVAL

Conflits d'intérêts 2017

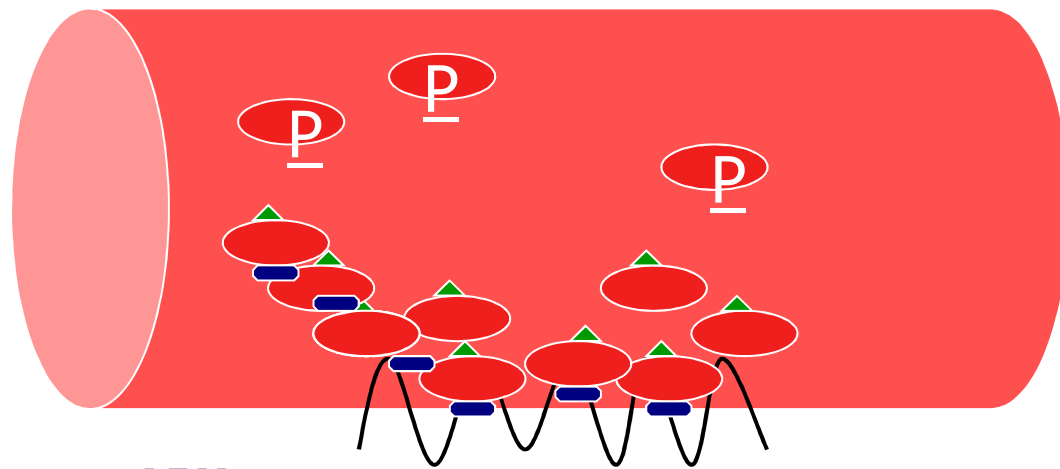
Stéphanie Cloutier

- Actions de compagnie: ∅
- Consultation pour compagnies: Sanofi-Aventis
- Honoraires: Sanofi-Aventis / Pfizer
- Subventions de recherche:
 - Celgene Corp/Genentech/GSK/Hoffman-La Roche/Millenium
 - Novartis/Merck/Gilead/Abbvie/Acerta Pharma/Bayer/Pfizer
 - BMS/ESAI/Sanofi/Janssen/Ozmosis
- Brevets: ∅
- Membre de comités aviseurs: ∅
- Conférencière invitée: Sanofi-Aventis /Pfizer-BMS/ Bayer

Objectifs

- Connaître les différents anticoagulants oraux
- Comprendre le mode d'action des AODs
- Connaître les différentes situations cliniques dans lesquels ils sont utilisés
- Connaître les antidotes aux AODs et leurs modes d'actions.

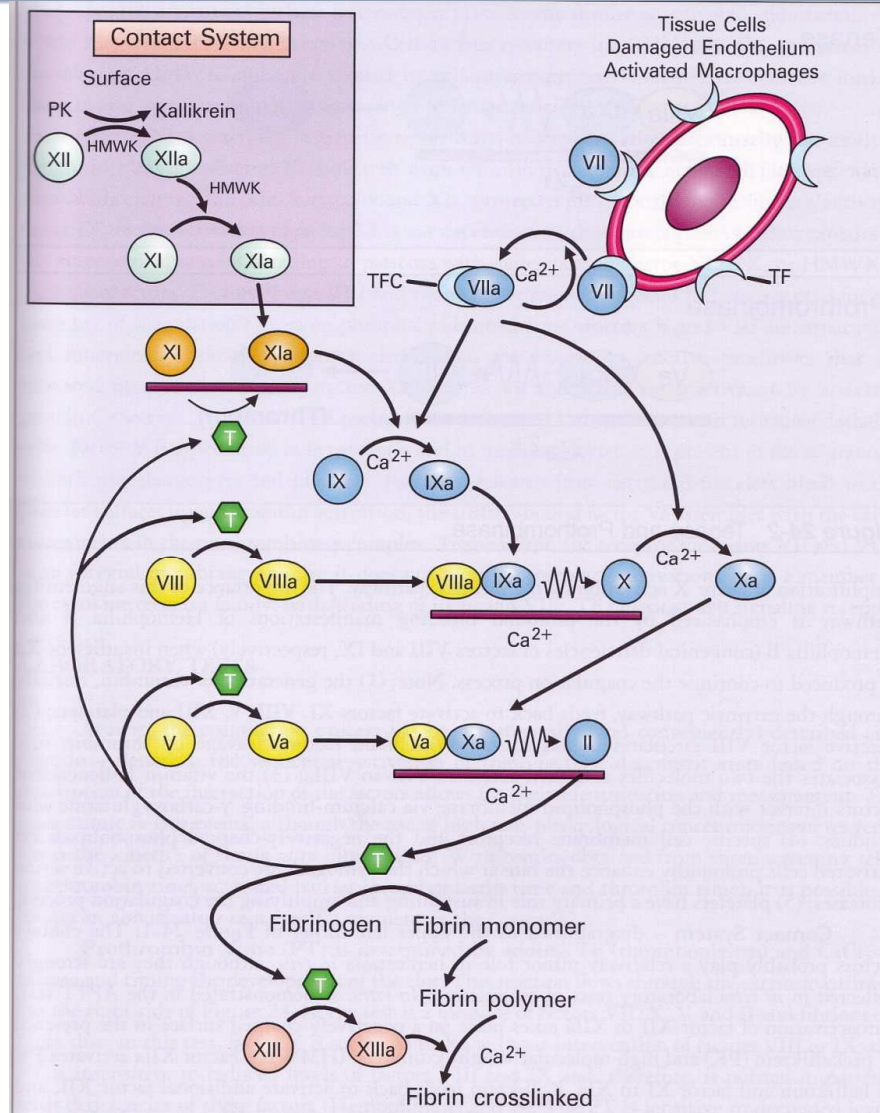
Cascade de la coagulation



- ≡ VW

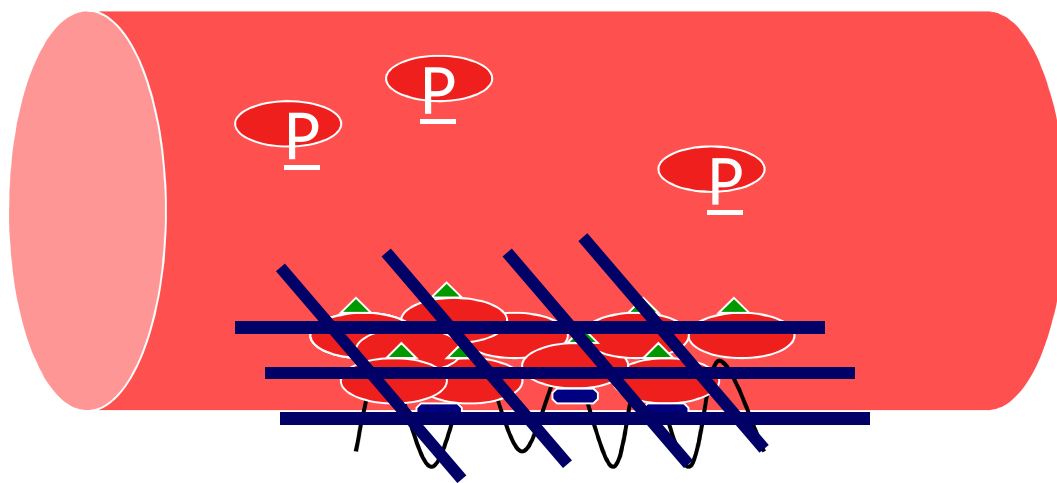
1er activation plaquettaire → clou plaquettaire

Cascade de la coagulation



Tiré de
Mechanisms in Hematology 2002

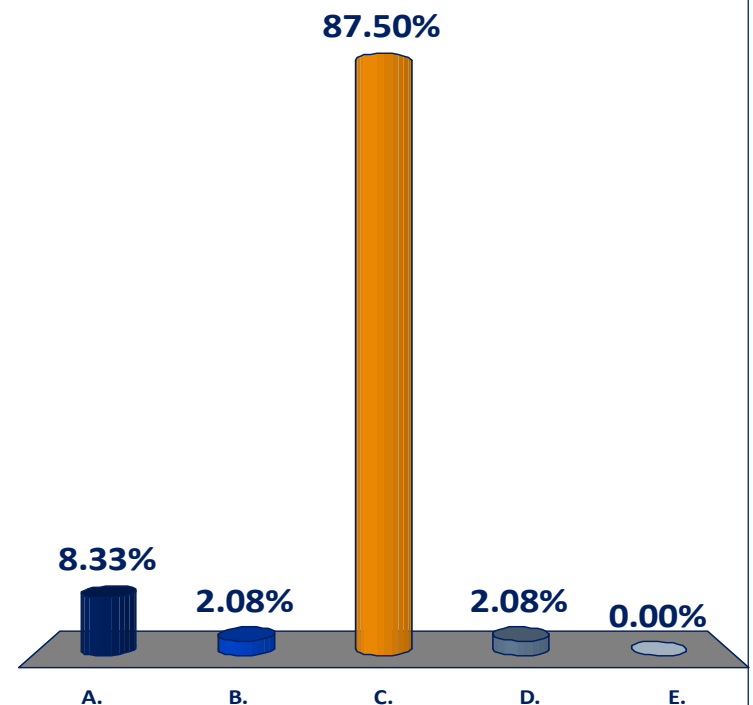
Cascade de la coagulation



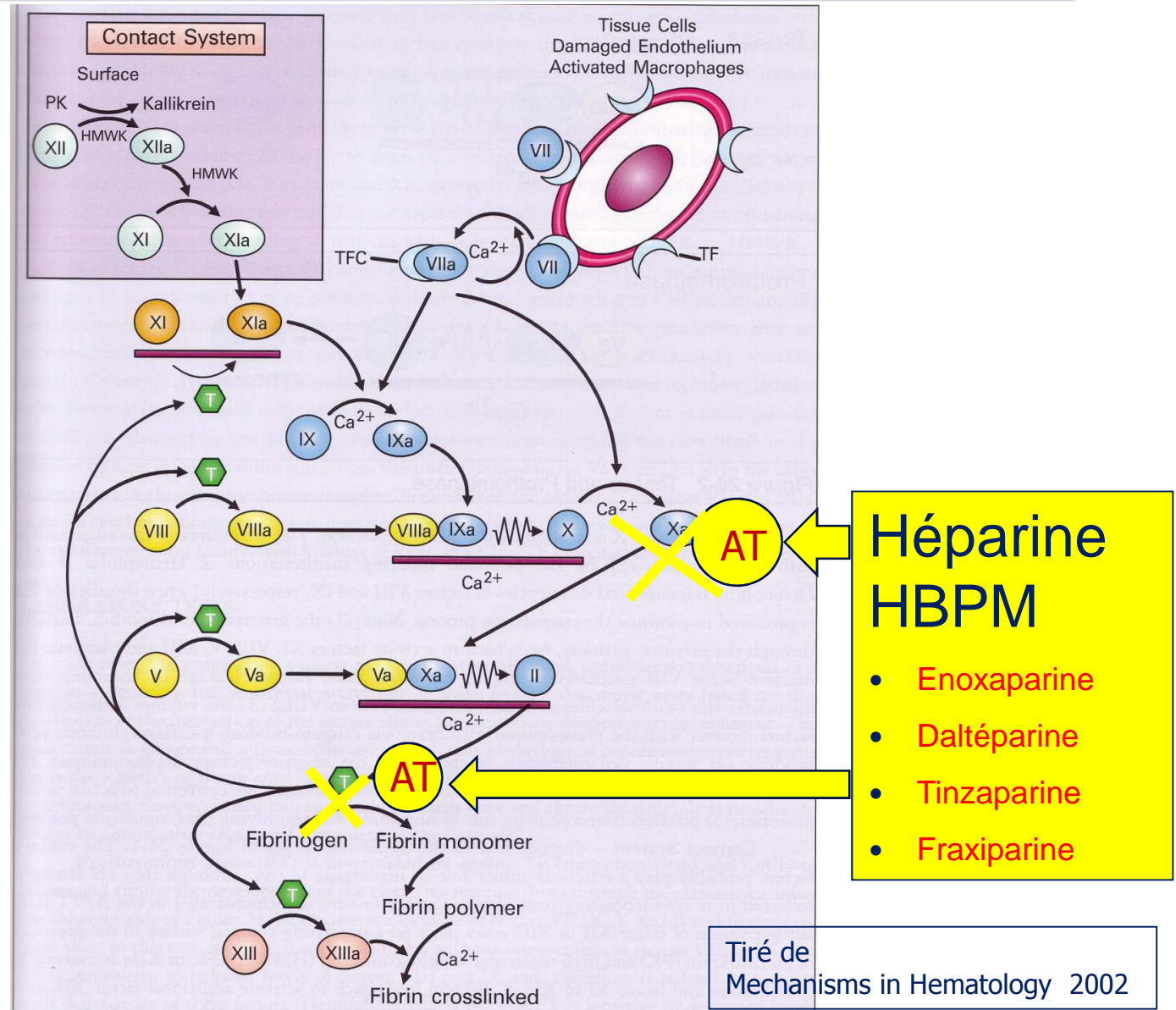
Clou plaquettaire + treillis fibrine = caillot solide

Au sujet des différents anticoagulants...laquelle des affirmations est VRAIE?

- A. La principale différence est leur mode d'administration, le mécanisme d'action est le même.
- B. Ils sont tous éliminés par voie rénale.
- ✓ C. Les différentes catégories agissent à des endroits différents de la cascade de coagulation.
- D. Les interactions avec les médicaments sont les mêmes pour tous.
- E. Les interactions avec les aliments sont les mêmes pour tous.

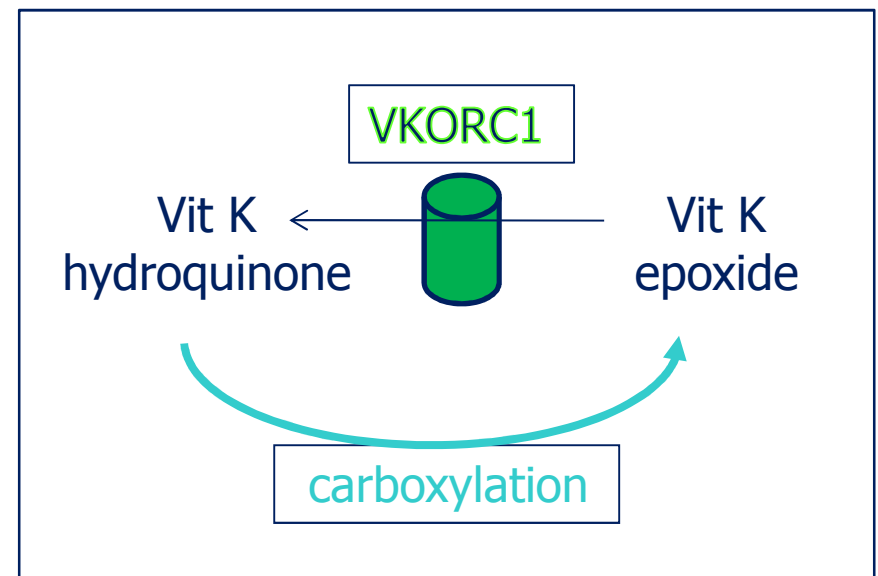


Héparine / HBPM



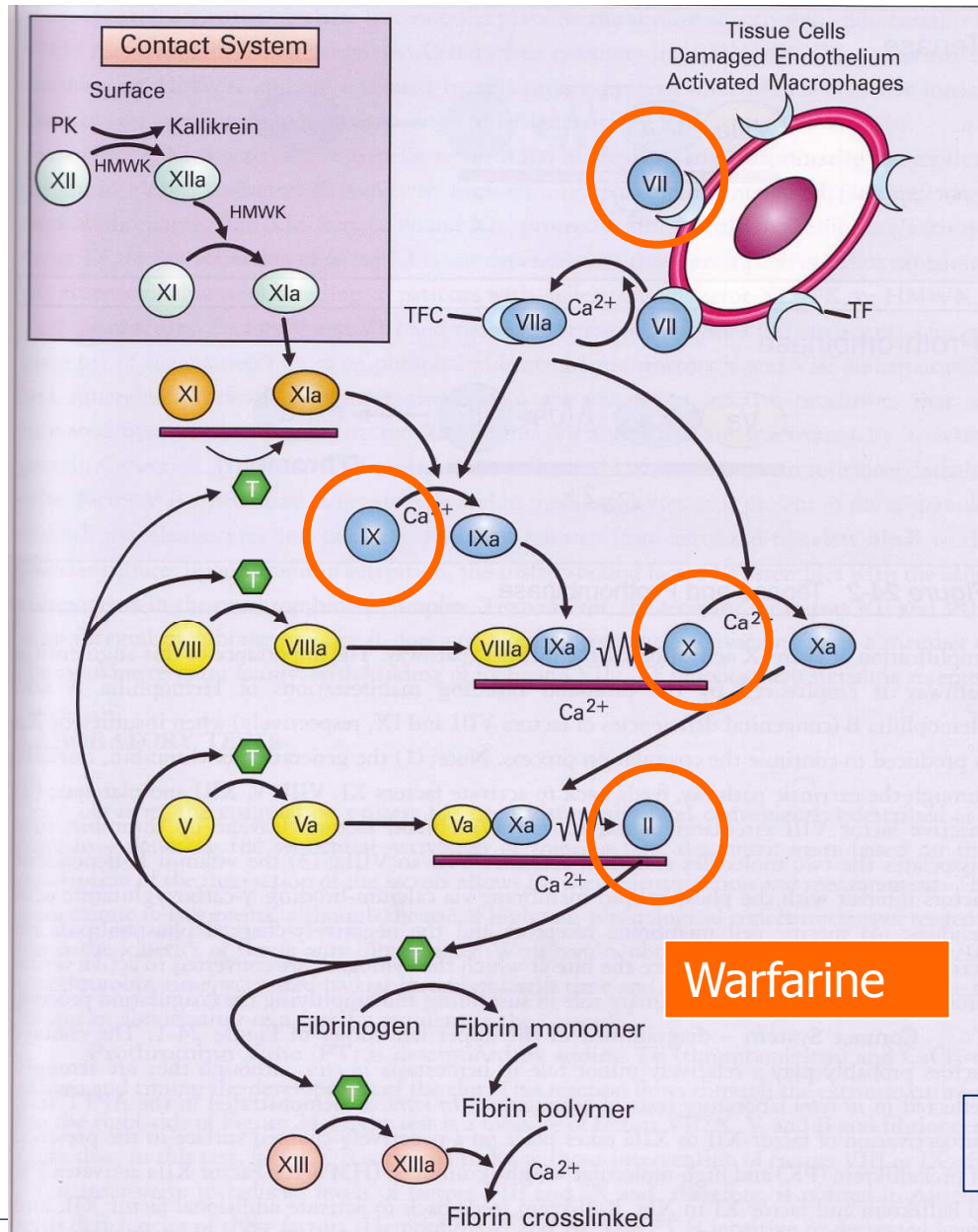
Anticoagulation orale

- Warfarine
 - Antagoniste de la vitamine K
 - Complexe vit K epoxide reductase (VKORC1)
 - Empêche régénération vit K epoxide en hydroquinone



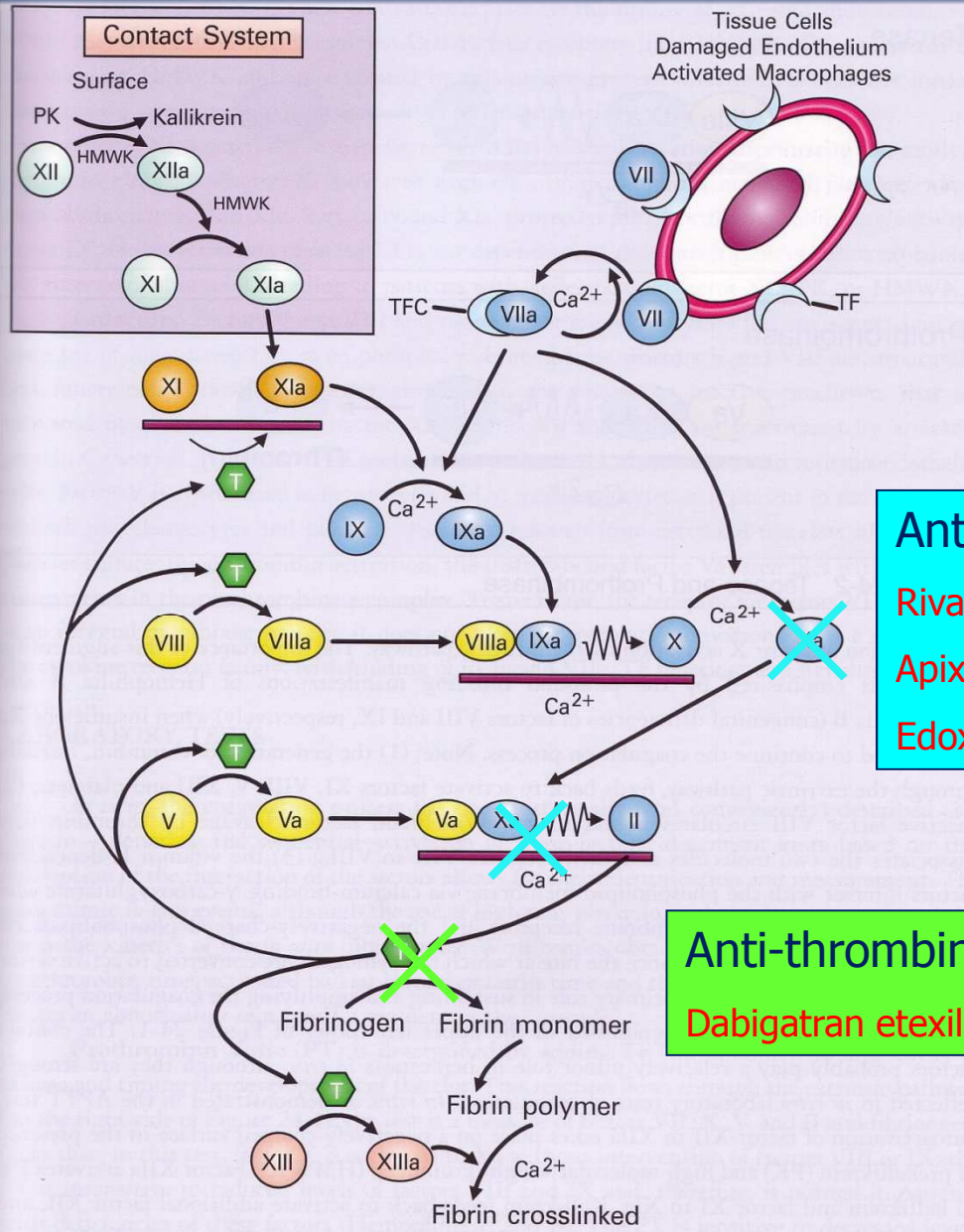
➤ L'absence de vit K hydroquinone empêche la carboxylation des facteurs VII, IX, X, II et des protéines C et S

Warfarine



Tiré de
Mechanisms in Hematology 2002

AODs



Anti-Xa direct
 Rivaroxaban
 Apixaban
 Edoxaban

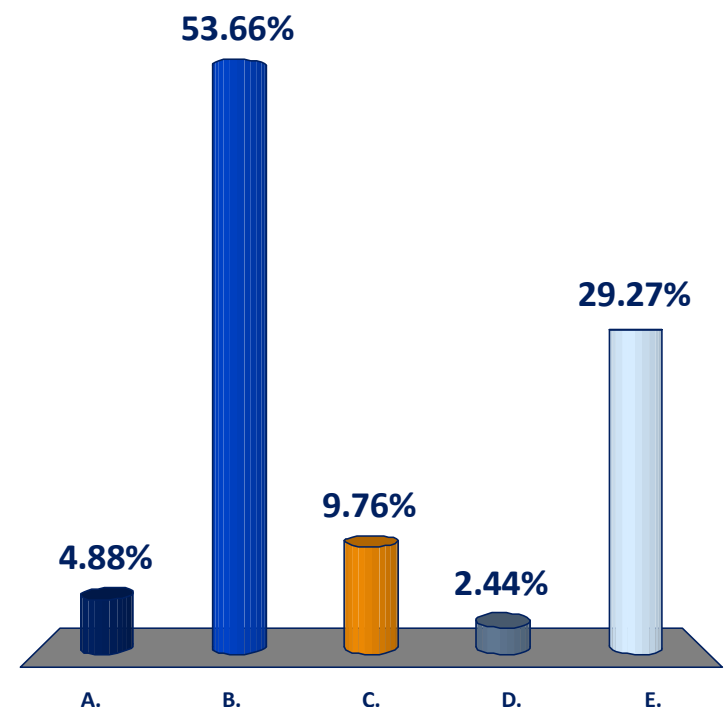
Anti-thrombin (IIa) direct
 Dabigatran etexilate

Tiré de
 Mechanisms in Hematology 2002

Question 2

Parmi la liste ci-dessous, quel est l'avantage principal des AODs en comparaison avec la warfarine?

- A. Cause moins d'effets secondaires.
- B. Ne nécessite pas de monitoring sanguin(INR).
- C. Élimination par plusieurs voies (rénale et hépatique), ce qui diminue le risque d'accumulation.
- D. Aucune interaction avec les autres médicaments.
- E. Antidote d'action rapide disponible pour les 2 familles d'AODs.



Nouveaux anticoagulants

- Avantages
 - Fenêtre thérapeutique plus large
 - Absence de passage hépatique
 - Effet plus prédictible
 - Pas de monitoring nécessaire
 - Moins d'interactions Rx
 - Pas (ou presque) d'interactions avec aliments
 - Exception: jus pamplemousse
- Moins hémorragies intra-craniennes

Nouveaux anticoagulants

- Inconvénients
 - Si dose oubliée, désanticoagulation rapide
 - Impossible de quantifier l'effet avec tests de coag standards
 - Difficile de vérifier compliance
 - Pas antidote pour renverser l'effet des anti-Xa
 - Pas beaucoup de données sur traitement des saignements majeurs
 - Prix

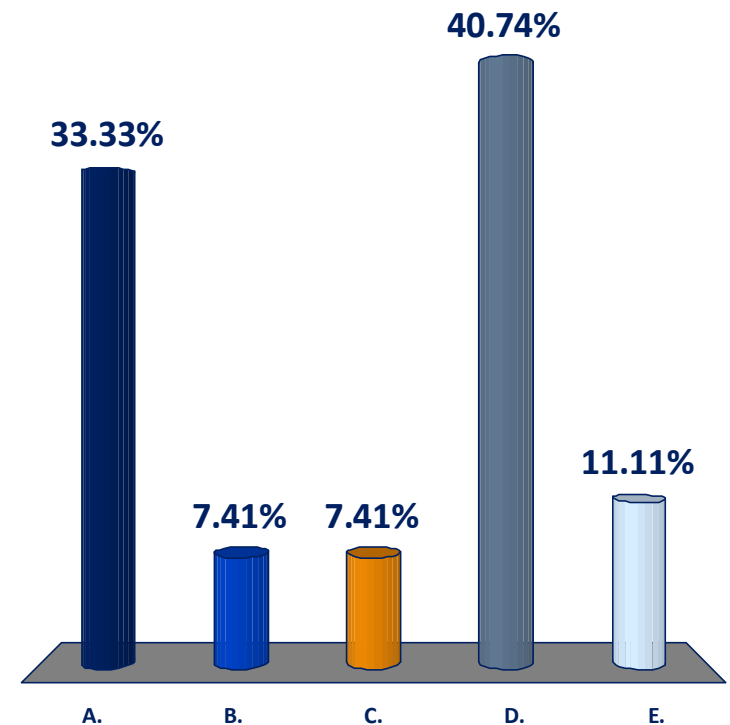
AODs

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	<i>Edoxaban Lixiana®</i>	<i>Betrixaban</i>
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	<i>Anti-Xa</i>	<i>Anti-Xa</i>
Effet max (h)	2	3	1-3	1-2	-----
Demi-vie (h)	12-17	5-9 jeunes 11-13 âgés	9-14	9-11	19
Liaison protéines plasma	35%	92-95%	87-93 %	Élevé	
Excrétion	80% rénal 20% biliaire	1/3 rénal inactif 1/3 rénal actif 1/3 biliaire	25% rénal 75% biliaire	<i>25% rénal 75% biliaire</i>	<i><5% rénal biliaire</i>
Antidote	Praxbind® Disponible	<i>Andexanet alfa® NON-disponible</i>			

Question 3

Concernant l'utilisation clinique des AODs quel énoncé est VRAI? Ils sont indiqués...

- A. Pour le traitement d'une TVP en relais à une HBPM.
- B. En thromboprophylaxie chez un patient avec ATCD de TVP admis pour une pneumonie.
- C. Chez tous les patients avec FA pour prévention des embolies/AVC.
- D. En thromboprophylaxie en post-op d'une PTG.
- E. Pour la prévention des thromboses de cathéter chez les patients avec cancer.



Indications

	Prophylaxie TEV chirurgie ortho	Traitement TEV	Prévention AVC/embolies FA non-valvulaire
Dabigatran PRADAXA®	<i>NON remboursé RAMQ</i>	<i>NON remboursé RAMQ</i>	150 mg BID 110 mg BID
Rivaroxaban XARELTO®	10 mg die Si CrCl \geq 30 mL/min	15 mg BID X 21 jours puis 20 mg die	20 mg die Si CrCl >50 mL/min 15 mg die Si CrCl 30-50 mL/min
Apixaban ELIQUIS®	<i>NON remboursé RAMQ</i>	10 mg BID x 7 jours puis 5 mg BID	5 mg BID 2.5 mg BID

TVP : Thrombose veineuse profonde
EP: Embolie pulmonaire

TEV : Thromboembolie veineuse
FA: Fibrillation auriculaire

Chirurgie orthopédique majeure

Rivaroxaban RECORD 3 Europe ϕ III Prophylaxie PTG : 10 à 14j

Phlébographie : 13 \pm 2j

Rivaroxaban 10mg 1x/j versus Enoxaparine 40mg 1x/j

1^{ère} dose per os 6-8h post-op 1^{ère} dose sc 12h pré-op

Efficacité : ETEV totaux + mortalité (n= 1702)

9,6% *RRR= 49% p< 0,001* 18,9%

ETEV majeurs : TVP prox, EP, décès TEV

1,0% *RRR= 62% p< 0,02* 2,6%

TEV symptomatiques

0,7% *RRR= 62% p= 0,005* 2,0%

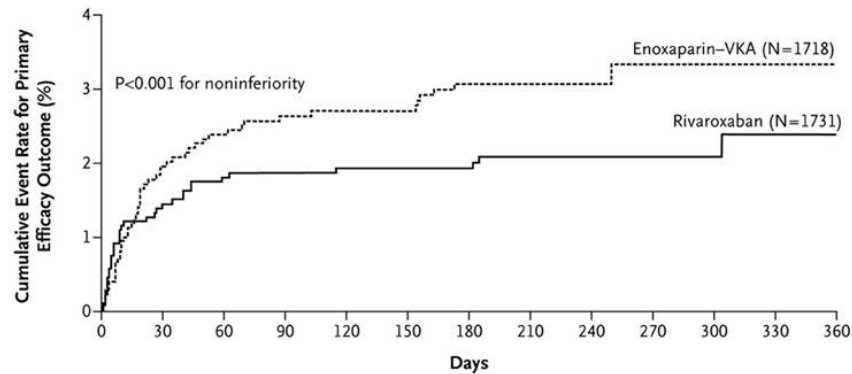
Tolérance : hémorragies majeures (n= 2459)

0,6% *NS* 0,5%

Lassen MR *ISTH2007 ASH2007*

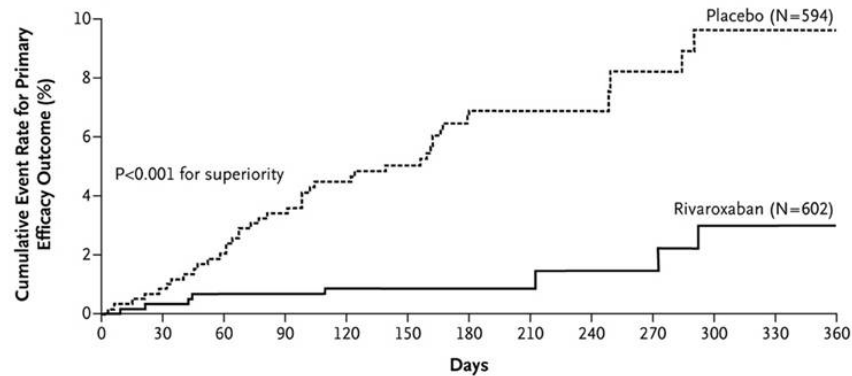
Traitement TEV

A Acute DVT Study



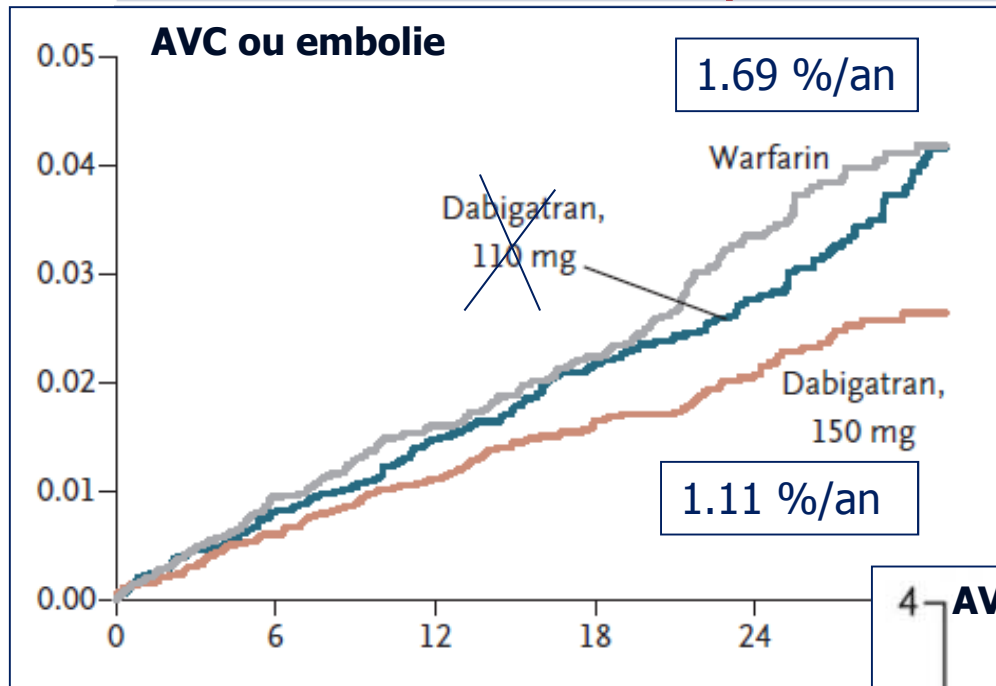
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin-VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

B Continued Treatment Study



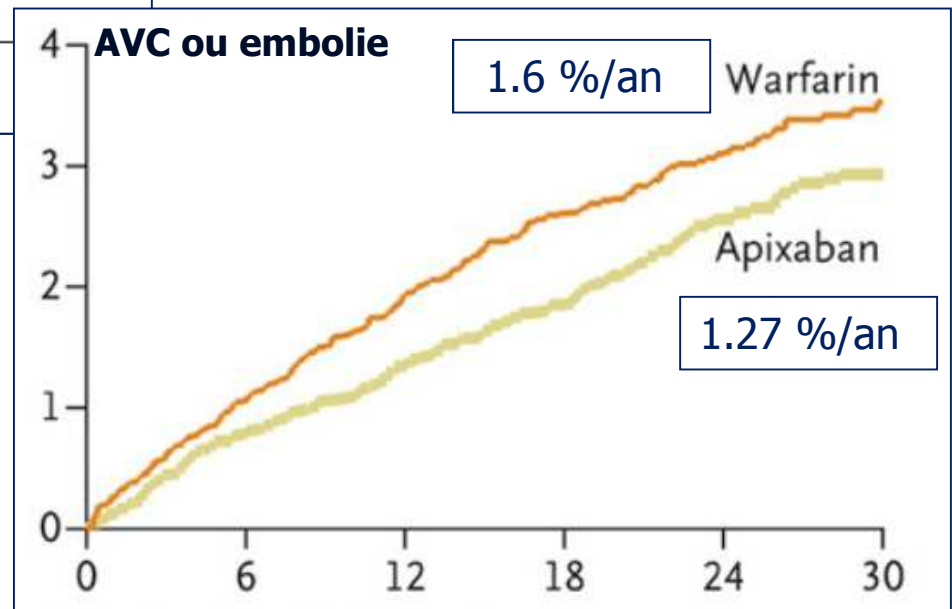
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

Prévention AVC/embolie



Granger, NEJM 2011

Connolly, NEJM 2009



Utilité des tests de laboratoire

Dabigatran

Temps de prothrombine rapporté en RNI ¹	Non utile
Temps de prothrombine rapporté en sec ²	Peu utile
Temps de céphaline activé (APTT ou TCA)	Allongement variable selon les réactifs ³
Temps de thrombine	Trop sensible ⁴
Temps de thrombine dilué (Hémoclot [™]) ⁵	Sensible
Tests anti-Xa	Non utile
Anti-IIa	Utile
ECT	Utile

- **TCA**
 - Variation selon réactif utilisé
 - Peut être normal, même en présence de concentrations élevées de dabigatran
 - S'il est allongé, il y a présence de dabigatran mais on ne peut PAS estimer l'intensité de l'effet anticoagulant
- **Temps de thrombine**
 - Relation linéaire, trop sensible
 - Si dose thérapeutique
 - Résultat plus grand que limite détectable
 - Utile si normal
 - Dabigatran probablement complètement éliminé

Utilité des tests de laboratoire Rivaroxaban/Apixaban

Tiré du guide d'utilisation Les anticoagulants oraux directs (AOD)
Guide NACO édition 2.0 (juin 2017)

	APIXABAN ÉDOXABAN RIVAROXABAN
Pic plasmatique	1 à 4 h après l'ingestion
Creux plasmatique	16 à 24 h après l'ingestion
Temps de prothrombine rapporté en RNI ¹	Non utile
Temps de prothrombine rapporté en sec ²	Allongement variable selon les réactifs ³
Temps de céphaline activé (APTT ou TCA)	Allongement variable selon les réactifs
Temps de thrombine	Peu utile
Temps de thrombine dilué (Hémoclot [™]) ⁴	Non utile
Tests anti-Xa	Utile si calibration spécifique ⁵ à la molécule

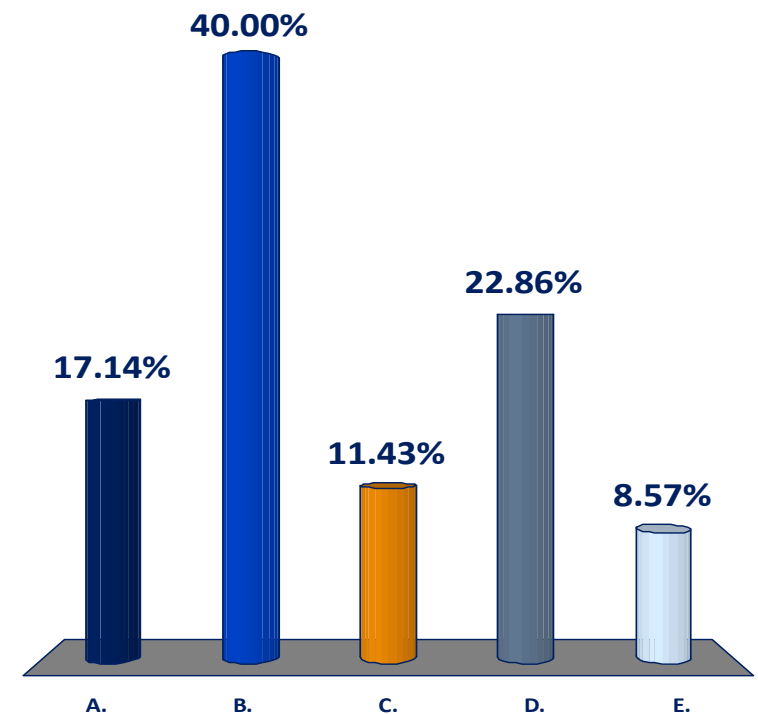
Rivaroxaban/Apixaban

- Temps prothrombine
- Allongement proportionnel à la concentration sérique
- Variation +++ selon réactifs
- Ratio INR ne corrige pas cette variation
- Car calibré pour warfarine
- Calibration spécifique pour rivaroxaban sera nécessaire

Question 4

Une patiente est ss rivaroxaban. Elle se présente pour une rectorragie massive. Si elle est stable hémodynamiquement, quelle est la première mesure à prendre? Et ce, même avant la réception des laboratoires.

- A. Organiser une hémodialyse urgente.
- B. Débuter une hydratation IV rapidement.
- C. Administrer 2 unités de plasma.
- D. Administrer du Bériplex®.
- E. Administrer du FEIBA®.



Saignement majeur

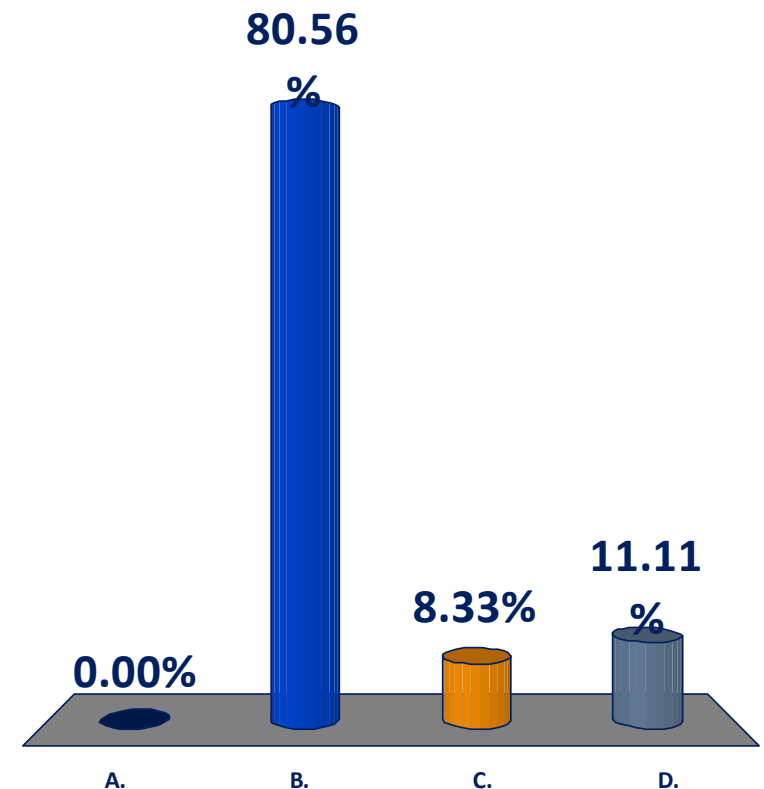
Traitement de support

- Maintenir une bonne diurèse - hydratation
- Mesures locales
 - Compression mécanique / Embolisation / Endoscopie, chirurgie
- Support transfusionnel
 - Culots
 - Envisager plaquettes **si** anti-plaquettaires/ thrombopénie
 - Plaquettes < 50
 - Plaquettes < 100 si site critique
 - Envisager plasma ou cryoprécipités **si** coagulopathie
- Charbon activé
 - Si comprimé pris moins de 2 heures avant (selon modèle)
- Hémodialyse / Hémofiltration filtre au charbon
 - Dabigatran seulement
 - Diminution 68% des taux après 4 heures

Question 5

Concernant les antidotes pour renverser l'effet des AODs, lequel de ces énoncés est VRAI?

- A. L'antidote disponible est universel ie il permet de renverser l'effet de tous les AODS.
- B. L'antidote disponible renverse les saignements chez les patients sous dabigatran (Pradaxa®) seulement.
- C. Il y a plusieurs antidotes disponibles et chacun renverse spécifiquement un AOD.
- D. L'effet sur la coagulation parait au niveau des tests de laboratoire environ 2 heures après l'administration.



Antidote dabigatran

- Disponible
- Fragment d'anticorps murin
- aDabFab : idarucizumab (Praxbind®)
- Affinité pour dabigatran 250X plus forte que thrombine
- Ne se lie pas aux substrats de la thrombine
 - Pas d'activité dans la cascade de coagulation
- Doit être gardé frigo
- Dose 5 g soit 100 ml en 2 perfusions de 2,5 g
 - Administrer IV consécutivement chaque vial de 50 ml en 5 minutes chacun

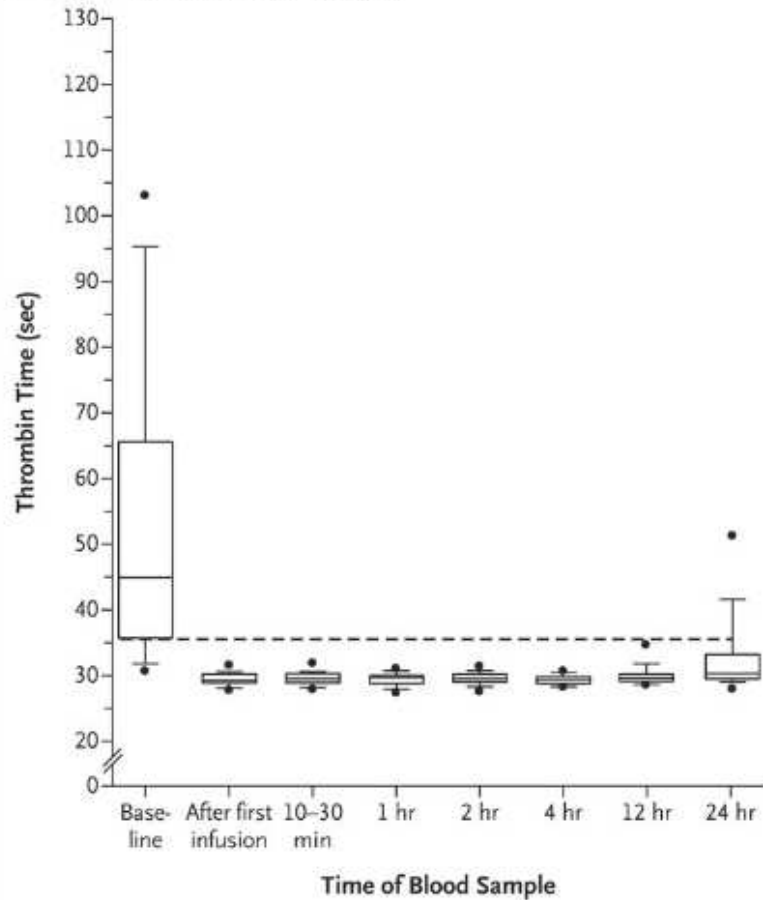
Idarucizumab (Praxbind®)

Étude REVERSE-AD

- 503 patients
 - Population sous dabigatran pour FA surtout
 - Groupe A: 301 patients avec saignement sévère
 - Intra-cranien, Gi et post-trauma
 - Temps médian pour arrêt saignement = 2.5 heures
 - Groupe B: 202 patients nécessitant chx urgente
 - Fractures, cholecystite, appendicite, installation KT
 - Chirurgie après 1.6 heure et hémostase jugée normale chez 93% patients
 - Réactions indésirables les plus fréquentes
 - Céphalée (5%)
 - HypoK
 - Délirium
 - Complications thrombotiques = 7 %

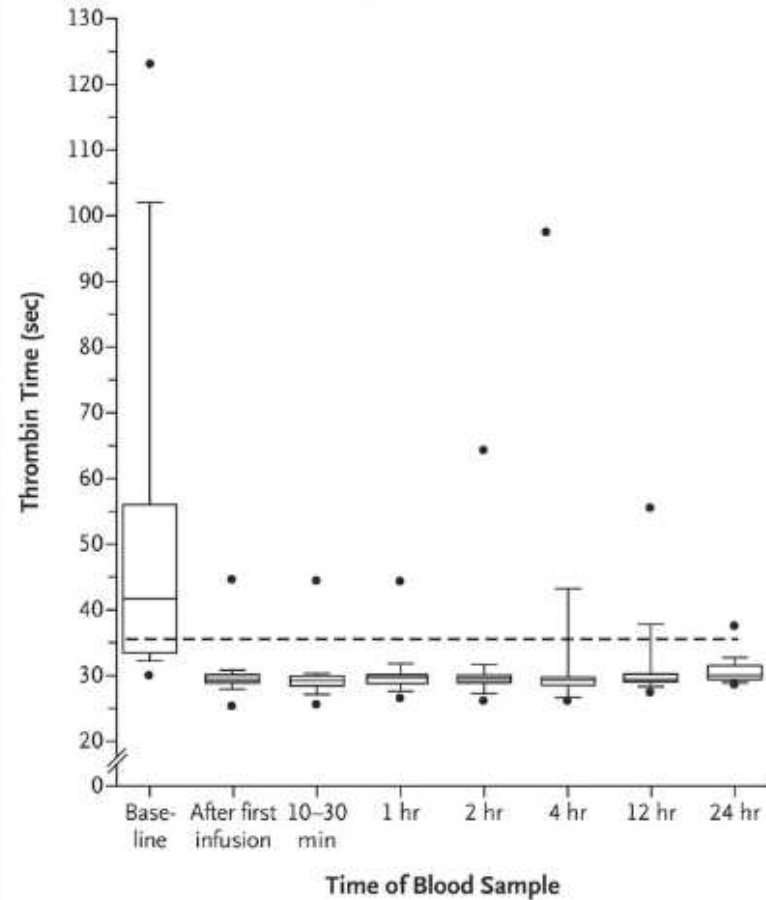
Idarucizumab

A Dilute Thrombin Time in Group A



Données pour 40/51 patients
A 4 heures: 98% TTd normal

B Dilute Thrombin Time in Group B



Données pour 28/39 patients
A 4 heures: 93% TTd normal

Pollack, NEJM

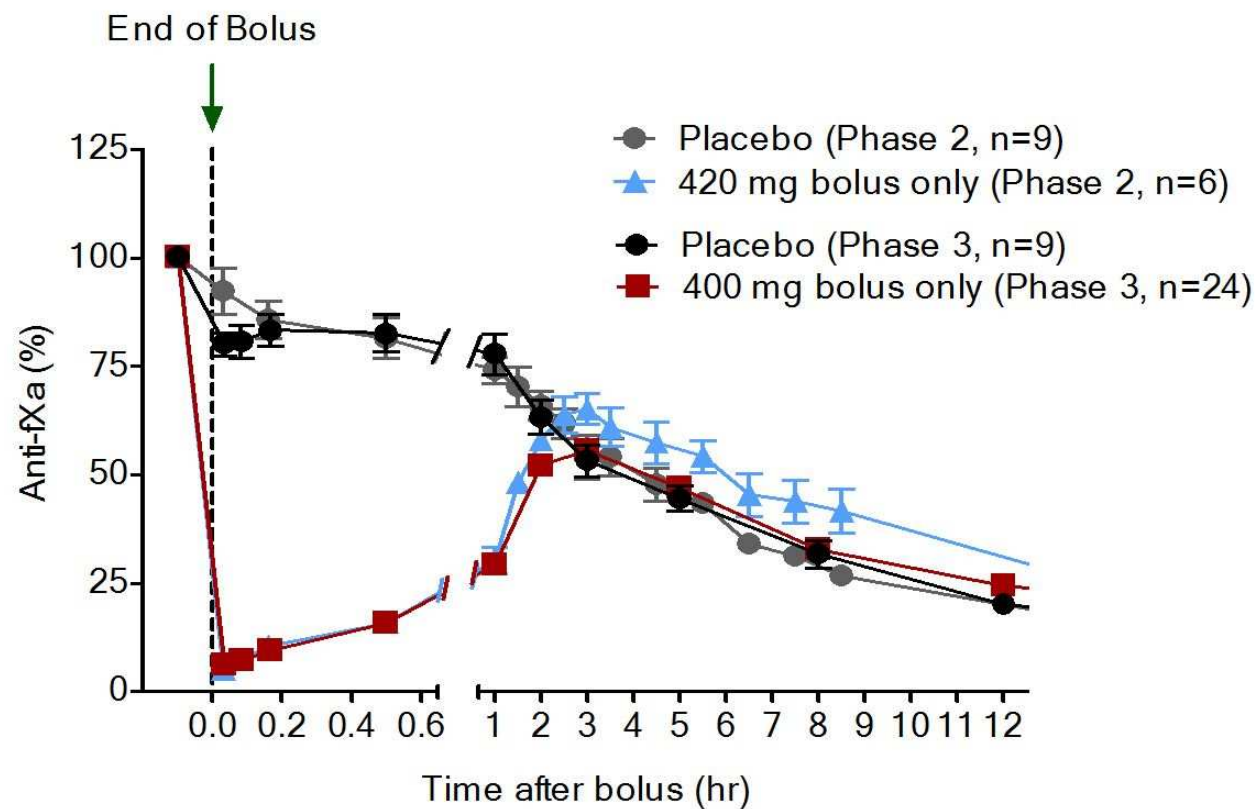
Antidote rivaroxaban/apixaban

- Facteur Xa recombinant modifié
 - Andexanet alpha
- Haute affinité pour tous les anti-Xa
- Pas d'action catalytique dans la cascade de coagulation
- Pas encore disponible
- Phase 3 en cours

Andexanet alfa

- Étude phase 3 ; analyse préliminaire
 - 67 patients avec saignement aigu (47 analysés)
 - Sous apixaban et rivaroxaban
 - Reçu bolus suivi de perfusion de 2 heures
 - Tout de suite après fin du bolus
 - Neutralisation de l'activité anti-Xa : médiane de 90%
 - Douze heures post-infusion
 - Hémostase jugée excellente ou bonne chez 79% des patients
 - Complications thrombotiques 18%

Andexanet alfa



Concentrés de facteur

- 3 options potentielles
 - Concentré de facteur II, VII, IX et X non activés (PCC)
 - Beriplex ®
 - Facteurs non activés
 - Seul disponible partout... dose 50 U/kg (dose max 5000 U)
 - Concentré de facteur II, VII, IX et X activés (aPCC)
 - Feiba ®
 - Utilisé pour les hémophiles avec inhibiteurs
 - Contient un peu de IIa et Xa
 - Facteur VIIa recombinant (Niasase RT ®)
 - Utilise la surface plaquettaire pour activer la coagulation...via le facteur X...génération de thrombine ++
 - Utilisé pour les hémophiles avec inhibiteurs
 - Hautement prothrombotique

Saignement menaçant la vie

Rivaroxaban/ Apixaban

- PAS antidote disponible
 - Recommandation de plusieurs sociétés « savantes »
 - Complexe prothrombinique (PCC)
 - Bériplex®
 - Concentré de facteur II, VII, IX et X
 - Facteurs non activés
 - Seul disponible partout... dose 50 U/kg (dose max 5000 U)
 - Il n'y a aucune étude clinique confirmant l'efficacité des concentrés de facteurs lors de saignements
 - Risque de thrombose significatif
 - À peser dans la balance

Antidotes AODs

Antidote	Cible	Structure	Particularités	Voie adm
Idarucizumab Praxbind®	Anti-IIa oral	Fragment d'anticorps monoclonal	Affinité du dabigatran 350X plus forte que pour thrombine	IV
Andexanet alfa	Anti-Xa oraux HBPM Fondaparinux	Facteur Xa recombinant modifié	Haute affinité pour les anti-Xa Catalytiquement inactive	IV
Ciraparantag Aripazine®	Anti-IIa et Xa HNF-HBPM Fondaparinux	Petite molécule synthétique	Liaisons non-covalentes et interactions charge-charge	IV

Lectures utiles

- Thrombose Canada
 - <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
- Guide NACO
 - Nouvelle version juin 2017 (document et application)
 - http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/guide_aod_anticoagulants_oraux_directs_ou_naco_juin2017.pdf