

TRAITEMENTS PAR ANTICOAGULANTS : QUELLE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ? QUELS ANTIDOTES ?

Pr Virginie SIGURET
Service d'Hématologie biologique – Hôpital Lariboisière
(AP-HP) Paris

INSERM UMR-S-1140, Faculté de Pharmacie de Paris
Université Paris Descartes

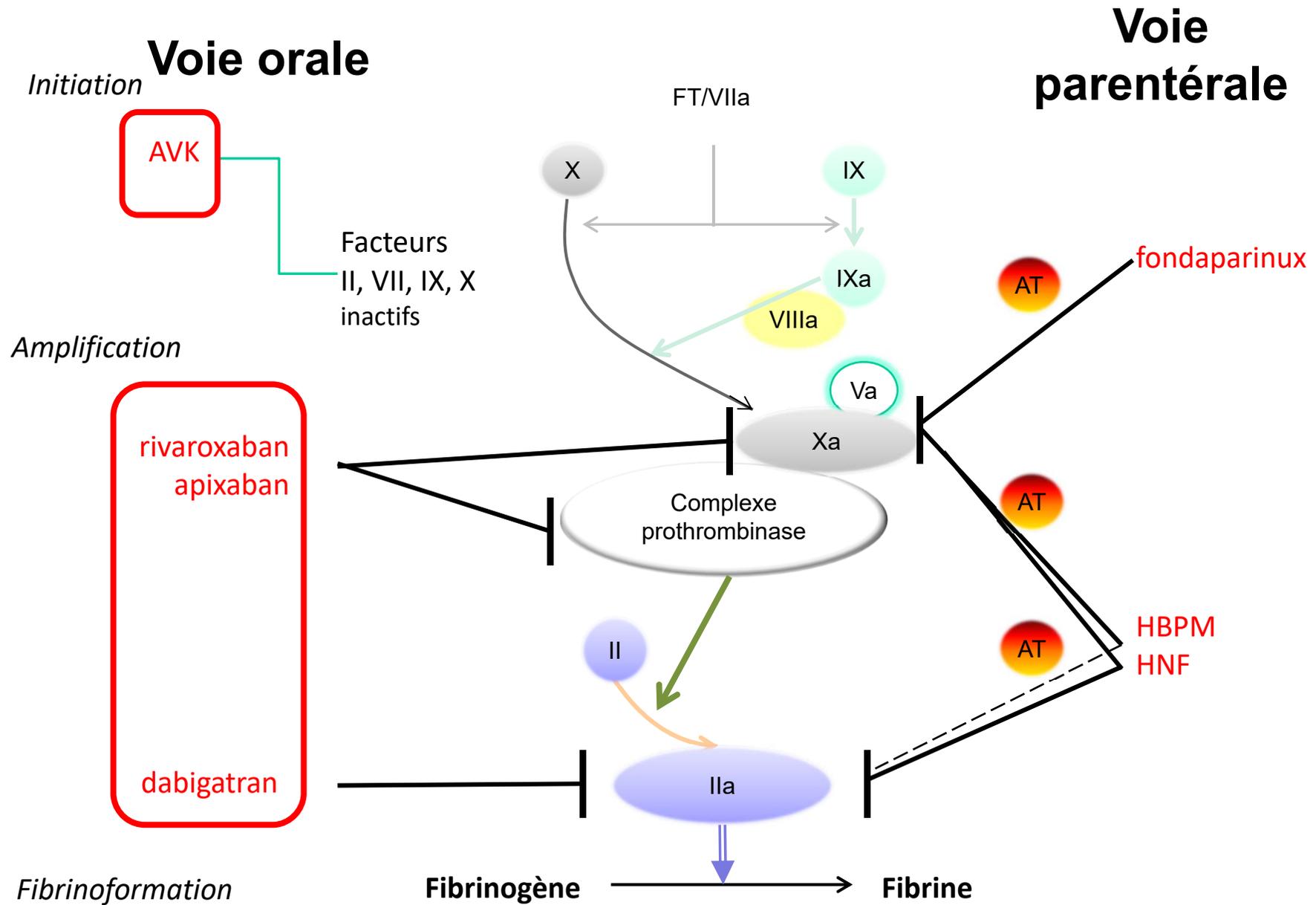
JPIP

25 novembre 2016

SUIVI BIOLOGIQUE POUR UNE OPTIMISATION DU TRAITEMENT

- Médicament à marge thérapeutique étroite
- Grande variabilité inter- / intra-individuelle de la réponse
- Test spécifique, robuste, automatisable, aisément disponible
- Zones thérapeutiques définies pour l'indication (essais cliniques) :
 - seuils validés d'inefficacité
 - seuils validés de toxicité : risque hémorragique accru
- Patients : tous ? patients à risque ?
- Quelles adaptations posologiques proposer ?
Validation par essais ?

ANTICOAGULANTS EN 2016



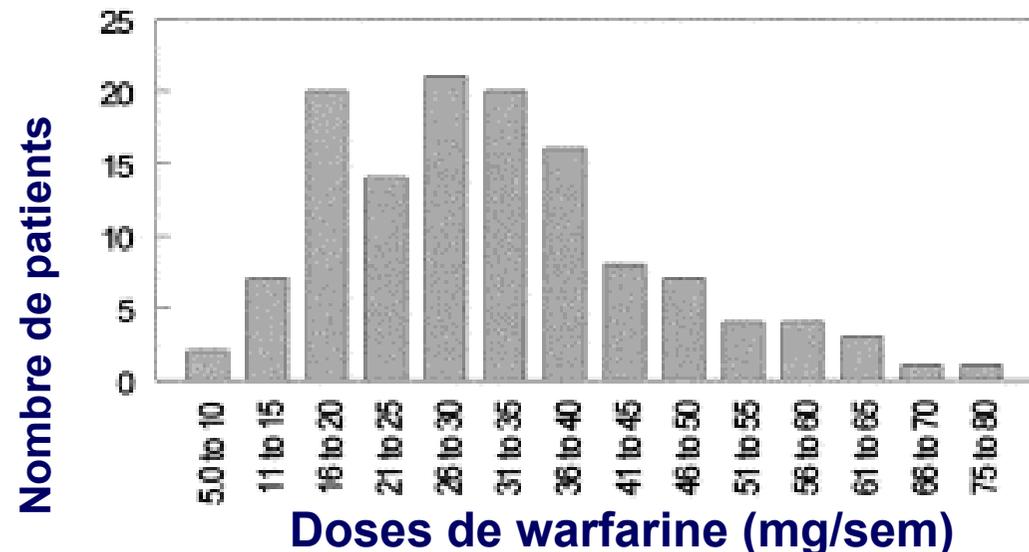
LES AVK : POURQUOI TANT DE HAINE ?

ANTICOAGULANTS ACTIFS PAR VOIE ORALE

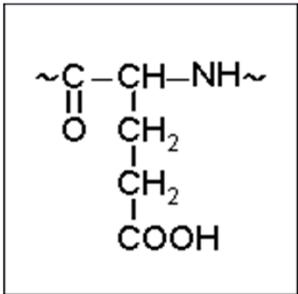
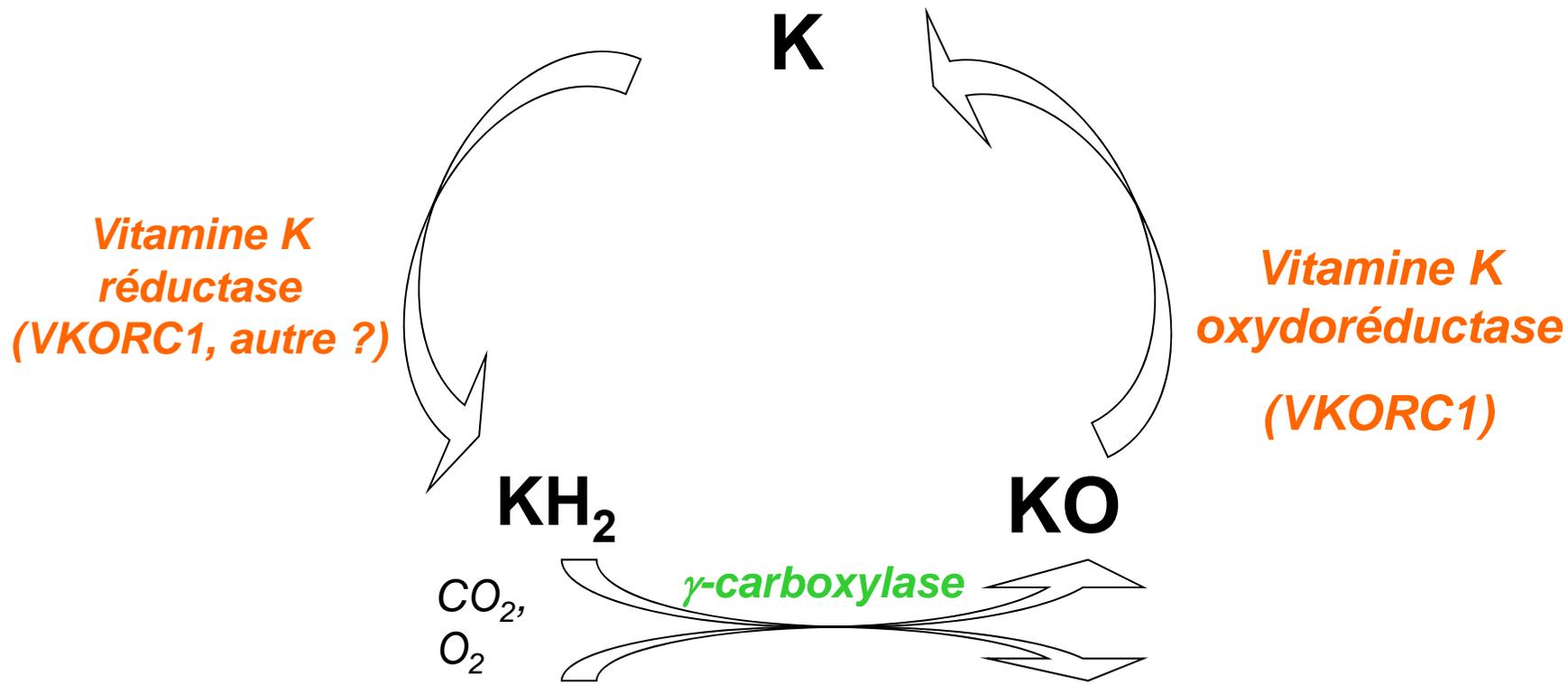
UTILISÉS DEPUIS 1941...

- Variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement
- Marge thérapeutique étroite
- Interactions médicamenteuses +++

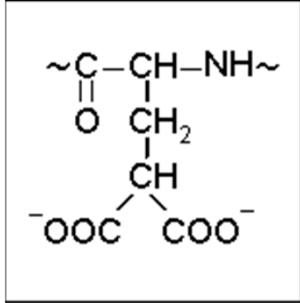
➔ INR



CYCLE DE LA VITAMINE K

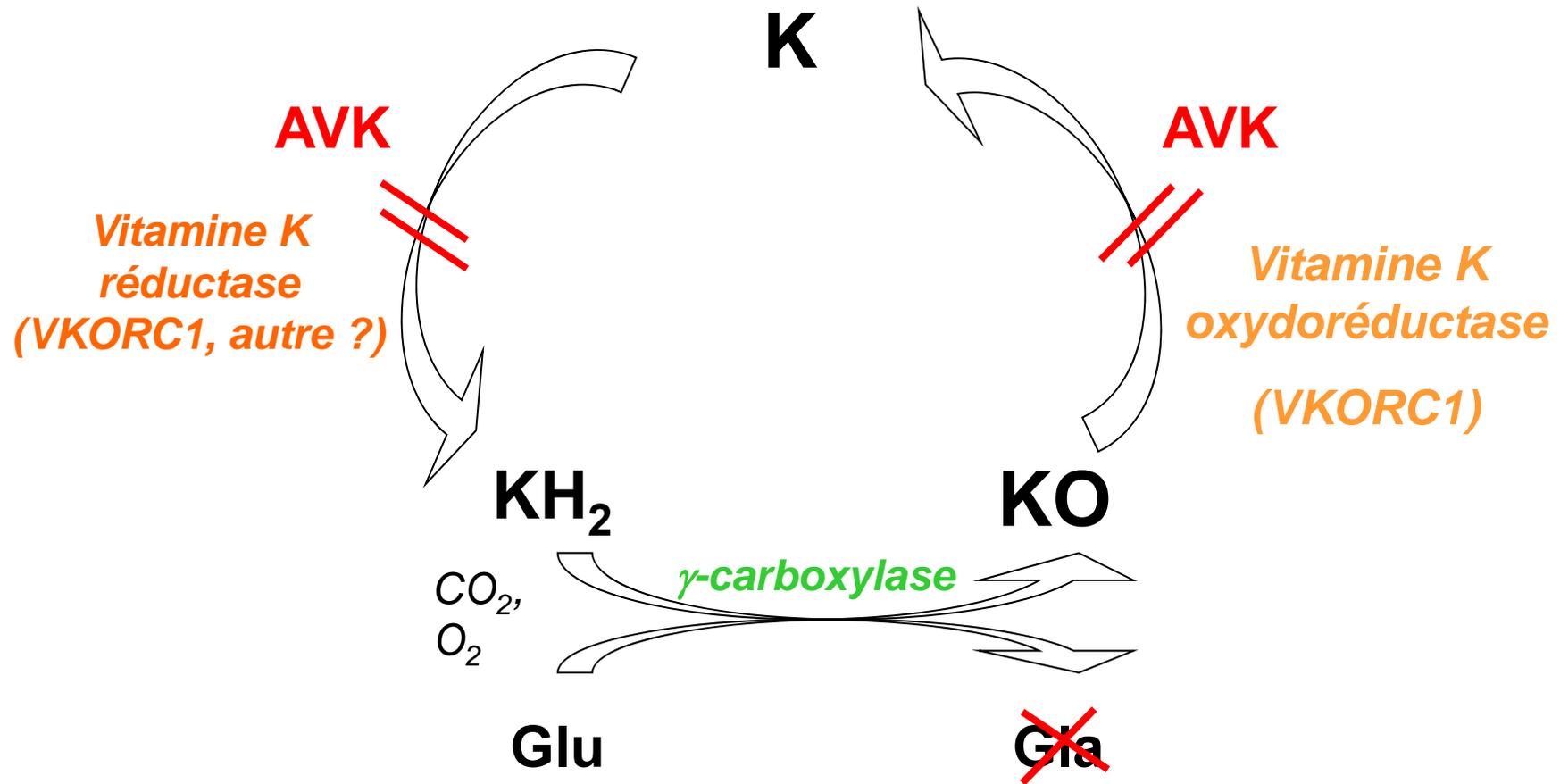


Glu
FII, VII, IX, X
non fonctionnels



Gla
FII, VII, IX, X
fonctionnels

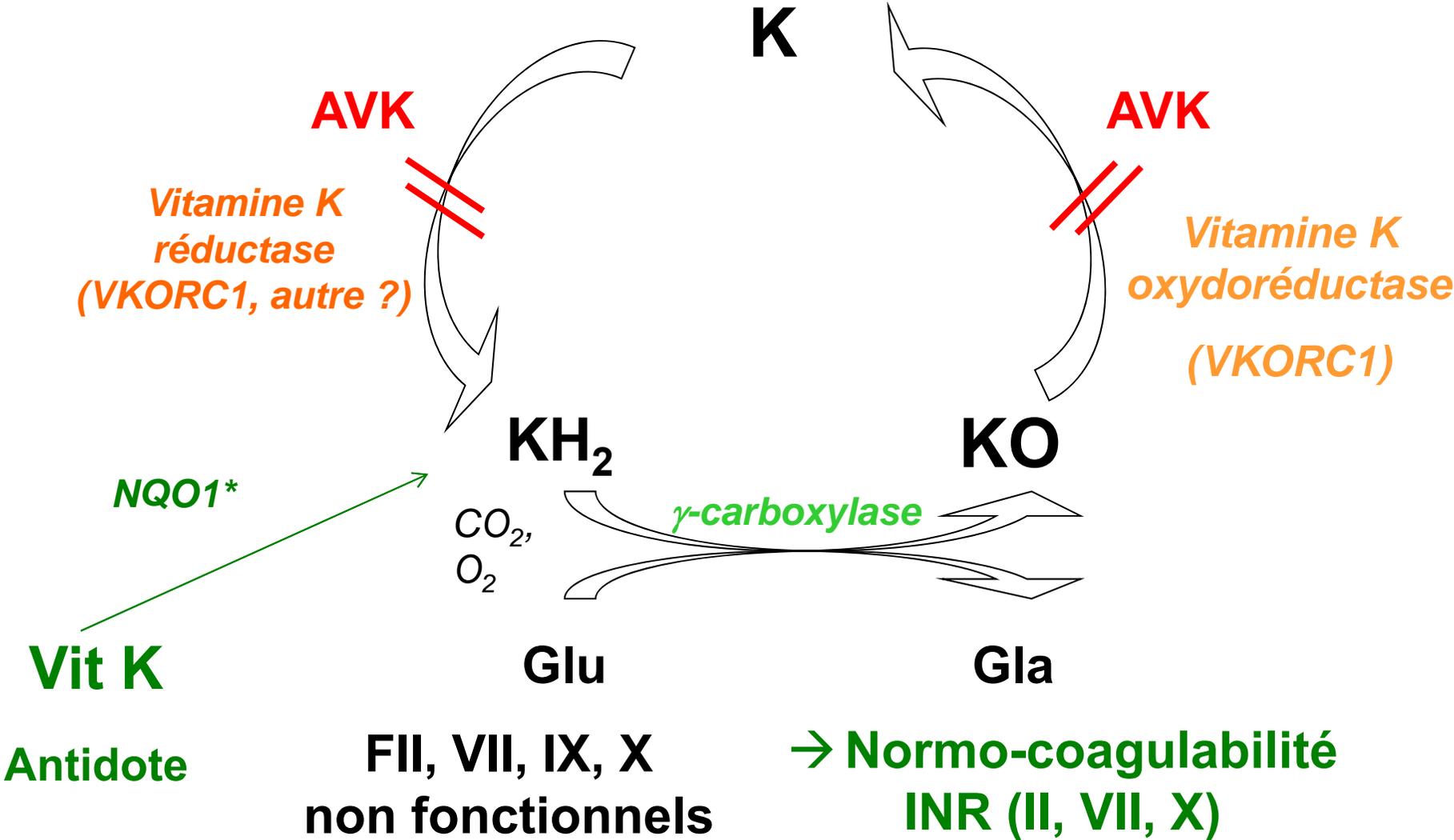
CYCLE DE LA VITAMINE K ET AVK



**FII, VII, IX, X
non fonctionnels**

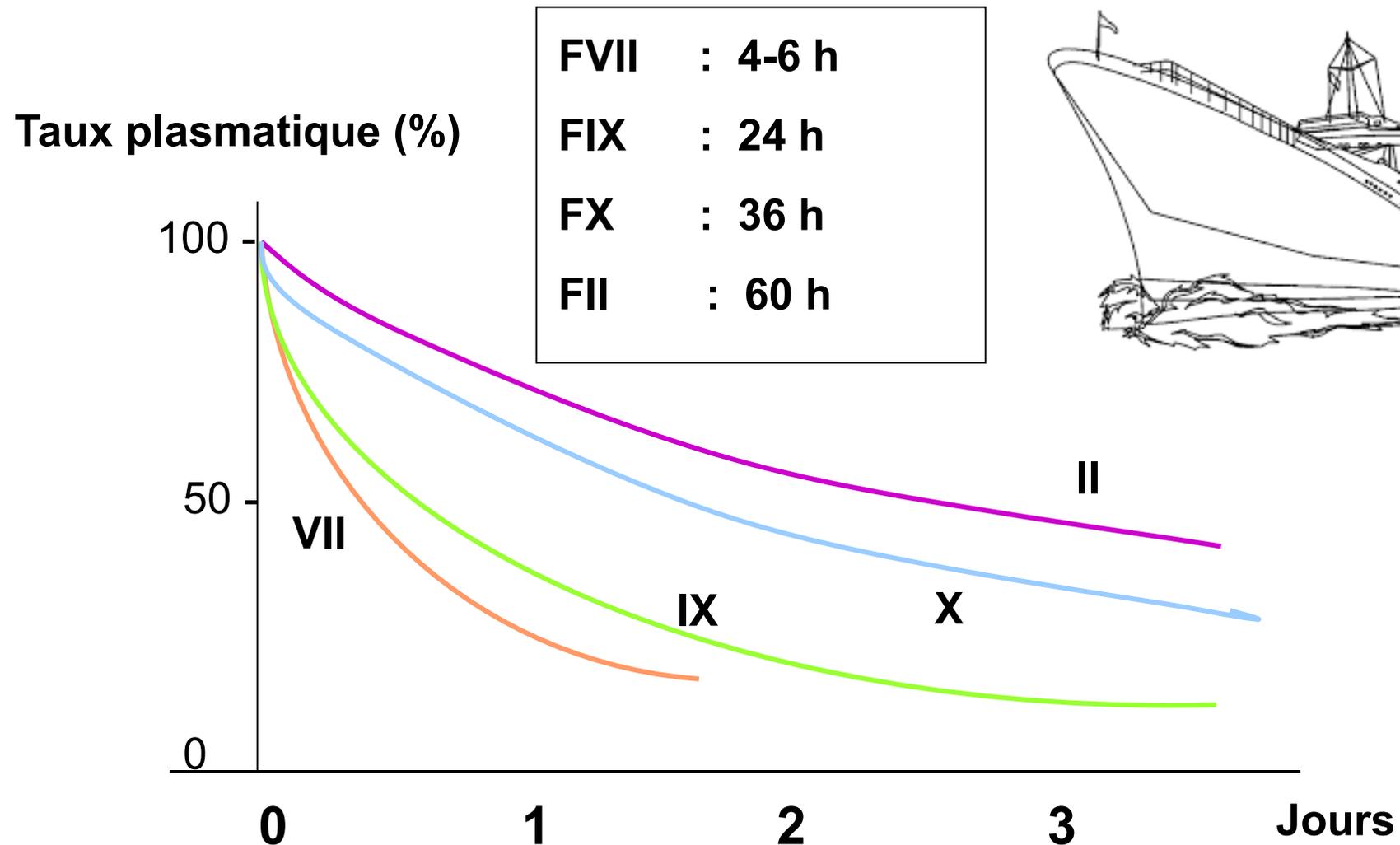
→ Hypocoagulabilité

CYCLE DE LA VITAMINE K ET ANTIDOTE



NQO1 : NADP quinone oxydo-réductase*

CONDUIRE UN TRAITEMENT PAR AVK : LATENCE DE L'EFFET



- Atteinte de l'équilibre → 6 jours minimum
- Dose initiale : adaptée au patient
- Saut d'une prise : pas de retour immédiat à une normo-coagulabilité

CONTRÔLE BIOLOGIQUE DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT : L'INR

« *International Normalized Ratio* »

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Temps de Quick Malade}}{\text{Temps de Quick Témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI = index de sensibilité international du réactif (thromboplastine)

Temps de Quick

Facteurs vitamine K dépendants

FVII

FVII

FX

FX

FV

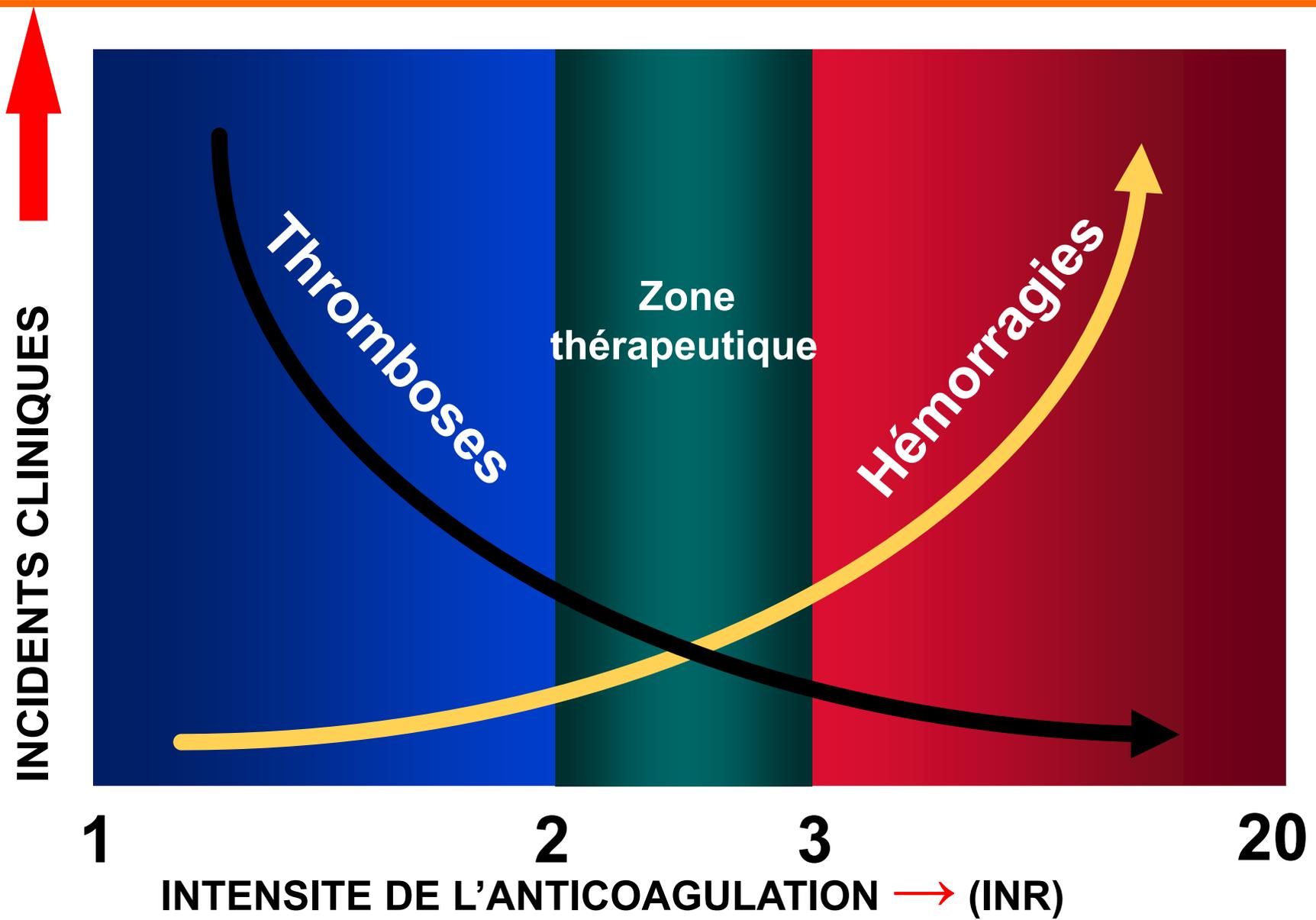
FIX

FII

FII

Fibrinogène

ZONE THERAPEUTIQUE



MANIEMENT DES AVK / GRANDES LIGNES

* Fréquence INR :

- tous les 2 à 3 j jusqu' à équilibre
- espacer 1x/sem → 1x/15j → mini 1x/mois
- reprendre haute fréquence dès que :
 - pathologie intercurrente
 - toute modification de traitement



Carte à découper et à insérer dans votre portefeuille

Ce carnet a été réalisé sous la coordination de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps).

Cette opération de prévention est réalisée en partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques

Bristol-Myers-Squibb
3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél : 08 10 41 05 00 (N° Azur)

Novartis Pharma SAS
2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00

Procter & Gamble Pharmaceuticals France
163-165, quai Aulagnier, 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 0 820 20 06 36

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Fédération Française de Cardiologie

Caspharm
Éducation et Prévention pour la Santé

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

Carnet d'information et de suivi du traitement

INR : LE MARQUEUR PHENOTYPIQUE IDEAL

Facteurs non génétiques

Age, IMC

Alimentation

Comorbidités

Médicaments associés



Facteurs génétiques

Cycle de la vitamine K

VKORC1 (-1639 G>A)
CYP4F2 (p.V433M)



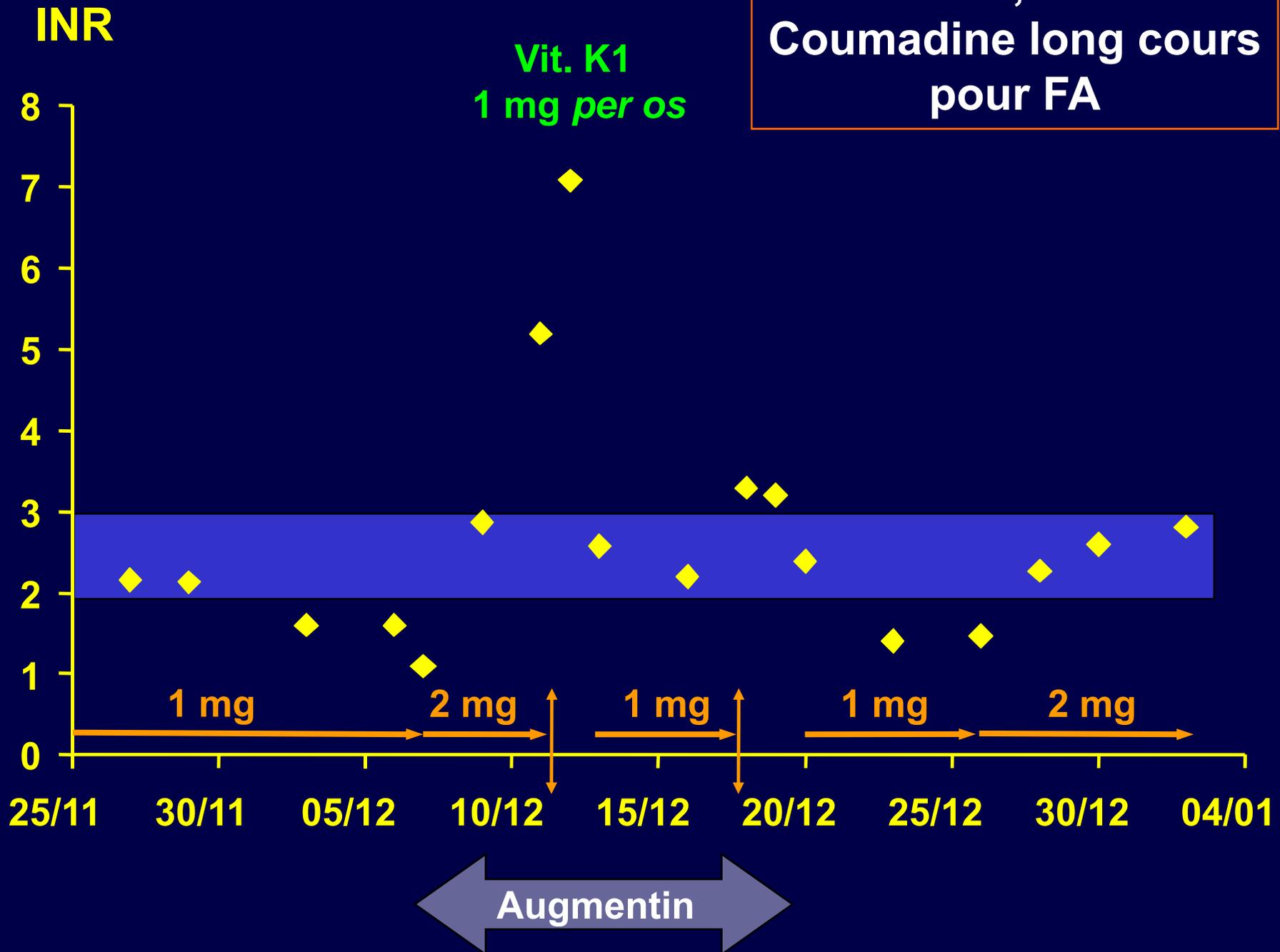
Réponse aux AVK : **INR**



Métabolisme / Transport

CYP2C9 (*2 et*3)
ABCB1

Mme D., 88 ans
Coumadine long cours
pour FA



GESTION DES SURDOSAGES ASYMPTOMATIQUES

HAS 2008 www.has-sante.fr

INR < 4,0

réduire doses ultérieures

INR entre 4,0 et 5,9

sauter prise(s)

INR quotidien => INR zone cible

réduire doses ultérieures

INR entre 6,0 et 9,9

interrompre + vitK 1-2 mg *per os*

INR quotidien => INR zone cible

± renouvellement vitK

réduire doses ultérieures

INR ≥ 10

interrompre + vitK 5 mg *per os*

INR quotidien => INR zone cible

± renouvellement vitK

réduire doses ultérieures

GESTION DES HEMORRAGIES GRAVES SOUS AVK

(OBJECTIF : INR < 1,5)

HAS 2008

www.has-sante.fr

→ Indépendante de l'INR cible et de l'INR au moment d'hémorragie

Arrêt des AVK et mesure
de l'INR en urgence

Si INR disponible :
administration de CCP* à dose
adaptée à l'INR, selon le RCP

Si INR non disponible :
administration de CCP* 25 U/kg
(soit 1 ml/kg)

+ Vitamine K 10 mg (1 ampoule adulte ; privilégier la voie orale)

Contrôle de l'INR à 30 min

Si INR > 1,5 : nouvelle dose de CCP selon le RCP
Contrôle INR à 6 - 8 h

Voie orale

Voie parentérale

Initiation

FT/VIIa

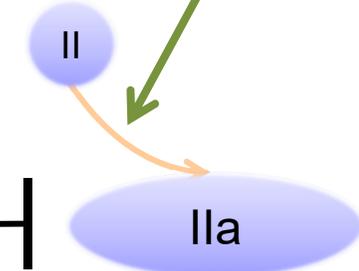
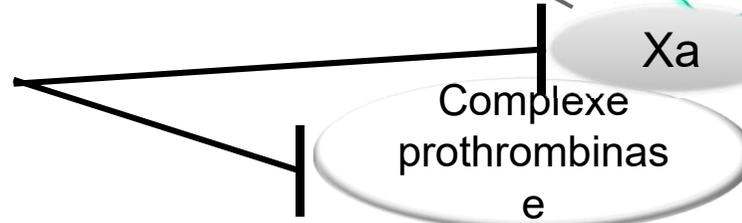
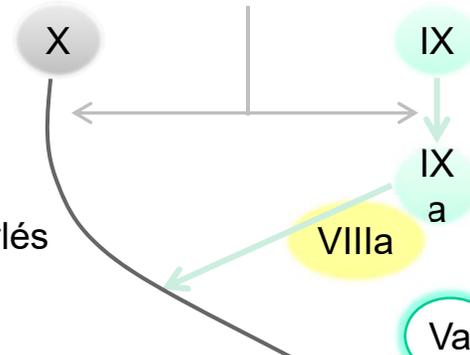
AVK

Facteurs II, VII, IX, X
hypo-g-carboxylés

Amplification

rivaroxaban
apixaban
edoxaban
betrixaban

dabigatran



Fibrinoformation

Fibrinogène

Fibrine

AT fondaparinux

AT danaparoïde

AT HBPM
HNF

MESURE DE L'ACTIVITÉ ANTICOAGULANTE DES AOD DANS QUELLES SITUATIONS ?

- **Chirurgie urgente / acte invasif urgent**
- **Saignement**
 - Surdosage ? Niveau du surdosage ?
- **Utilisation d'antidote**

CAS CLINIQUE

Femme de 96 ans

Admise aux Urgences pour ecchymoses étendues

- **ATCD : FA - porteuse d'un pace-maker**
- **Bilan d'hémostase à l'entrée : pas de traitement mentionné**
 - **TP 19%**
 - **TCA 80 sec/30 sec, TCA ratio 3,10**
 - **Fibrinogène : 3,3 g/L**

→ **test ajouté : TT : > 900 sec**

→ **Le cardiologue a remplacé 2 mois auparavant les AVK par du Pradaxa[®] 110 mg x 2 / 24h**

**A noter : activité anti-IIa dabigatran : 526 ng/mL
(dernière prise la veille au soir)
clairance de la créatinine : 32 mL/min**

UTILITE DES TESTS D'HEMOSTASE DANS DES SITUATIONS PARTICULIERES

	Avantages	Inconvénients
Tests globaux		
TP, TCA, temps de thrombine	Disponibles dans tous les laboratoires Réalisation facile	Non spécifiques Sensibilité variable
Tests spécifiques		
Anti-IIa (dabigatran) Anti-Xa (rivaroxaban, apixaban)	Mesure précise et fiable de l'activité anticoagulante	Non disponibles dans tous les laboratoires

- **Heure de prélèvement / heure d'administration**
- **Limites : valeurs de référence pour chaque molécule et chaque indication**

Hillarp A, 2010 ; Lindhal T, 2011 ; Mani H, 2012 ; Halbmayer WM, 2013 ; Douxfils J, 2012, 2013, Ageno W, JTH 2013, Baglin T, JTH 2013

COMMENT INTERPRETER ?

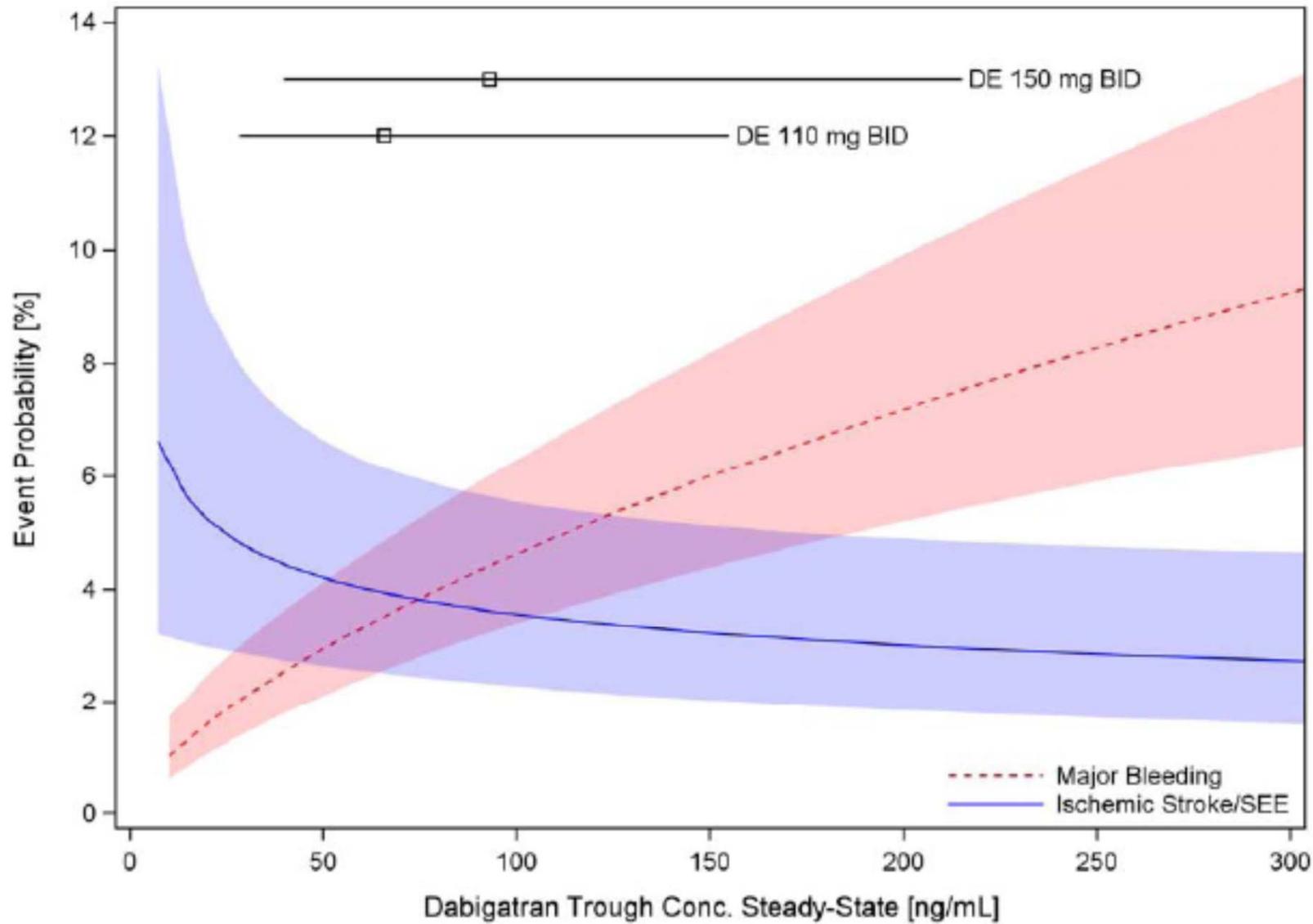
Belleville T, *Encycl Med Chir Biologie médicale*, 2016 (sous presse)

Concentration plasmatique (ng/mL)			
	Dabigatran etexilate PRADAXA®	rivaroxaban XARELTO®	apixaban ELIQUIS®
Thromboprophylaxie après athroplastie			
Cmax	70,8 (35,2 - 162,0) Moyenne (25 ^{ème} - 75 ^{ème} percentile)	101 (7 - 273) Moyenne (10 ^{ème} - 90 ^{ème} percentile)	77 (41-146) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Cmin	22,0 (13,0 - 35,7) Moyenne (25 ^{ème} - 75 ^{ème} percentile) Seuil de surdosage > 67	14 (4 - 51) Moyenne (min - max dans l'intervalle de prise)	51 (23 - 109) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Prévention des AVC dans les fibrillations auriculaires non valvulaires			
Cmax	175 (117 - 275) Moyenne (25 ^{ème} - 75 ^{ème} percentile)	249 (184- 343) Moyenne (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)	5 mg 2×/j : 171 (91 - 321) 2,5 mg 2×/j : 123 (69 - 221) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Cmin	91 (61 - 143) Moyenne (25 ^{ème} - 75 ^{ème} percentile) Seuil de surdosage > 200	44,0 (12 - 137) Moyenne (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)	5 mg 2×/j : 103 (41 - 230) 2,5 mg 2×/j : 79 (34- 162) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire			
Cmax	Pas de données	215 (22 - 535) Moyenne (10 ^{ème} - 90 ^{ème} percentile)	10 mg 2×/j : 251 (111 - 572) 5 mg 2×/j : 132 (59 - 302) 2,5 mg 2×/j : 67 (30 - 153) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Cmin	150 mg 2x/j : 59,7 (38,6-94,5) Moyenne (25 ^{ème} - 75 ^{ème} percentile)	32 (6 - 239) Moyenne (10 ^{ème} - 90 ^{ème} percentile)	10 mg 2×/j : 120 (41 - 335) 5 mg 2×/j : 63 (22 - 177) 2,5 mg 2×/j : 32 (11 - 90) Médiane (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile)
Prévention des évènements athéro-thrombotiques			
Cmax	Indication non approuvée	47 (13 - 123) Moyenne (10 ^{ème} - 90 ^{ème} percentile)	Indication non approuvée
Cmin		9,2 (4,4 - 18) Moyenne (10 ^{ème} - 90 ^{ème} percentile)	

Cmin : juste avant la prise suivante (concentration résiduelle) ; Cmax : concentration mesurée au Tmax (cf pour chaque AOD, Tableau 1)

→ Seuils de surdosage : mesure avant la prise suivante (en résiduel)

CONCENTRATIONS DE DABIGATRAN ET EVENEMENTS CLINIQUES



LES ANTIDOTES DES AOD

2008

1^{ère} AMM des AOD

2015

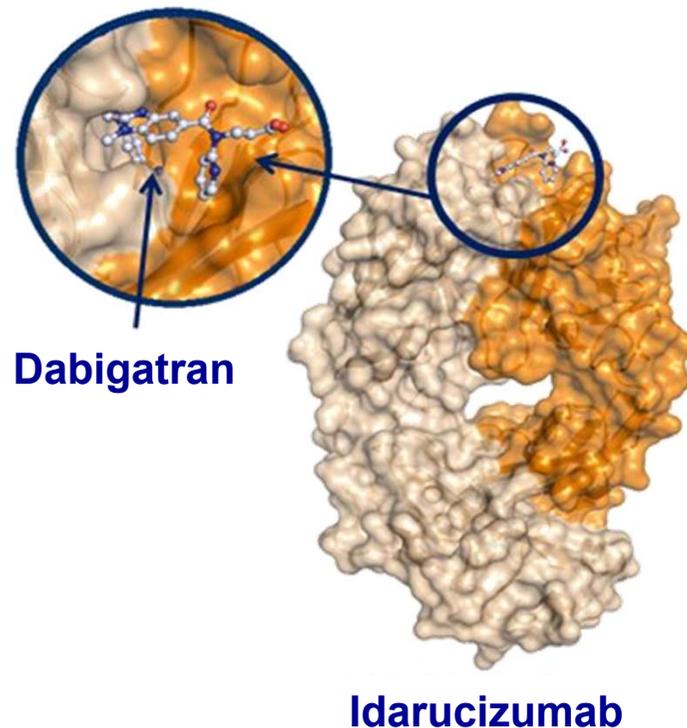
Ac anti-dabigatran : ATU **idarucizumab** Praxbind®
Chirurgie / geste invasif urgent non différable et à risque hémorragique
Saignement menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel

2016

AMM **idarucizumab** (PRAXBIND®)
Antidote des anti-Xa directs :
andexanet alfa : phase III
PER977 : phase I

ANTIDOTE DABIGATRAN : IDARUCIZUMAB (PRAXBIND®)

- Fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé, anti-dabigatran (aDabi-Fab, BI 655075)
- $t_{1/2}$ initiale = 45 min
- Affinité pour dabigatran : x 350 / affinité pour thrombine
- Fixation du dabigatran libre et lié à la thrombine

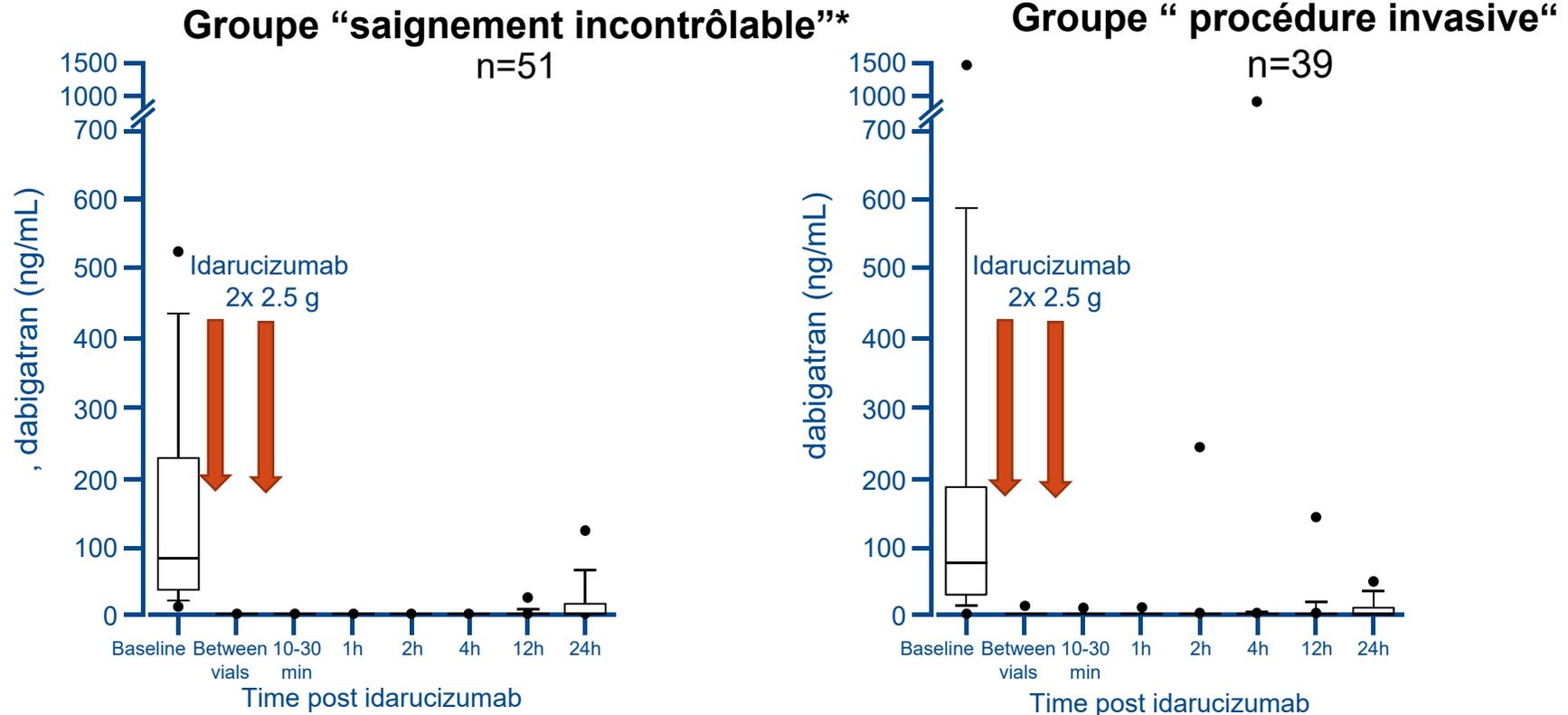


*Schiele F, Blood 2013
Glund S, Thromb heamost 2015*

IDARUCIZUMAB : ESSAI REVERSE AD

Pollack C, NEJM 2015

- Résultats intermédiaires : n=90, 5 g idarucizumab (2 X 2.5 g) IV

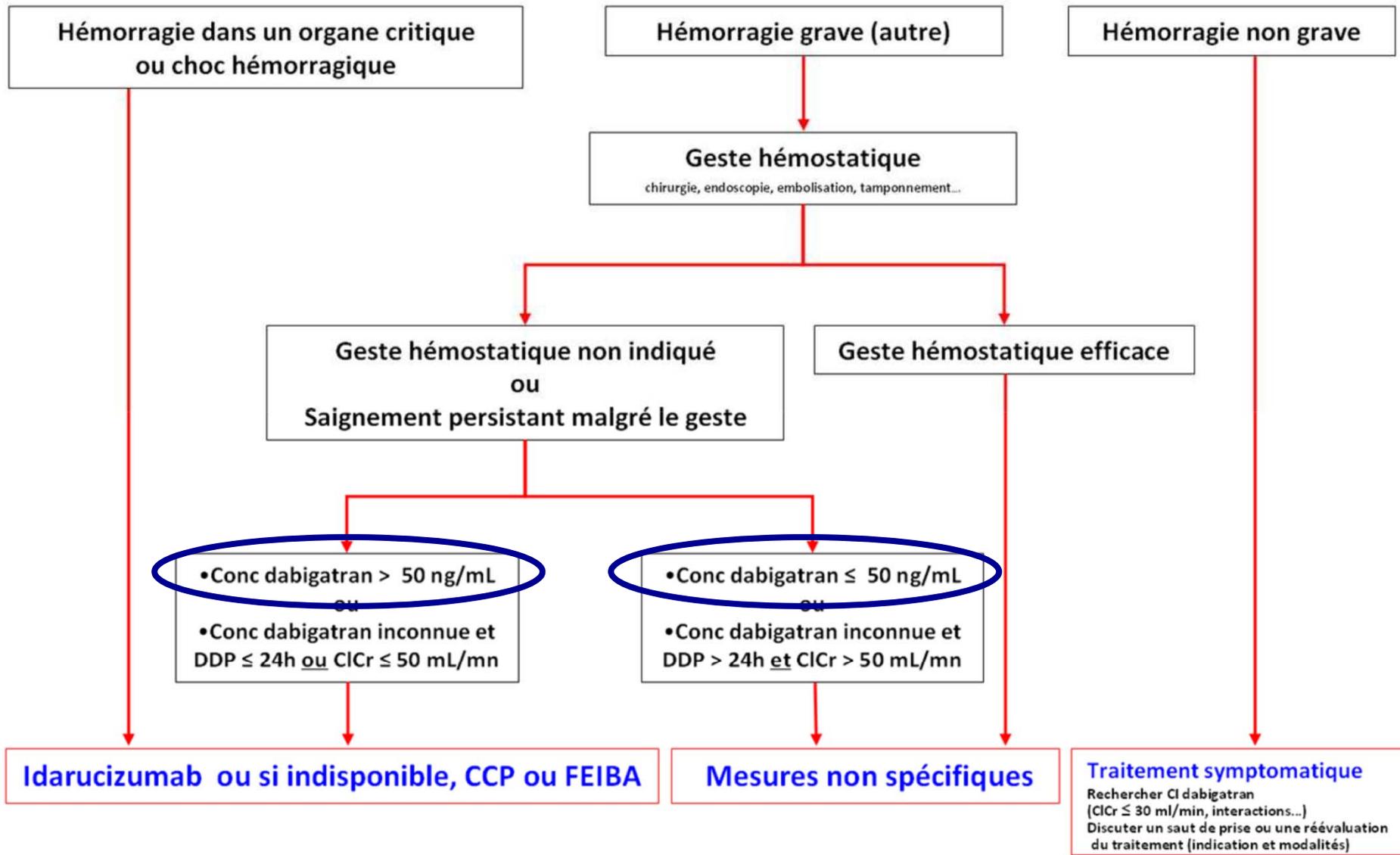


- Dabigatran < 20ng/ml chez 89/90 patients après le 1^{er} flacon

*Saignement incontrôlable : gastro-intestinal (35%), intra-crânien (39%), post-traumatique (18%)

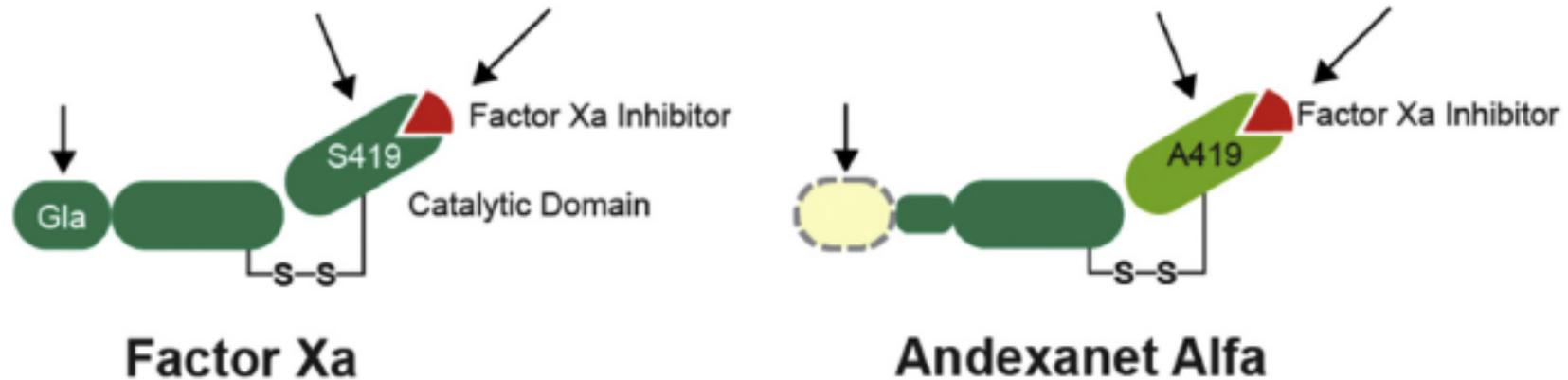
→ Décès : 9/51 dans groupe « saignement » - 9/39 dans groupe geste invasif

Hémorragie chez un patient traité par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CrCl: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

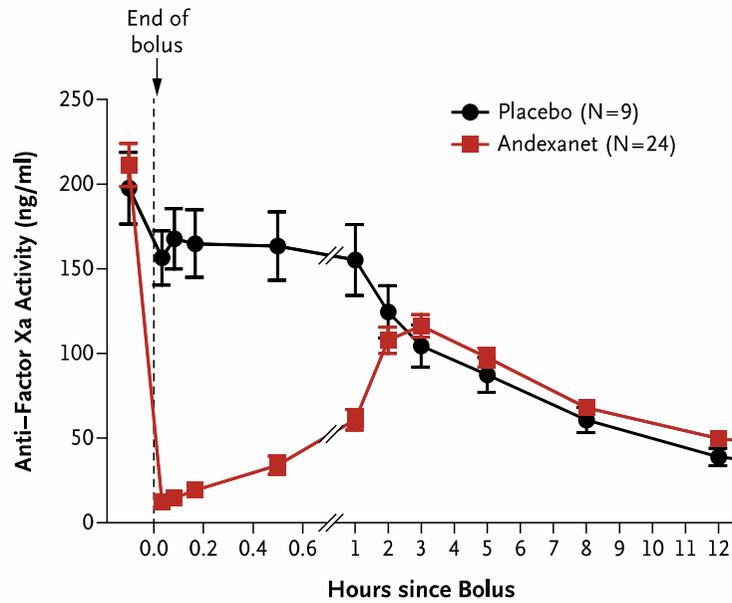
ANTIDOTE XABANS : ANDEXANET alfa



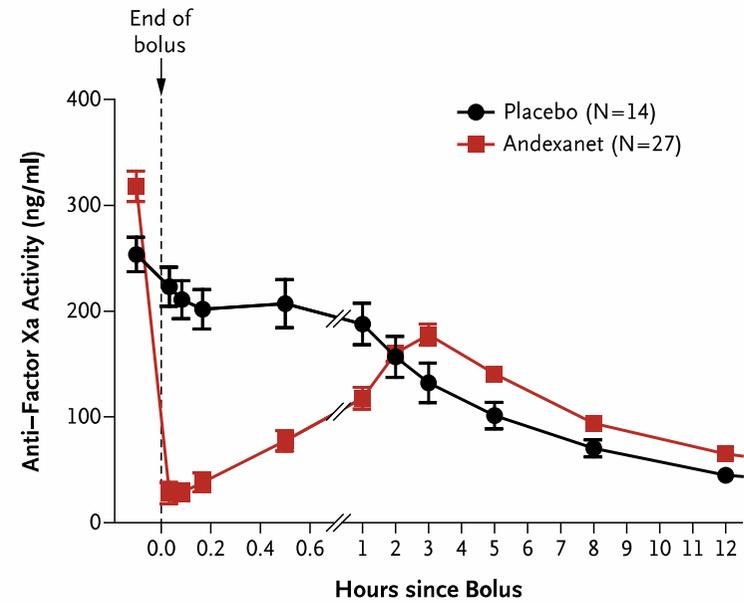
- PRT064445 (Portola)
- Facteur Xa recombinant muté :
 - dépourvu de Gla-domaine
 - Sans activité catalytique (mutation de la Ser du site catalytique)
- Capacité de liaison aux anti-Xa directs et indirects
- Etudes de phase 3 chez l'homme

*Lu G, Nature med 2013
Milling TJ, Am J Med 2016
Siegal DM, NEJM 2015
Connolly SJ, NEJM 2016*

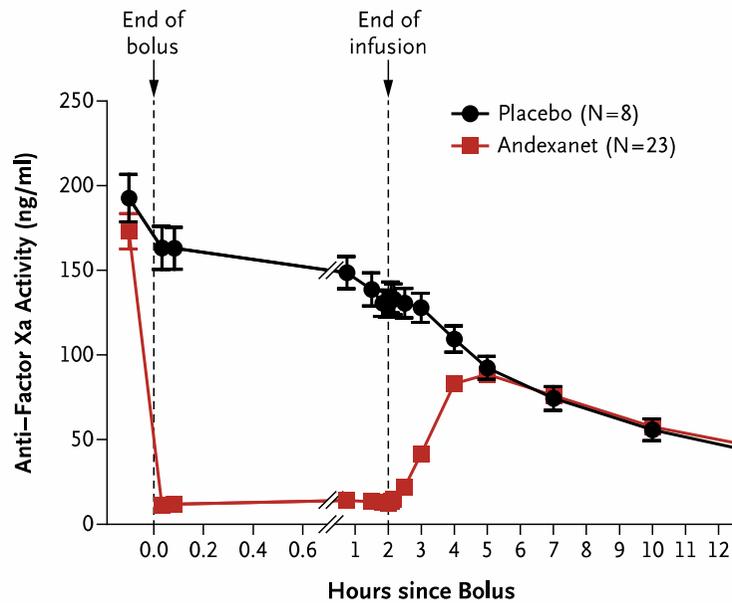
A Apixaban Study, Andexanet Bolus



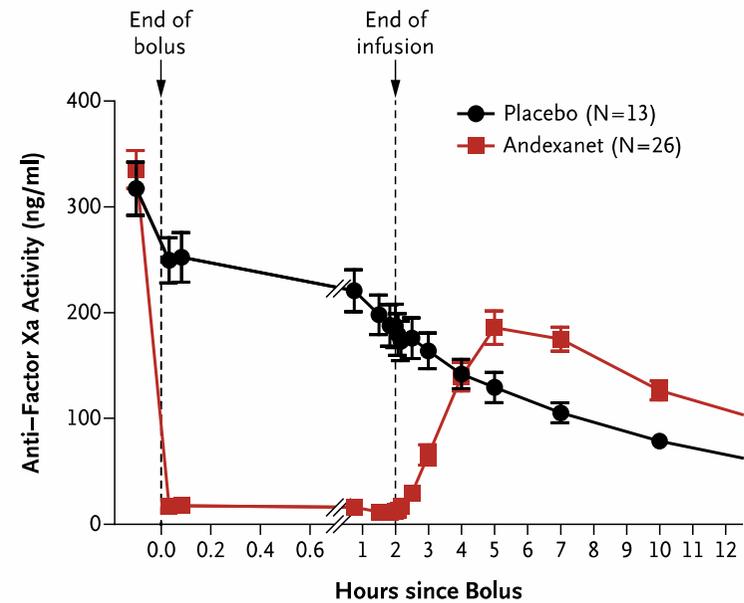
B Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus



C Apixaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



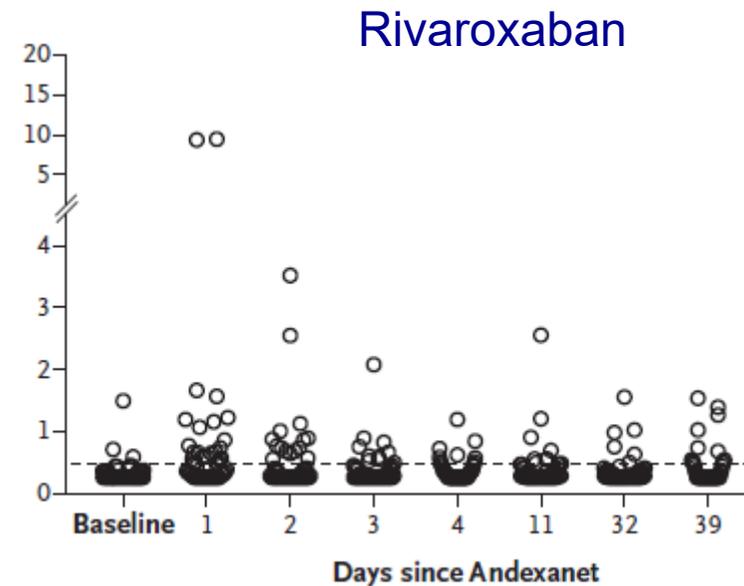
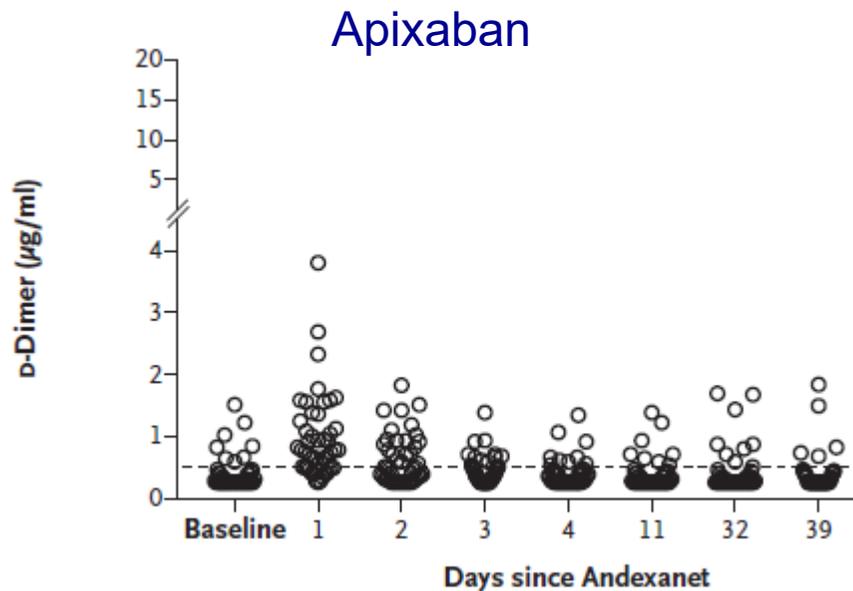
D Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



ANDEXANET : EFFET PROTHROMBOTIQUE ?

- Neutralisation du TFPI
- Liaison à l'AT → consommation
- Volontaires sains :

Siegal DM, NEJM 2015



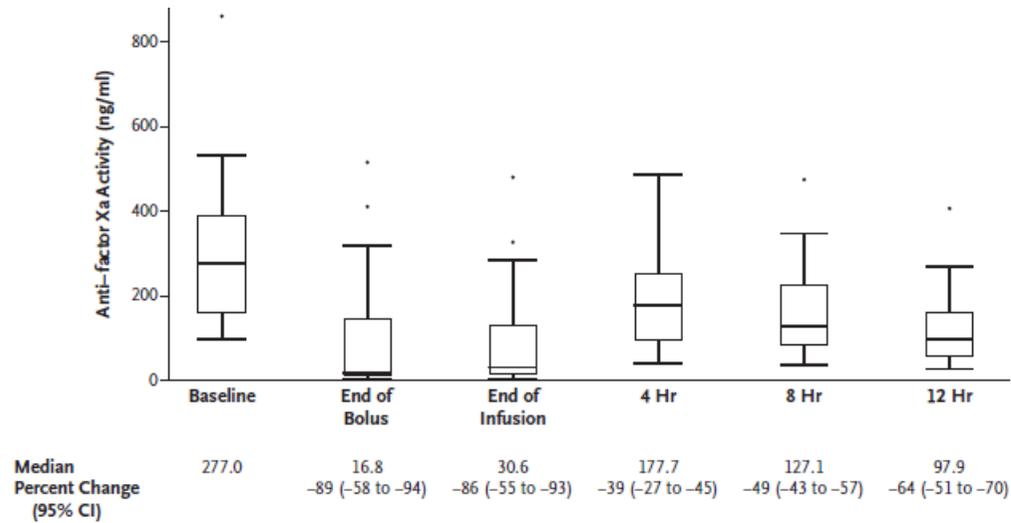
- FDA : compléments d'informations demandés

ANDEXANET : ANNEXA-4

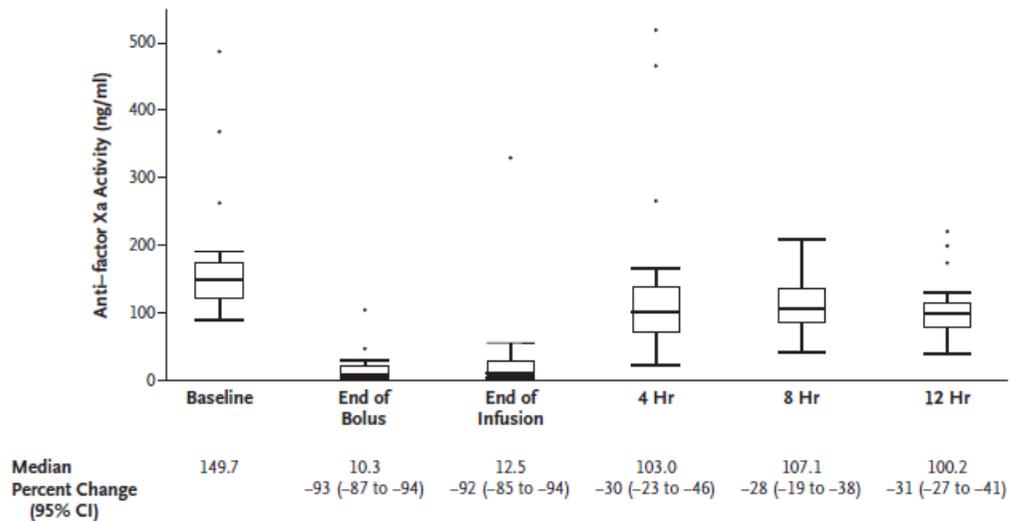
- Résultats intermédiaires
- 67 patients : hémorragies graves
 - gastro-intestinales : 49%
 - intra-crâniennes : 42%
 - autres : 9%
- Bolus andexanet, 15-30 min puis perfusion sur 2h
- Efficacité évaluée sur patients avec conc \geq 75 ng/mL : n=47
 - "excellent or good hemostasis" : 37/47 (79%)

ANNEXA-4 : CONCENTRATIONS DE XABANS

Rivaroxaban (n=26)



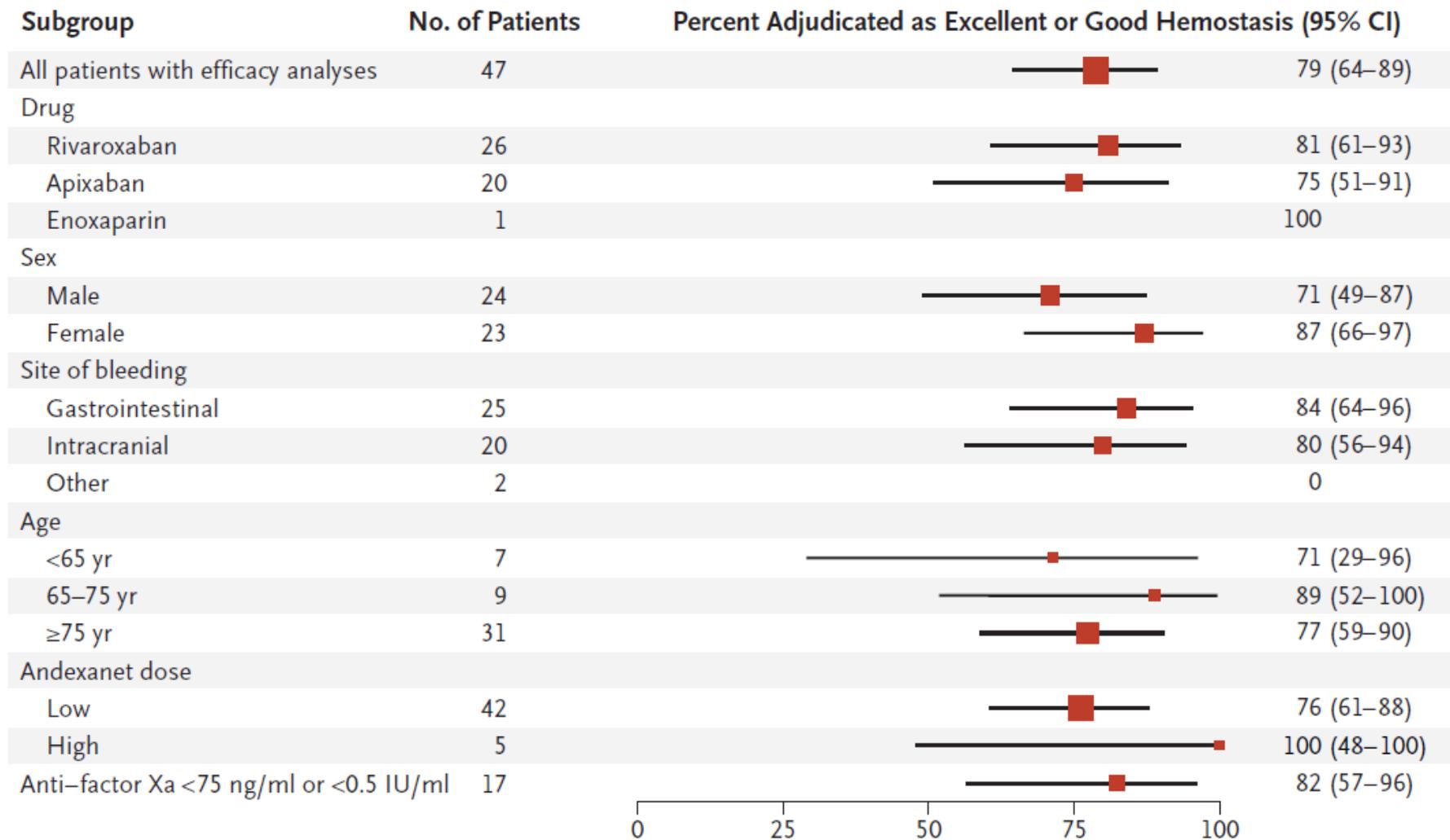
Apixaban (n=20)



Connolly, NEJM 2016

ANDEXANET : EFFICACITE HEMOSTATIQUE A 12

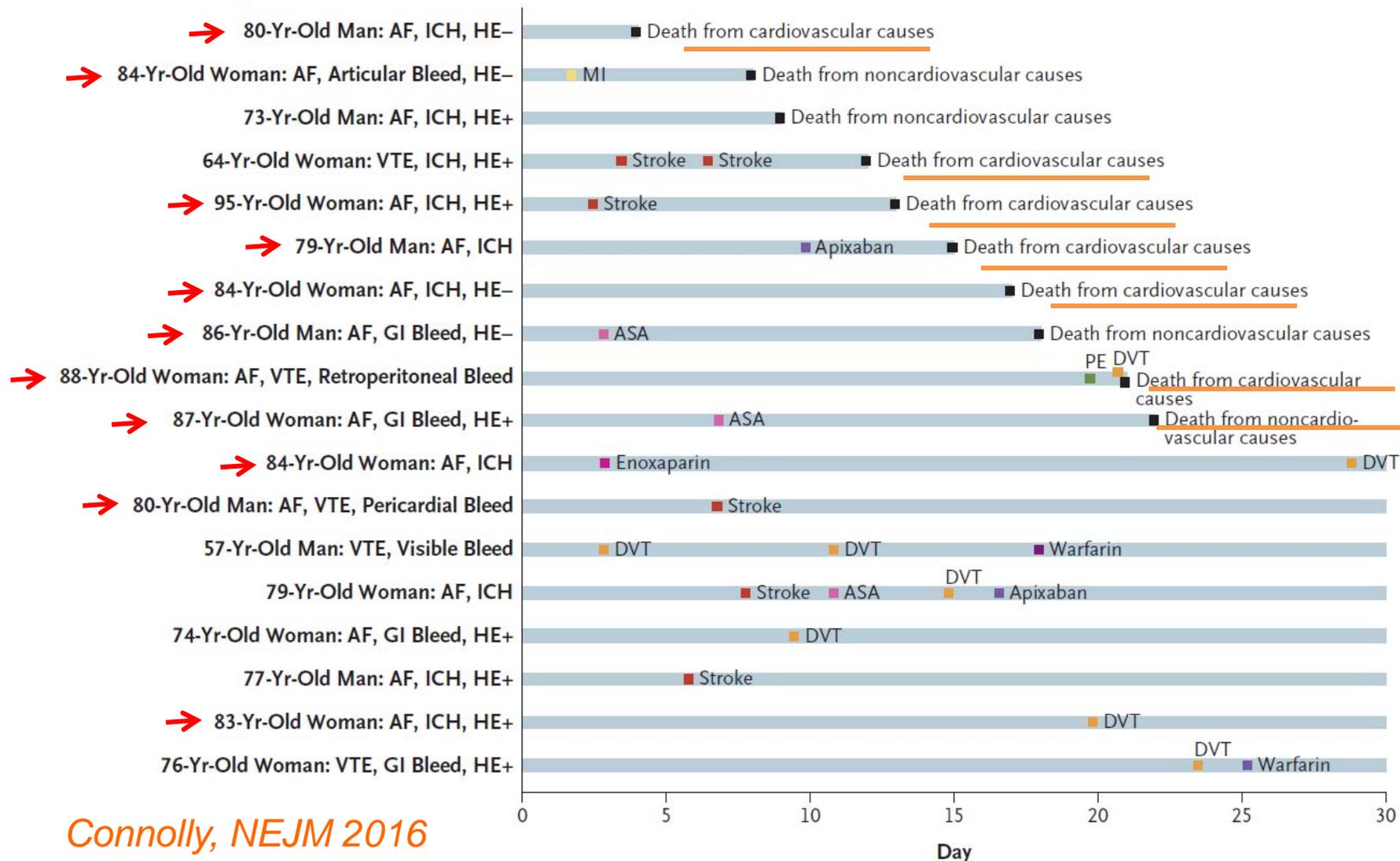
H



ANDEXANET : TOLERANCE A 30 JOURS

- Décès : 10 / 67 (15%) - Accidents thromboemboliques : 12 / 67 (18%)

AF=Atrial fibrillation GI=Gastrointestinal PE=Pulmonary embolism HE-=Poor or no hemostatic efficacy
 ASA=Acetylsalicylic acid ICH=Intracranial hemorrhage VTE=Venous thromboembolism HE+=Excellent to good hemostasis
 DVT=Deep-vein thrombosis MI=Myocardial infarction



Connolly, NEJM 2016

EN RESUME

Points forts

- Antidote disponible pour anti-IIa

- Antidotes en cours de développement pour anti-Xa :

→ aripazine (PER 977)

→ Xa^{16Leu}

- Effets chez les patients?
- Risque thrombotique?

Questions non résolues

- Bénéfice clinique?

- **Idarucizumab**

- Rebond à 24h : dosage dabigatran

- **Andexanet**

- Hémorragie : efficacité de la réversion à 4h ?
- Chirurgie urgente ?
- Risque thrombotique ?

CONCLUSION

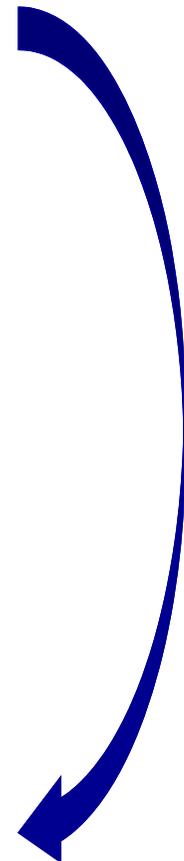
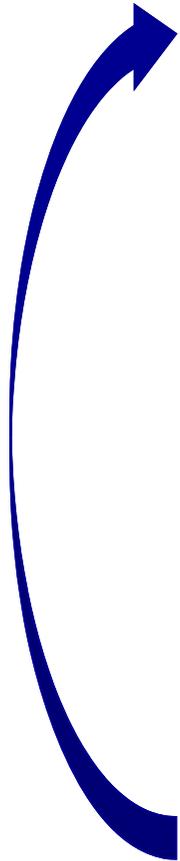
**Surveillance biologique
+ interprétation**



**Sécurisation
des traitements anticoagulants**



**Antidotes
+ bonne utilisation**



REMERCIEMENTS

- Isabelle GOUIN-THIBAUT