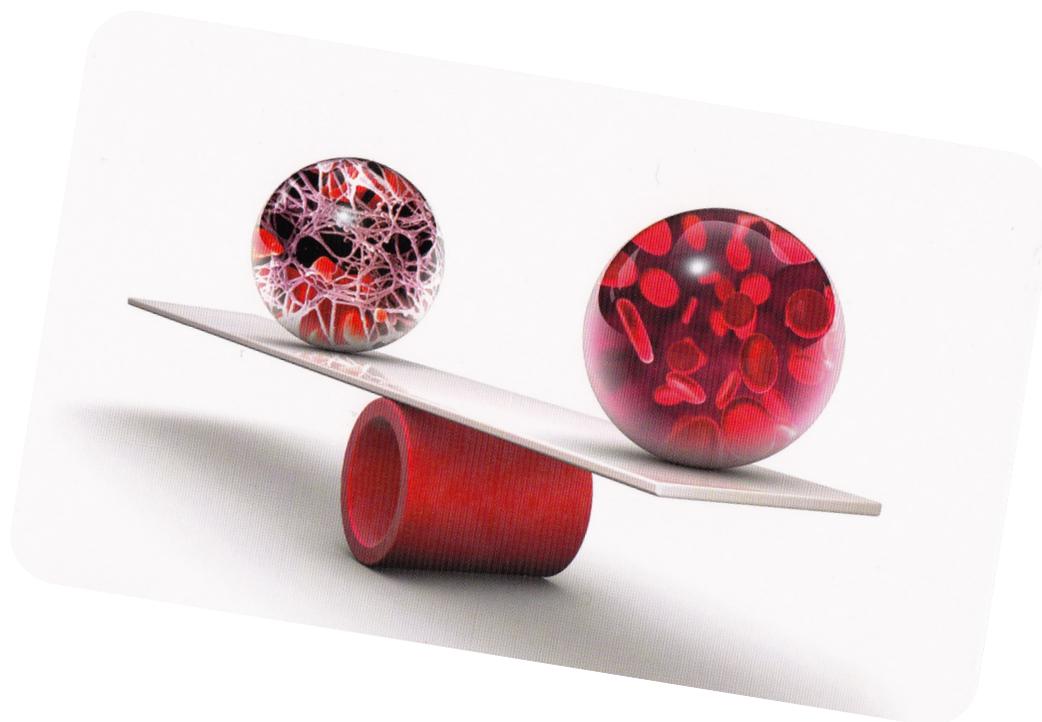




**NOUVEAUX ANTICOAGULANTS 2013**  
**MTEV**  
**Aspects pratiques**

NOAC Janvier 2013



# Nouveaux anticoagulants et MTEV

**Laroche Jean Pierre**

Unité de Médecine Vasculaire , Département de Médecine Interne ,  
CHU Montpellier Montpellier, Cedex 5, France



NOAC Janvier 2013



# Conflit d'intérêts

- Actelion France
- Aloka /Hitachi Europe
- Astra Zeneca
- Atys Médical
- Bayer HealthCare
- BMS
- Daiichi sankyo
- GSK
- Léo-Pharma
- Pierre Fabre
- Sanofi Aventis
- Toni Pharm



# Limites des anticoagulants

## • HNF/HBPM

- Produit hétérogène, d'origine animale
- Voie parentérale
- Complications : ostéoporose, TIH
- Réduction des thromboses, mais...
- Que faire en cas de traitement prolongé?

## • AVK

- Effet différé, progressif
- Effet persistant à l'arrêt
- Index thérapeutique étroit
- Interactions médicamenteuses
- Interactions alimentaires
- Risque hémorragique
- Surveillance rapprochée (clinique et biologique (INR))



# Anticoagulant idéal et NOAC

- **Efficacité / sécurité**
- **Début d'action rapide**
- **Vitesse d'élimination indépendante de la fonction rénale ou hépatique**
- **Risque hémorragique nul**
- **Mesure des taux sanguins facilement accessible rapide, fiable**
- **Non toxique**
- **Voie orale et parentérale**
- **Interactions médicamenteuses**
- **Pas d'interactions alimentaires**
- **Peu coûteux**
- **Une prise**



ACUTE	LONG TERM	EXTENDED
	Dabigatran (RECOVER) Edoxaban (HOKUSAI)	Dabigatran (REMEDY) Dabigatran (RESONATE) Rivaroxaban (EINSTEIN Extension) Apixaban (AMPLIFY Extension)
Rivaroxaban (EINSTEIN DVT) Rivaroxaban (EINSTEIN PE) Apixaban (AMPLIFY)		

**Fig. 2.** Clinical trials on the treatment of venous thromboembolism with new oral agents.

Review Article

Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation:  
A review of the literature

Cecilia Becattini \*, Maria Cristina Vedovati, Giancarlo Agnelli

Thrombosis Research 129 (2012) 392–400

**La tentation de l'extension**



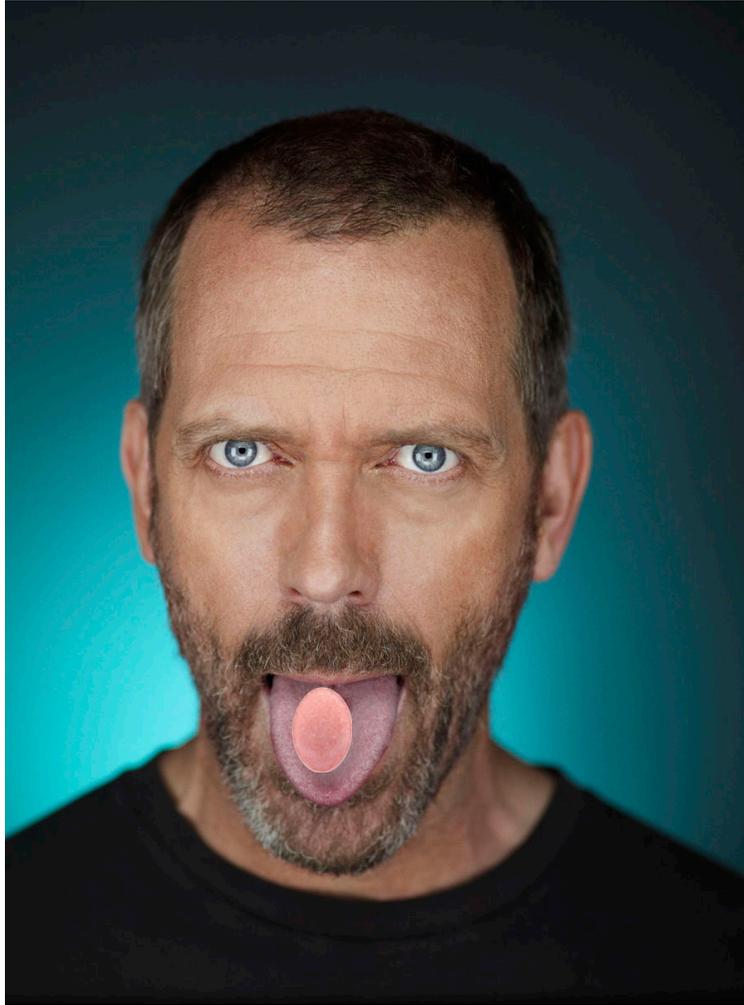


*Ce diaporama concerne uniquement le  
Xarelto , le seul à ce jour\* ayant l'AMM pour  
le traitement de la MTEV*

*\* Janvier 2013*

NOAC Janvier 2013





# Rivaroxaban (Xarelto)

NOAC Janvier 2013

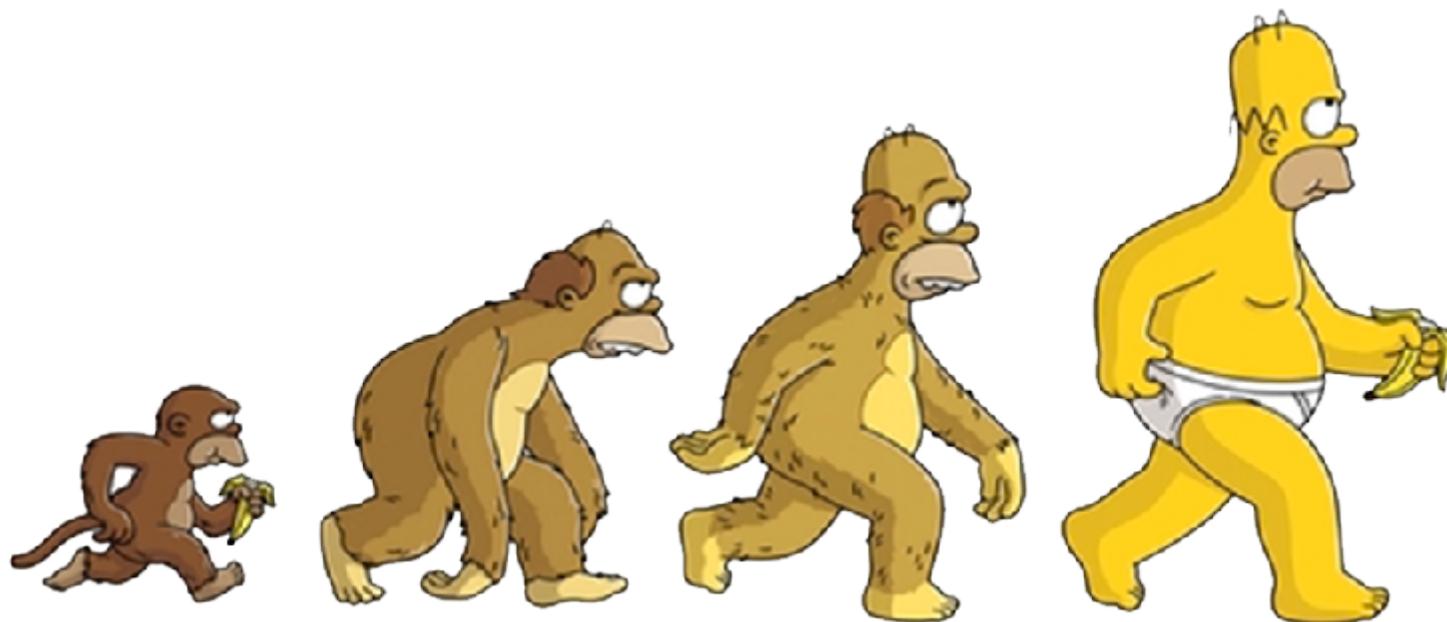




# **Nouveaux Anticoagulants NOAC / NAC / NACO ?**

NOAC Janvier 2013





# **Nouveaux Anticoagulants Une (R)évolution**

NOAC Janvier 2013





**Nouveaux  
Anticoagulants  
Devoir d'Information**

NOAC Janvier 2013



**Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire** et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire\*\*

**Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte\*\***

**Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)\*\*\***

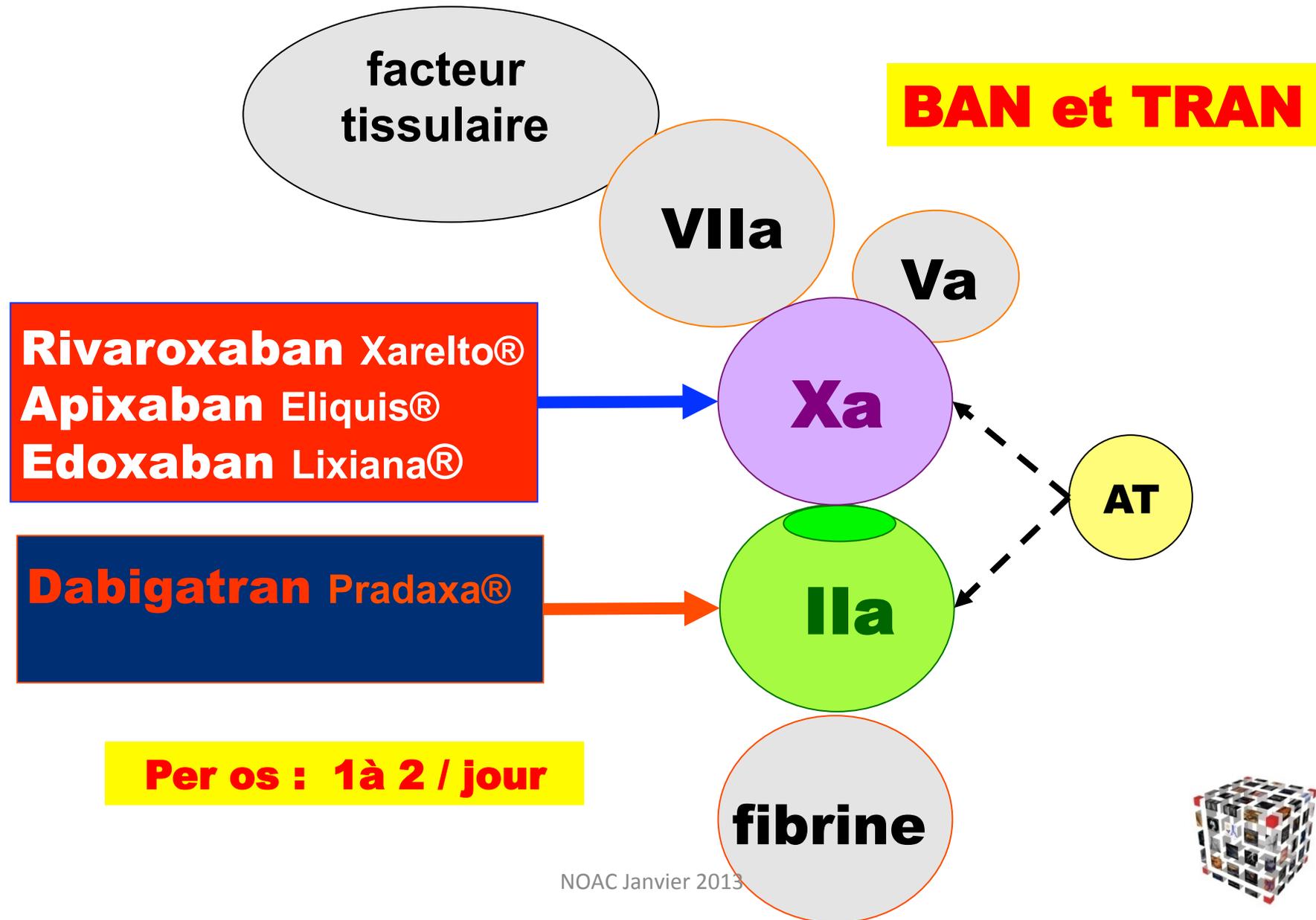
**+ EP (Décembre 2013)**

## Rivaroxaban

**TVS : NON**  
**TVP Distale : OUI (cf. AMM)**  
**TVP Cancer : à priori NON.....**



# Nouveaux anticoagulants



Xarelto®: premier anti Xa oral

Un chevalier, qui surgit hors de la nuit



Court vers le facteur Xa au galop....

Son nom, il le signe de la pointe  
de son épée, d'un X qui veut dire  
Xarelto®



**N Rosencher**

NOAC Janvier 2023

**Xarelto, Xarelto, Xarelto.....**

L'anti thrombine s'habille en..... Pradaxa®  
pour écraser le thrombus



**N Rosencher**

NOAC Janvier 2013



	<p>étexilate de Dabigatran</p>	<p>Rivaroxaban</p>	<p>Apixaban</p>	<p>tosylate d' Edoxaban</p>
<p>Cible</p>	<p>Ila</p>	<p>Xa</p>	<p>Xa</p>	<p>Xa</p>
<p>Nom</p>				
<p>Firme</p>				
<p>Galénique</p>	<p>Gélules</p> <p>150 mg </p> <p>110 mg </p> <p>75 mg </p> <p>R150 R110 R75</p>	<p>Comprimés</p> <p>20 mg </p> <p>15 mg </p> <p>10 mg</p>	<p>Cp pelliculés</p> <p>2,5 mg </p>	<p>Cp</p> <p>30 mg </p>

NOAC Janvier 2013

	<b>étexilate de Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>	<b>tosylate d' Edoxaban Lixiana®</b>
<b>PM</b>	628	436	460	548
<b>Prodrogue</b>	<b>OUI</b> <i>Estérases entérocytaires</i> <b>Dabigatran</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
<b>Absorption digestive</b>	<b>P-gp</b> <i>entérocytes</i>	Substrat de <b>P-gp</b>	Substrat de <b>P-gp</b>	Substrat de <b>P-gp</b>
<b>Bio- disponibilité orale</b>	6-7 % <i>Fort % de forme active dans les selles</i>	80-100 %	50 %	60 %
<b>Alimentation</b>	<b>Retarde Absorption</b> <i>Effet charbon actif</i>	<b>Retarde absorption</b> <small>NOAC Janvier 2013</small>	<b>Non rapporté</b>	<b>Non rapporté</b>

	<b>étexilate de Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>	<b>tosylate d' Edoxaban Lixiana®</b>
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1,5	2 - 3	1 - 2	1 - 3
<b>T (h) pour inhibition maximale</b>	0,5 - 2	1 - 4	1 - 4	1 - 2
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	12 - 17	5 - 13	8 - 15	6 - 11
<b>Liaison albumine</b>	35 % <b>Dialysable</b>	<b>92 % - 95 %</b> <i>non-dialysable</i>	<b>87 %</b> <i>non-dialysable</i>	<b>90 %</b> <i>non-dialysable</i>

	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Élimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp

# Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the NOACs

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban DU-176b	Betrixaban PRT054021
<b>Target</b>	<b>IIa (thrombin)</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>
<b>Hrs to Cmax</b>	<b>0.5-2.0</b>	<b>3.0-4.0</b>	<b>2.0-4.0</b>	<b>1.0-2.0</b>	<b>3.0-4.0</b>
<b>Interactions</b>	<b>P-gp</b>	<b>P-gp and CYP3A4</b>	<b>P-gp and CYP3A4</b>	<b>P-gp</b>	<b>P-gp</b>
<b>Half-Life</b>	<b>14-17 h</b>	<b>12-15h</b>	<b>9-13h</b>	<b>8-10h</b>	<b>19-20h</b>
<b>Renal Elimination</b>	<b>80%</b>	<b>27%</b>	<b>33%</b>	<b>50%</b>	<b>17%</b>

**Doc W AGENO**

CYP = cytochrome P450; NR = not reported

# NOAC: un schéma thérapeutique plus simple?

Molécules	TTT MTEV
 Dabigatran ( <i>Etude RECOVER</i> )	150 mg bid/110 mg Bid
 Rivaroxaban ( <i>Etude EINSTEIN</i> )	15 mg bid 3 semaines puis 20 mg od
 Apixaban ( <i>Etude AMPLIFY</i> )	10 mg bid 7 j puis 5 mg od
 Edoxaban ( <i>Etude HOKUSAI</i> )	→ Début HBPM 5 j 60 mg od (IR =30mg ou poids < 60 kg)

NOAC Janvier 2015



	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Mechanism of action	Selective Direct F Xa inhibitor	Selective Direct F Xa inhibitor	Competitive Direct F Xa inhibitor	Selective Direct Thrombin inhibitor
Reversible	Yes	Yes	Yes	Yes
Absolute availability, %	60	80	50	7
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Pro-drug	No	No	No	Yes
Mean half-life, h (t1/2)	8-15 h	7-11 h	9-11 h	12-17 h
Tmax, h	3-4 h	2-4 h	1-2 h	0.5-2 h
Protein binding, %	87%	>90%	55%	35%
Potential for drug drug inraction	CYP3A4 P-GP-inhibit	CYP3A4 P-GP-inhibit	CYP3A4 P-GP-inhibit	P-GP-inhibit
Renal excretion, %	25	66	35	80
Drug or food interaction	Clarithromycin	Ritonavir Ketokonazole	NR	Amiodarone Quinidine Verapamil

Review Article

## Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature

*Thrombosis Research* 129 (2012) 392–400

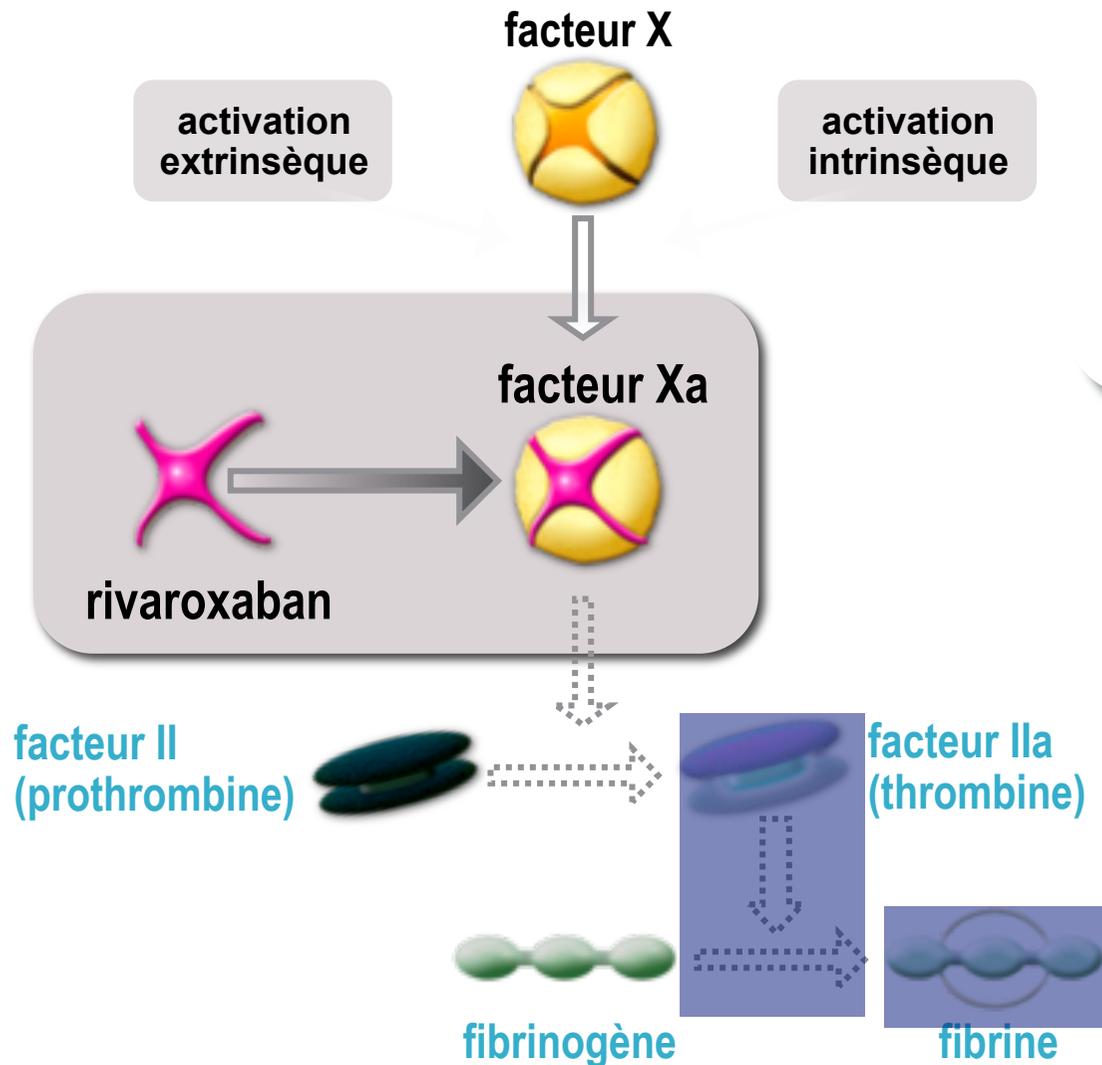
Cecilia Becattini \*, Maria Cristina Vedovati, Giancarlo Agnelli

NOAC Janvier 2013



# Mécanisme d'action du rivaroxaban

*Inhibiteur sélectif et direct du facteur Xa*



Le rivaroxaban inhibe<sup>1</sup>

- ▶ le facteur Xa libre
- ▶ le facteur Xa dans le complexe prothrombinase
- ▶ l'activité du facteur Xa dans le caillot

Le rivaroxaban inhibe plutôt la formation que l'activité de la thrombine, menant ainsi à une diminution persistante de l'activité thrombotique





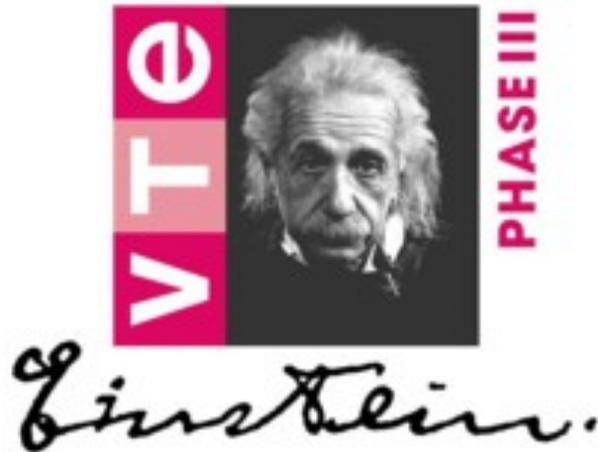
# Les études **EINSTEIN (Rivaroxaban)**

NOAC Janvier 2013



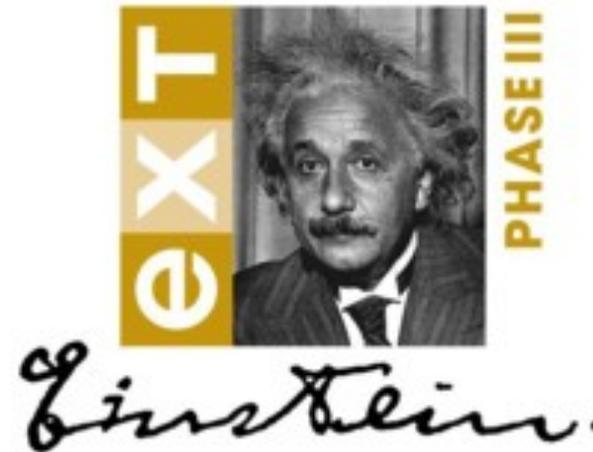
# Études de Phase III:

## Protocoles Einstein



### **EINSTEIN DVT + EINSTEIN PE**

- Études de non-infériorité ouvertes
- N = 6200
- Études guidées par les événements
  - 88 événements de TVP\* (approx. 3000 patients)
  - 88 événements EP\* (approx. 3000 patients)



### **EINSTEIN EXT**

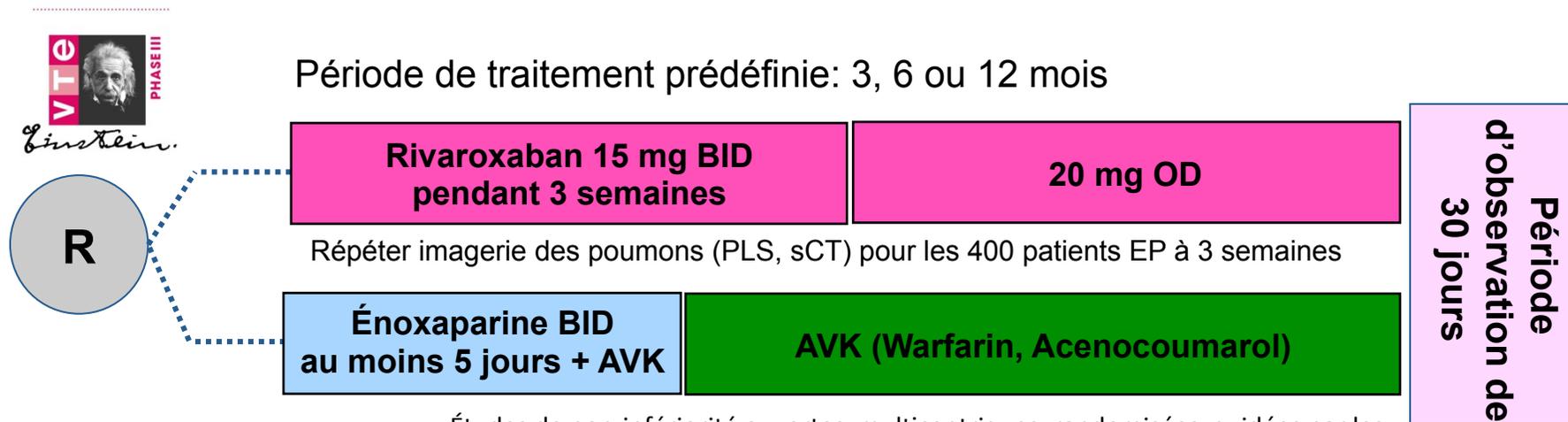
- Étude de supériorité à double insu, contrôlée par placebo
- N = 1300

\* Indispensable pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre le rivaroxaban et le médicament de référence



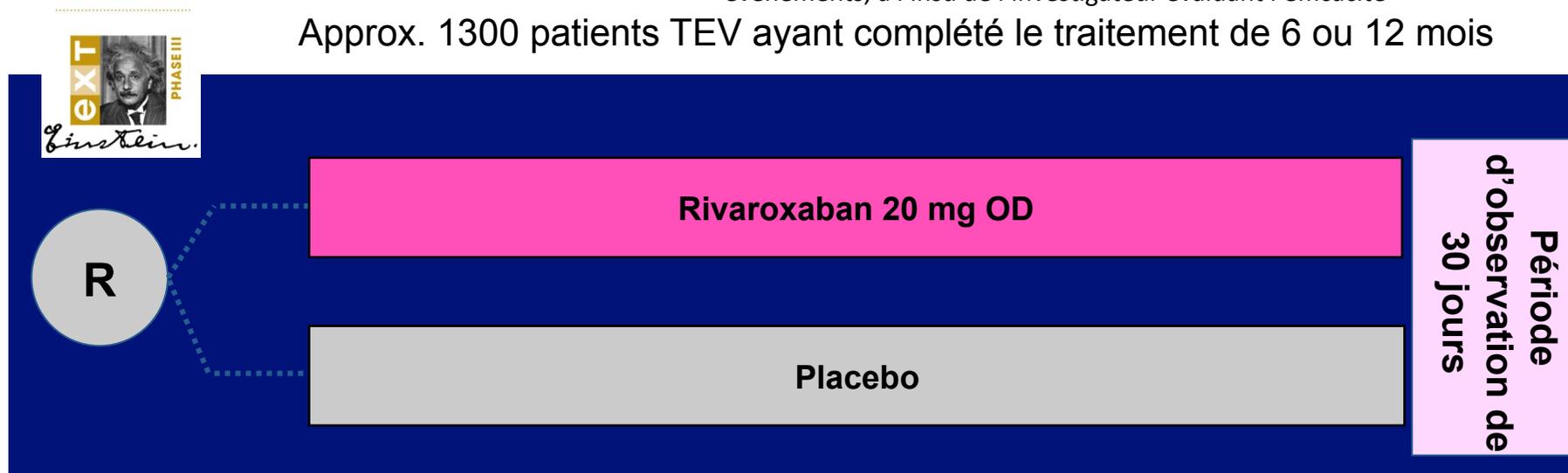
# EINSTEIN DVT/PE & EXT:

## Design des études



Études de non-infériorité ouvertes, multicentriques, randomisées, guidées par les événements, à l'insu de l'investigateur évaluant l'efficacité

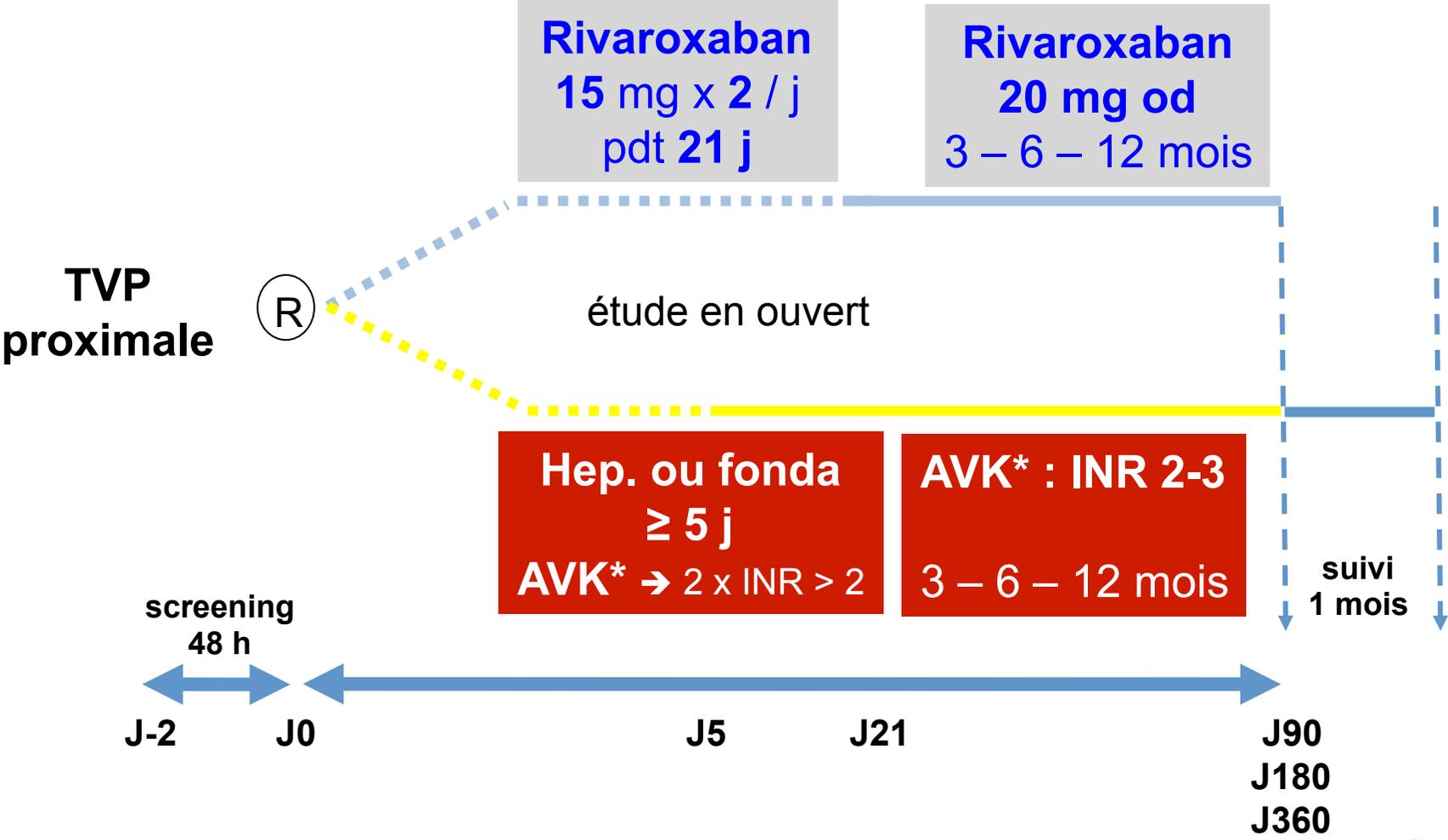
Approx. 1300 patients TEV ayant complété le traitement de 6 ou 12 mois



Étude de supériorité randomisée, à double insu, avec contrôle placebo, guidée par les événements, évaluant l'efficacité



# Etude EINSTEIN TVP



# Critères d'efficacité et de sécurité



- **Critères d'efficacité**

- Récidives confirmées de TEV symptomatiques, composées de
  - EP fatales et non-fatales
  - décès inexplicables (EP ne pouvant être exclues)

- **Critères de sécurité**

- Critère de sécurité primaire:  
hémorragies de pertinence clinique\*
- Autres critères de sécurité:
  - tous les décès
  - autres événements cardiovasculaires
  - surveillance hépatique

\* Hémorragies majeures et autres hémorragies mineures de pertinence clinique

NOAC Janvier 2013



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators\*

N Engl J Med 2010.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators\*

N Engl J Med 2012.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

NOAC Janvier 2013



**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Deep-Vein Thrombosis, According to the Study and the Assigned Group.\***

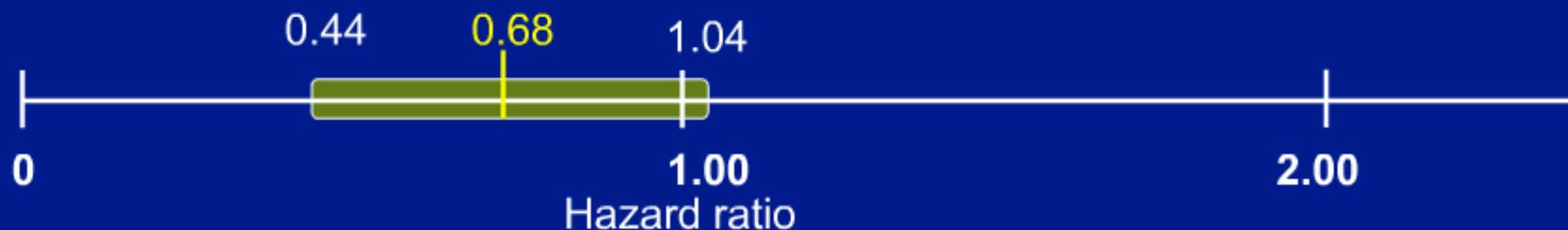
Characteristic	Acute DVT Study		Continued Treatment Study	
	Rivaroxaban (N=1731)	Standard Therapy† (N=1718)	Rivaroxaban (N=602)	Placebo (N=594)
Age — yr	55.8±16.4	56.4±16.3	58.2±15.6	58.4±16
Male sex — no. (%)	993 (57.4)	967 (56.3)	354 (58.8)	339 (57.1)
Weight — no. (%)				
≤50 kg	37 (2.1)	49 (2.9)	10 (1.7)	5 (0.8)
>50–100 kg	1443 (83.4)‡	1422 (82.8)‡	491 (81.6)‡	488 (82.2)‡
>100 kg	245 (14.2)‡	246 (14.3)‡	85 (14.1)‡	87 (14.6)‡
Missing data	6 (0.3)	1 (<0.1)	16 (2.7)	14 (2.4)
Creatinine clearance — no. (%)				
<30 ml/min	6 (0.3)	9 (0.5)	0	5 (0.8)
30–49 ml/min	115 (6.6)	120 (7.0)	37 (6.1)	44 (7.4)
50–79 ml/min	393 (22.7)	399 (23.2)	134 (22.3)	122 (20.5)
>80 ml/min	1193 (68.9)	1170 (68.1)	373 (62.0)	373 (62.8)
Missing data	24 (1.4)	20 (1.2)	58 (9.6)	50 (8.4)
Initial diagnosis — no.				
DVT	1708	1697 (only 1 distal)	386	356
PE	12	11	216	238
Time from onset of symptoms to randomization — days				
Median	5	5	204	206
Interquartile range	3–10	3–10	188–302	189–307
Cause of DVT or PE — no. (%)				
Unprovoked	1055 (60.9)	1083 (63.0)	440 (73.1)	441 (74.2)
Recent surgery or trauma	338 (19.5)	335 (19.5)	21 (3.5)	28 (4.7)
Immobilization	265 (15.3)	260 (15.1)	89 (14.8)	77 (13.0)
Estrogen therapy	140 (8.1)	115 (6.7)	23 (3.8)	22 (3.7)
Active cancer	118 (6.8)	89 (5.2)	28 (4.7)	26 (4.4)
Puerperium	6 (0.3)	11 (0.6)	1 (0.2)	0
Known thrombophilic condition — no. (%)	107 (6.2)	116 (6.8)	49 (8.1)	48 (8.1)
Previous VTE — no. (%)	336 (19.4)	330 (19.2)	108 (17.9)	84 (14.1)

NOAC janvier 2013



# Primary efficacy outcome analysis

	Rivaroxaban (n=1,731)	Enoxaparin/VKA (n=1,718)
	n (%)	n(%)
First symptomatic recurrent VTE	36 (2.1)	51 (3.0)
Recurrent DVT	14 (0.8)	28 (1.6)
Recurrent DVT + PE	1 (<0.1)	0 (0)
Non-fatal PE	20 (1.2)	18 (1.0)
Fatal PE/unexplained death where PE cannot be ruled out	4 (0.2)	6 (0.3)

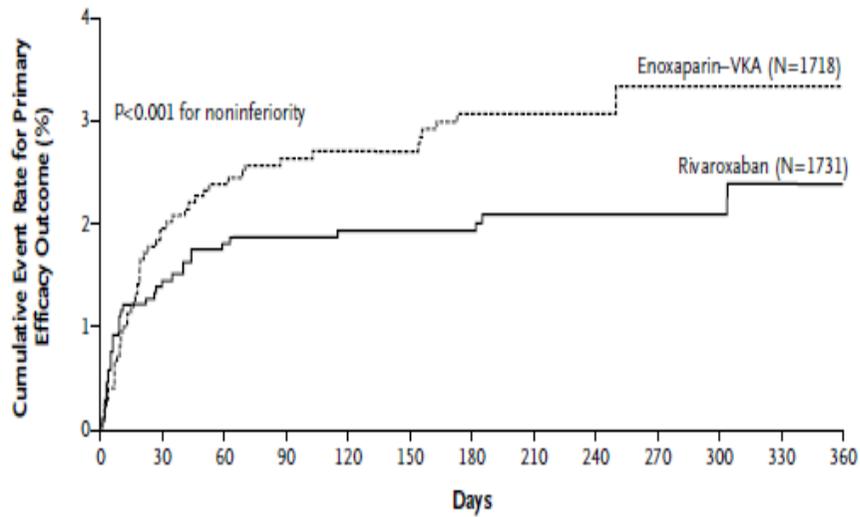


ITT population

NOAC Janvier 2013

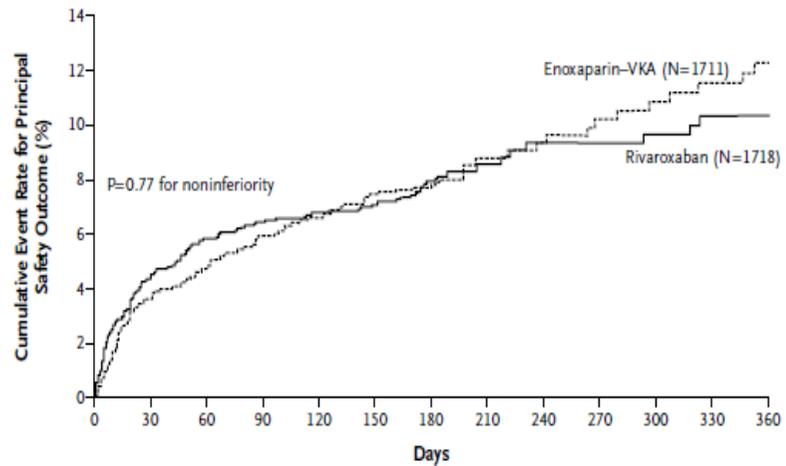


**A Acute DVT Study**



**No. at Risk**

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



**No. at Risk**

Rivaroxaban	1718	1585	1538	1382	1317	1297	715	355	338	304	278	265	140
Enoxaparin-VKA	1711	1554	1503	1340	1263	1238	619	338	321	287	268	249	118

**Figure 3. Kaplan-Meier Cumulative Event Rates for the Principal Safety Outcome in the Acute DVT Study.**

VKA denotes vitamin K antagonist.

NOAC Janvier 2013



## EINSTEIN-extension : efficacité dans les deux bras

	<b>Placebo (n = 594)</b>	<b>Rivaroxaban (n = 602)</b>
<b>Récidives symptomatiques de TVP symptomatique</b>	<b>42 (7,1 %)</b>	<b>8 (1,3 %)</b>
<b>Thrombose proximale</b>	<b>31 (5,2 %)</b>	<b>5 (0,8 %)</b>
<b>EP non fatale</b>	<b>13 (2,2 %)</b>	<b>2 (0,3 %)</b>
<b>EP fatale</b>	<b>1 (0,2 %)</b>	<b>0</b>
<b>Décès inexpliqués</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,2 %)</b>

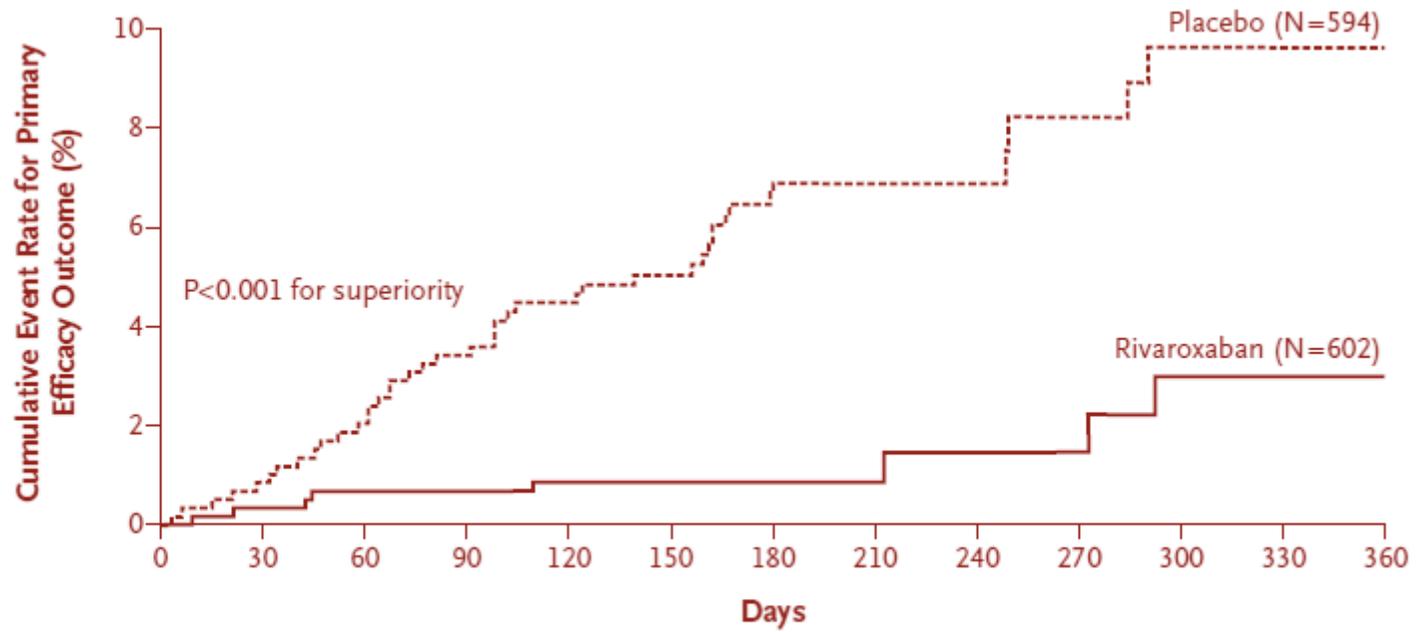


## EINSTEIN-extension : sécurité/hémorragies majeures

	<b>Placebo (n = 590)</b>	<b>Rivaroxaban (n = 598)</b>
<b>Hémorragies majeures</b>	<b>0</b>	<b>4 (p = 0,11)</b>
<b>Hémorragies létales</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Hémorragies dans un site critique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Chute d'Hb <math>\geq</math> 2 g/dL ou nécessité de transfuser <math>\geq</math> 2 culots :</b>		
- gastro-intestinales	<b>0</b>	<b>3 (0,5 %)</b>
- ménorragies	<b>0</b>	<b>1 (0,2 %)</b>



## B Continued Treatment Study



### No. at Risk

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

N Engl J Med 2010.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

NOAC Janvier 2013





# Prévention CHIRURGIE et MEDECINE



# Most relevant results from VTE prevention trials

## Major orthopedic surgery: THR and TKR

Compared with enoxaparin, NOACs are at least as effective (dabigatran), or more effective (rivaroxaban and apixaban), without increasing bleeding risk

## Acutely ill medical patients

Compared with short-term enoxaparin, extended-duration NOACs are more effective (rivaroxaban), or as effective (apixaban), with significantly increased major bleeding risk



# Most relevant results from VTE prevention trials

## Major orthopedic surgery: THR and TKR

Compared with enoxaparin, NOACs are at least as effective (dabigatran), or more effective (rivaroxaban and apixaban), without increasing bleeding risk

## Acutely ill medical patients

Compared with short-term enoxaparin, extended-duration NOACs are more effective (rivaroxaban), or as effective (apixaban), with significantly increased major bleeding risk



**Pas de contrôle  
biologique !**

**Pas  
d'antidote !**

**$\frac{1}{2}$  Vie courte**

**1 cp / Posologie  
15 ou 20 mg**

**Heure fixe**

**Pas d'adaptation au  
poids**

**Peu d'interférence  
alimentaire**

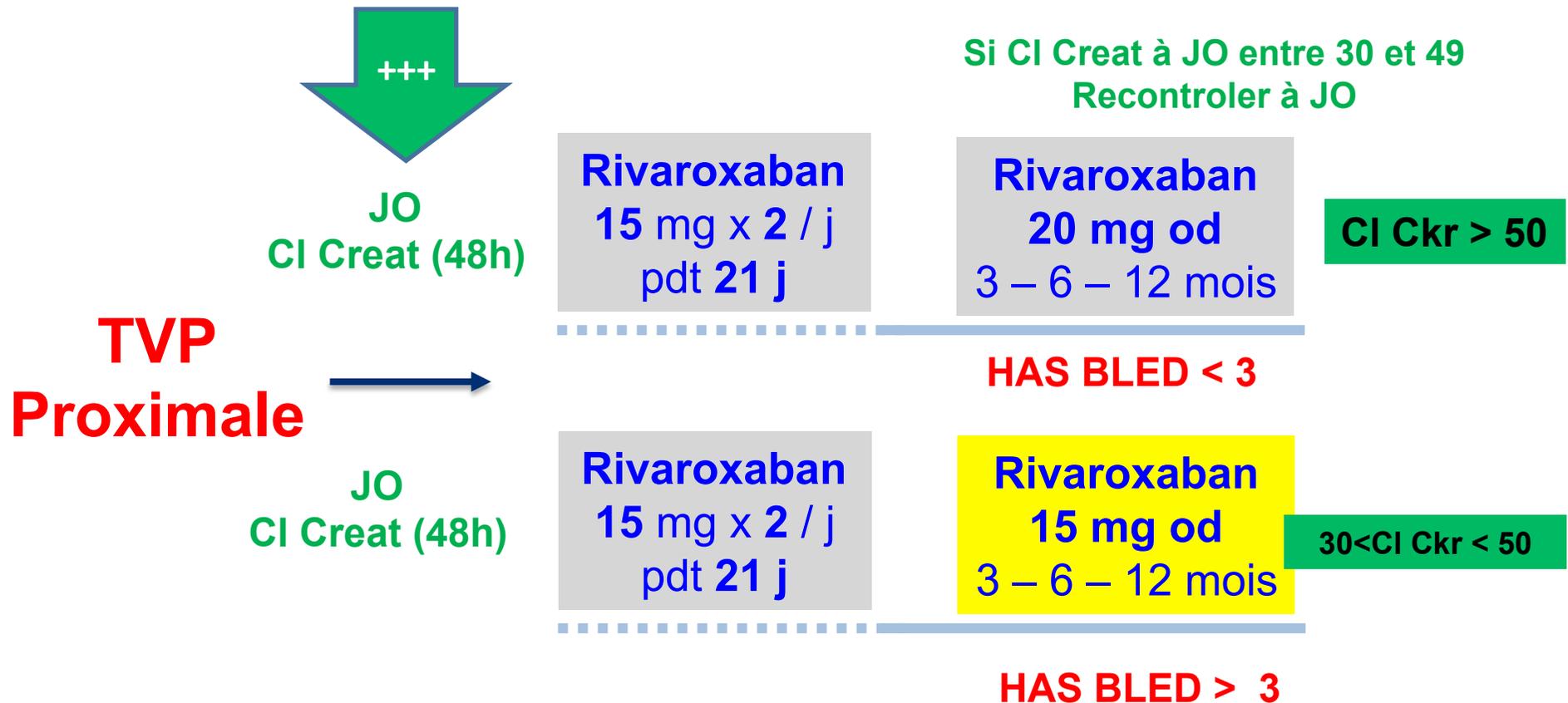




NOAC Janvier 2013



# TVP/EP: le traitement



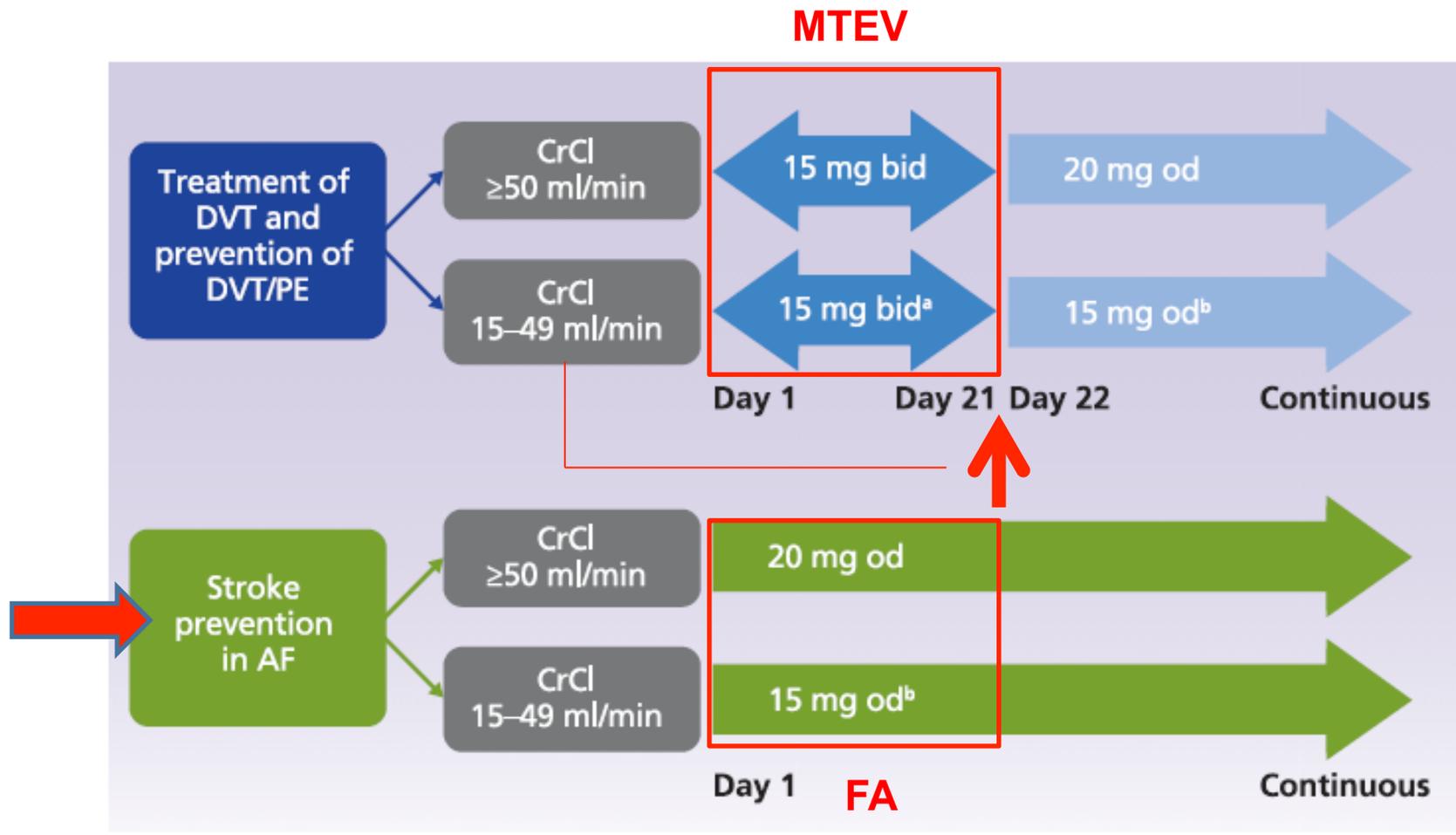
Importance +++ de la fonction rénale (CI Ckr) et  
du risque hémorragique (HAS BLED)



**Attention pour le relais à J+22 c' est désormais plus le risque hémorragique qui prime que la fonction rénale depuis l' AMM TVP et EP, pour faire le choix entre 15 et 20 mg.**

**(Dans Einstein TVP et EP, pas de 15 mg quelque soit la clairance > 30 ml/mn)**





**Thrombosis Haemstasis 2012**

# HAS BLED : Score de risque hémorragique +++ (FA/AVK)

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

**Score < 3  
FAIBLE  
RISQUE**

**Score > 3  
FORT  
RISQUE**

<http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk>

*Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, deVos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey. Chest 2010; 138:1093-1100*

# Score de Beyth (AVK)

Risk Factor	Points Awarded
Age $\geq$ 65	1
History of stroke	1
History of gastrointestinal bleeding	1
Presence of 1 or more comorbid conditions (recent MI; SCr $>$ 1.5mg/dL; Hct $<$ 30%; diabetes)	1

Bleeding Risk Group	Observed Outpatient Risk of Major Bleeding	Observed Outpatient Risk of Minor Bleeding
0 points = Low Risk	0.8 %/pt-yr	8.5%/pt-yr
1-2 points = Intermediate Risk	2.6 %/pt-yr	5.3 %/pt-yr
3-4 points = High Risk	9.7 %/pt-yr	6.1 %/pt-yr

*Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-9.*



# HEMORR<sub>2</sub>HAGES Score (AVK)

	Clinical Characteristic	Score
H	Hepatic or renal disease	1
E	Ethanol abuse	1
M	Malignancy	1
O	Older age ( > 75 years)	1
R	Reduced platelet count or function	1
R	Rebleeding risk	2
H	Hypertension (uncontrolled)	1
A	Anemia	1
G	Genetic factors	1
E	Excessive fall risk	1
S	Stroke	1

**Risque élevé  
Si > 3**

*Gage BF, et al. Am Heart J. 2006;151:713-719.*



**Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism  
JTH 2013**

**In elderly patients with VTE, existing bleeding risk scores do not have sufficient accuracy and power to discriminate between patients with VTE who are at high-risk of short-term major bleeding and those who are not.**

**Sens Clinique,  
Examen Clinique**



# En pratique

Xarelto 20 mg ou 15 mg X 1 ?

**HAS - BLED**

**Privilégier le risque hémorragique**

Xarelto 15mg X 2

**JO**

**J21**

**Clairance Créatinine**

**COKROFT +++++**

Dans les 24/48 h

Si Clairance entre 30 et 49 à JO  
à répéter à J 20

Si < 30 = STOP

Si > 50 : OK

Si entre 30 et 49 : OK

**HAS - BLED**



# Contre Indications .....

## *Insuffisance hépatique*

« L'utilisation de XARELTO est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C ».

## *Poids*

« Aucun ajustement posologique. »

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, XARELTO doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min ».

**Grossesse / Allaitement : NON  
CANCER ?????**



## **Aspect Pratique**

**En cas de TVP prescription immédiate de  
XARELTO 15 mg X 2  
( *Nécessité d'avoir des échantillons* )**

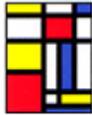
**Si patient vu après 16 h une dose de  
« charge » de 30 mg en une prise**





# Remettre au patient une carte d'identité **XARELTO**





## XARELTO® et Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et ou Embolie Pulmonaire

### Conseils à respecter

Votre médecin vient de vous prescrire du XARELTO® (AntiXa) pour votre TVP (phlébite). Il s'agit d'un anti thrombotique veineux qui a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM 2012) pour le traitement de votre TVP. Les essais thérapeutiques (Etude EINSTEIN notamment) ont montré que ce médicament était aussi efficace que le traitement classique mais pas supérieur. Par contre facilité d'emploi.

#### Prise orale:



**ATTENTION VOUS DEVEZ PRENDRE LA TRAITEMENT RIGOREUSEMENT, L'OUBLIER VOUS EXPOSE A UN RISQUE D'EXTENSION DE VOTRE TVP ou AU RISQUE D'EMBOLE PULMONAIRE +++. NE JAMAIS OUBLIER la PRISE de ce médicament.**

**Posologie :** selon la fonction rénale quantifiée par la clairance de la créatinine (Formule de Cockcroft)

TVP Proximale	Cl Creat	Rivaroxaban 15 mg x 2 / j pdt 21 j	Rivaroxaban 20 mg x 1/j 3 - 6 - 12 mois	Cl Ckr ≥ 50 ml/min HAS Bled < 3
	Cl Creat	Rivaroxaban 15 mg x 2 / j pdt 21 j	Rivaroxaban 15 mg x 1/j* 3 - 6 - 12 mois	Cl Ckr 30 - 49 ml/min HAS Bled > 3

Si la clairance est entre 30 et 49 ml à JO la refaire à J 20

**Suivi biologique :** aucun notamment pas d'INR ou de tout autre examen biologique, mais certains tests biologiques sont perturbés sans que cela soit en relation avec un sur ou sous dosage.

**VOUS DEVEZ SIGNALER à TOUS LES SOIGNANTS QUE VOUS PRENEZ DU XARELTO®** (Médecin traitant, Biologiste, Dentiste, Anesthésiste, Chirurgien, Gynécologue Obstétricien, Infirmière)

**Interactions médicamenteuses :** les antifongiques (*kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole*), un anti VIH (*Ritonavir*) sont **CONTRE INDIQUES**. Il en est de même pour *la Ciclosporine* et le *Tacrolimus*. Ces molécules majorent le risque hémorragique. L'utilisation de *rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis* peuvent réduire l'efficacité du **Rivaroxaban**. Les associations avec un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) et aux antiagrégants plaquettaires comportent un risque de saignement accru, connu avec tous les anticoagulants qui **justifient une précaution d'emploi. Il est donc indispensable avant la mise en place de ce traitement que vous précisiez quels médicaments vous prenez +++.**

**Contre indications :** grossesse, risque hémorragique élevé, atteinte hépatique sévère, cancer actif.

Si vous devez bénéficier d'une extraction dentaire, d'une coloscopie, d'une gastroscopie, d'une intervention chirurgicale programmée contactez le médecin qui vous a prescrit le XARELTO® +++++.

En cas de saignement prévenez **immédiatement** votre médecin.

**Antidote :** ce médicament ne possède pas à ce jour d'antidote.

**Age :** Au-delà de **75 ans**, prudence quant à l'utilisation pour l'instant du Xarelto®. A discuter au cas par cas.

Ce traitement va vous faciliter la vie mais attention comme les AVK il reste potentiellement dangereux. Il faut donc être vigilant afin que le bénéfice de ce nouveau médicament soit supérieur au risque.

**Soyez rigoureux dans l'observance de ce traitement**



# **Je suis traité par XARELTO pour une TVP (Phlébite) et /ou une Embolie Pulmonaire**

*Le **XARELTO** est un médicament anti thrombotique veineux  
de la famille des Anti Xa, voie orale*

Début du traitement :  
Prescrit par :  
Pour une durée de :

**Attention signalez que vous êtes traité  
par le XARELTO chaque fois que vous  
consultez .**

**Posologie : 1 cp à 15 mg , 2 fois /j pendant 21 j puis à  
partir du 22 ° jour 1 cp à 20 mg,1 fois /j**



# **Je suis traité par XARELTO pour une TVP (Phlébite) et /ou une Embolie Pulmonaire**

*Le **XARELTO** est un médicament anti thrombotique veineux  
de la famille des Anti Xa, voie orale*

Début du traitement :  
Prescrit par :  
Pour une durée de :

**Attention signalez que vous êtes traité  
par le XARELTO chaque fois que vous  
consultez .**

**Posologie : 1 cp à 15 mg , 2 fois /j pendant 21 j puis à  
partir du 22 ° jour 1 cp à 15 mg,1 fois /j**



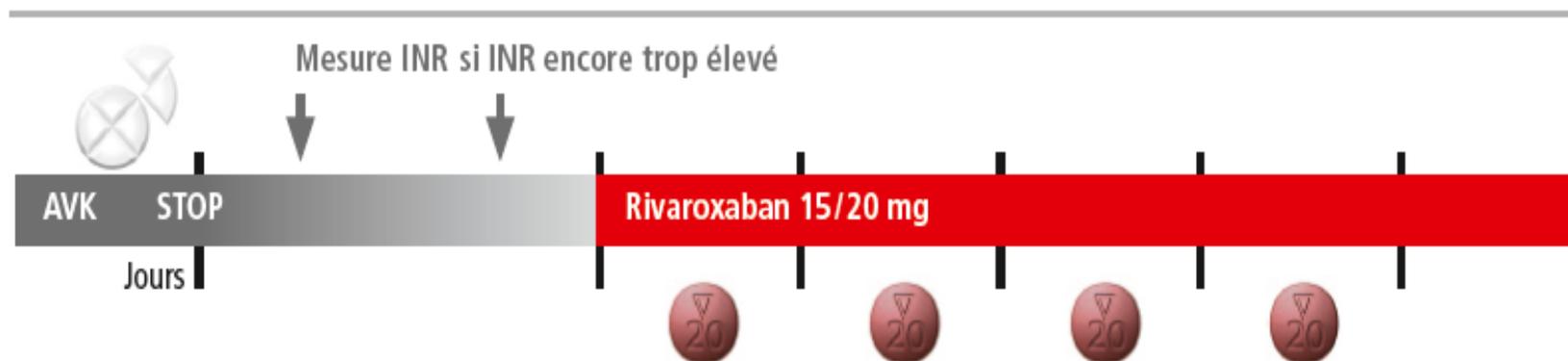
# NOAC: un schéma thérapeutique plus simple?

	ClCr > 50 ml/min	ClCr 30 – 49 ml/min	ClCr 15 - 29	ClCr < 15 ml/min
Rivaroxaban	15 mg bid 3 semaines puis 20 mg od	15 mg bid 3 semaines puis 20 ou 15 mg od	?	Non recommandé

Toujours à la même heure, au milieu d'un repas



# RELAIS AVK/ RIVAROXABAN



Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique ainsi que traitement de la TVP et prévention à long terme de la TVP et de l'EP :

Commencer avec rivaroxaban dès que INR < 2.5

**Relais direct sans traitement initial de 21 j**

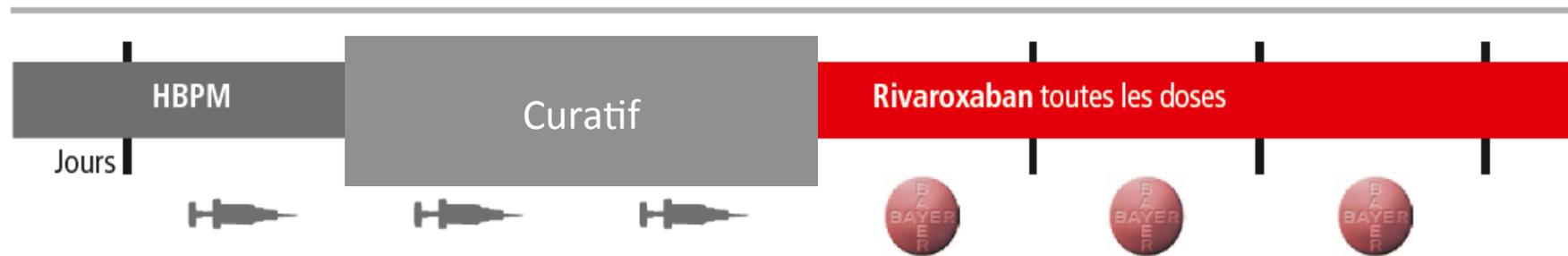
Attention les patients bien équilibrés par les AVK et ayant bien compris leur gestion et les ajustements de posologie ne sont pas des candidats au relais AVK pour l'instant



**Attention !**  
**Tout patient bien équilibré par un AVK**  
**et qui a compris ce traitement, PAS DE**  
**RELAIS NOAC en cas de MTEV !**



# RELAIS HBPM curative RIVAROXABAN



**Si HBPM 10j relais par Xarelto 2x15 mg pendant 11 j etc...  
Il faut toujours au moins 21 j d'anticoagulation  
en phase aigue de la MTEV**





Interactions de rivaroxaban avec d'autres médicaments : <sup>9,29,30</sup>

Médicaments	Association avec le rivaroxaban	Concentration plasmatique du rivaroxaban	Commentaire
Acétaminophène, cyclosporine, nifédipine, félodipine, midazolam, triazolam, quinidine, fluconazole, dexaméthasone, érythromycine	✓	↔	Association possible sans limitation
Simvastatine, atorvastatine	✓	↔	Association possible sans limitation
Vérapamil, amiodarone, digoxine	✓	↔	Association possible sans limitation
Antacides, oméprazole, antagonistes du récepteur H <sub>2</sub> , ranitidine	✓	↔	Association possible sans limitation
AAS (≤ 100 mg), clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Naproxène, AINS	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clarithromycine, télichromycine	≈	↗	*Prudence chez les patients avec insuffisance rénale
Rifampicine, phénobarbital et substances apparentées, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis	✗	↓	Avec 10 mg de rivaroxaban dans la TEV p OS autorisé
Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2.6 fois
Inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir, indinavir, atazanavir, e. a.	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2.5 fois
Double antiagrégation plaquettaire (AAS & clopidogrel, AAS & prasugrel, AAS & ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg ≥ risque hémorragique significativement majoré (comme sous AVK ou HBPM)



*Use of New Generation Oral Anticoagulant agents in patients receiving anti platelet therapy after an acute coronary syndrome / Meta-analysis, Arch Int Med 2012*

The use of Anti Xa direct thrombin inhibitors is associated with a dramatic increase in major bleedings events, which might offset all ischemics benefit in patients receiving anti platelet therapy after ACS

**NOAC et Anti Plaquettaire  
SUR RISQUE HEMORAGIQUE**



	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Elimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp

**réalités** CARDIOLOGIQUES # 288\_Septembre 2012\_Cahier 1



# Transporteur et Métabolisme

Interactions pharmacocinétiques via les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450)	-	Substrats de l'isoenzyme 3A4 du CYP450, d'où un risque majoré de saignement en cas d'association à un inhibiteur de ce CYP (notamment : inhibiteurs calciques, amiodarone, ticagrélor, macrolides, antifongiques azolés, antirétroviraux, cimétidine)
--	---	---

**Les cytochromes P450 (CYP) sont une importante famille d'enzymes dont la principale fonction est de catalyser l'oxydation d'un grand nombre de composés organiques.**

**Leurs substrats peuvent être des métabolites intermédiaires, des médicaments, des drogues ou des composés chimiques provenant de l'environnement**



# Transporteur et Métabolisme

<b>Interactions pharmacocinétiques via la glycoprotéine P (Pgp)</b>	Substrats de la Pgp, d'où un risque majoré de saignement en cas d'association à un inhibiteur de ce transporteur (notamment : quinidine, inhibiteurs calciques, amiodarone, atorvastatine, ticagrélor, macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du HIV, ciclosporine)
---	---

**Les transporteurs transmembranaires influencent le profil pharmacocinétique de nombreux médicaments.** Parmi ces transporteurs, l'un des mieux connus et des plus importants d'un point de vue clinique est la **glycoprotéine-P (Pgp)**. La Pgp appartient à la superfamille des transporteurs ABC et a été **l'un des premiers transporteurs mis en évidence dans les phénomènes de résistance multidrogue (MDR)** des cellules cancéreuses



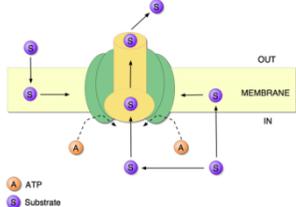
Table 2: Concomitant use with agents affecting cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein pathways.

	Strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp	Moderate to strong CYP3A4 and/or P-gp inhibitors	Strong inducers of CYP3A4	Substrates of CYP3A4 and/or P-gp
Effect on rivaroxaban plasma concentration	Increase rivaroxaban plasma concentration	Increase plasma concentrations but the effect is not clinically relevant	Decrease rivaroxaban plasma concentration	No clinically relevant effect on rivaroxaban plasma concentration
Drugs	HIV protease inhibitors Azole-antimycotics (Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole)	Fluconazole Erythromycin Clarithromycin Amiodarone <sup>a</sup> Verapamil	Rifampicin Phenobarbital Phenytoin Carbamazepine St John's wort	Digoxin Atorvastatin Midazolam
Recommendation	Not recommended	Permitted Use with caution in patients with renal impairment and increased risk of bleeding	Permitted Use with caution	Permitted

<sup>a</sup>Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided. CYP, cytochrome P450; P-gp, P-glycoprotein.

**Thrombosis Haemstasis 2012**



	<b>Pradaxa®</b>	<b>Xarelto®</b>	<b>Eliquis®</b>	<b>Lixiana®</b>
<b>Interactions</b>				
Principe actif 	<b>Inhibiteurs P-gp</b> <i>Quinine/Quinidine:</i> <b>Ctr-Indic</b> <i>Amiodarone</i> <i>Dronédarone</i> <b>éviter</b> <i>Vérapamil, macrolides</i> <i>imidazolés:</i> <b>prudence...</b>	<b>Inhibiteurs CYP3A4 et P-gp:</b> <b>éviter</b>	<b>Inhibiteurs CYP3A4 et P-gp:</b> <b>éviter</b>	<b>Inhibiteurs P-gp:</b> <b>réduire</b> 
Principe actif 	<b>Inducteurs P-gp</b> <b>éviter</b>	<b>Inducteurs CYP3A4 et P-gp:</b> <b>prudence</b>	<b>Inducteurs CYP3A4 et P-gp:</b> <b>prudence</b>	<b>Inducteurs P-gp:</b> <b>éviter</b>

**Inducteurs P-gp:** rifampicine, millepertuis.

**Inhibiteurs CYP3A4:** antifongiques azolés (kétocon, intracon, voricon, posacon), CAF, clarithromycine, érythromycine, inhibiteurs des protéases du VIH

**Inducteurs CYP3A4:** rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis



# CI et Interactions

Les contre-indications sont

- Les saignements, les troubles de l'hémostase ou une lésion organique susceptible de saigner
- Les atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique
- L'insuffisance rénale sévère en cas de Clcr < 30 mL/min
- Administration concomitante avec un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine ou le tacrolimus

Les interactions médicamenteuses connues sont avec :

- Les antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ainsi que l'aspirine, quelle que soit l'indication et la dose
- Les antiarythmiques : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil
- Les antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Les anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Certains antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- Les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2
- Certaines plantes, comme le millepertuis
- -Inhibiteurs de protéases (ritonavir, ...), et les médicaments de la transplantation, ciclosporine, tacrolimus



# Le risque de MESUSAGE des NOAC

- Il existe un risque potentiel de mésusage avec les nouveaux anticoagulants en raison :
  - de leur nouveauté ;
  - des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif ;
  - de l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance) ;
  - des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, aux sujets âgés et aux patients de petits poids ;
  - de l'élargissement possible des indications compte-tenu de la facilité d'emploi des médicaments.



# NOAC et observance ?

Pathologies	Taux d'inobservance
Epilepsie	30-50%
Arthrite	55-71%
Hypertension	40%-72%
Diabète	31-98%
Contraception hormonale	8%
Asthme	30-40%
Alcoolisme	48-56%
Transplantation d'organe	48-80%
Anticoagulants	30%
THS des déficiences en œstrogènes	57%



## Série les chirurgiens: le week-end du chirurgien



**STV**

Mini-revue

Sang, Thrombose, Vaisseaux 2012 ;  
24, n° 6 : 269-78

### Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Actualisation 2012\*

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)

# Gestion pré opératoire

NOAC Janvier 2013

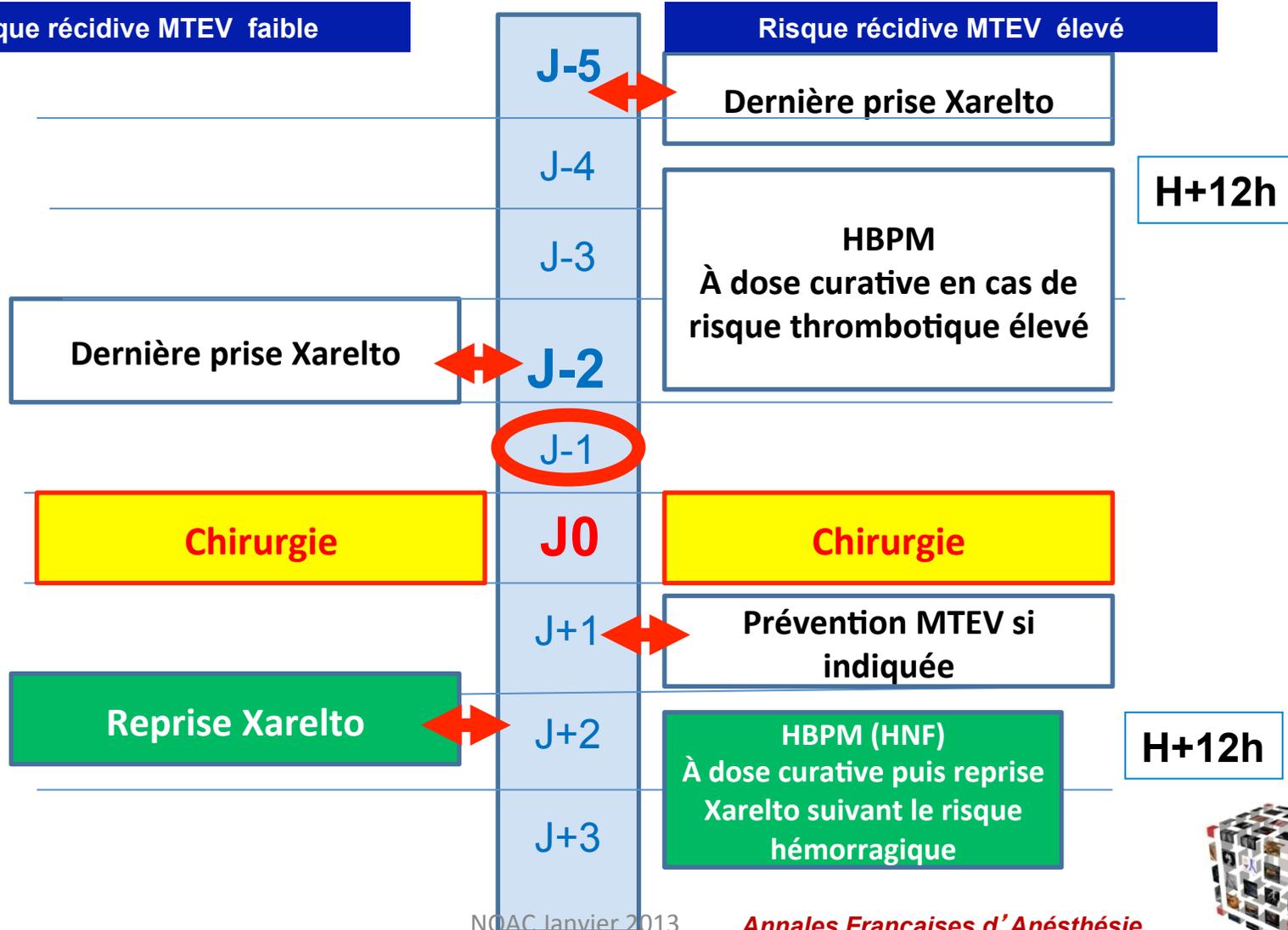


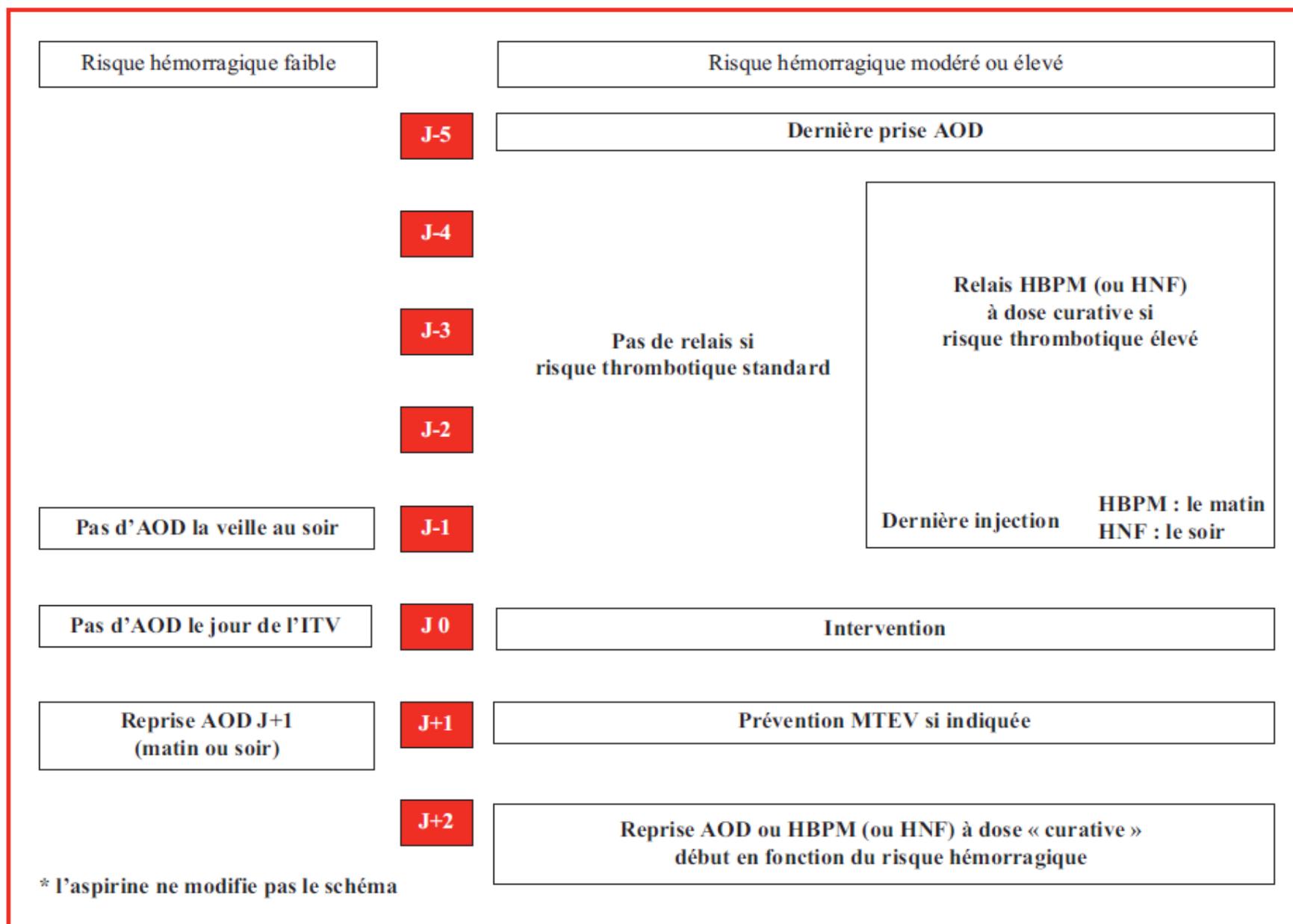
# Propositions du GIHP et du GEHT Arrêt XARELTO avant chirurgie

**JAMAIS de CHEVAUCHEMENT**

Risque récursive MTEV faible

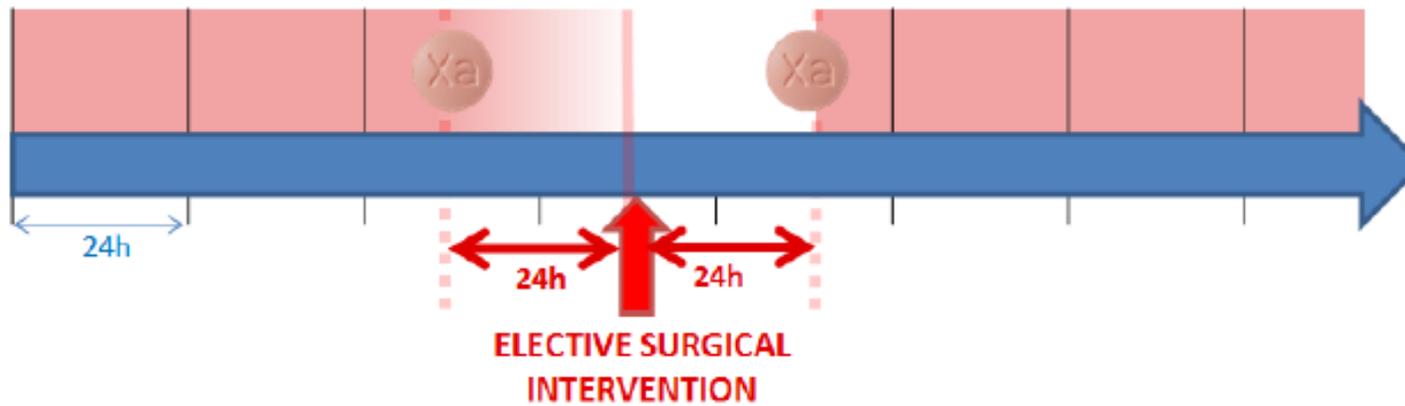
Risque récursive MTEV élevé



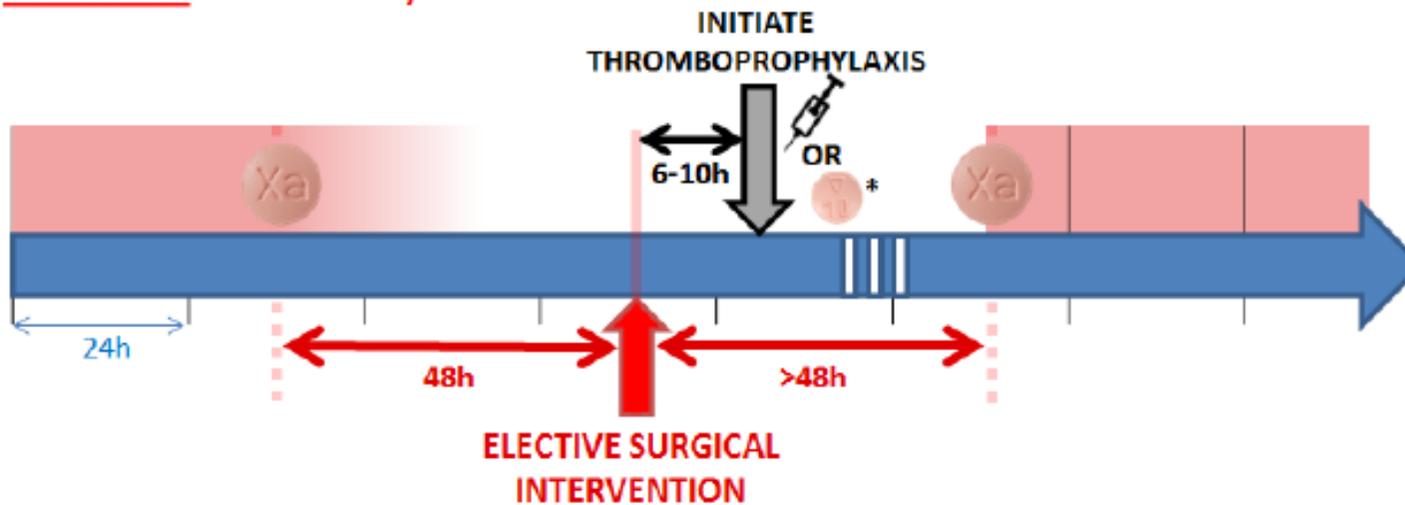


**Figure 1.** Exemple de protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD pour une chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique ou a risque hémorragique modéré ou élevé. En cas de relais par une héparine (situation B), aucun chevauchement entre les 2 anticoagulants n'est autorisé, ni en pré-, ni en postopératoire.

### STANDARD PROCEDURE/PATIENT



### HIGH RISK PROCEDURE/PATIENT

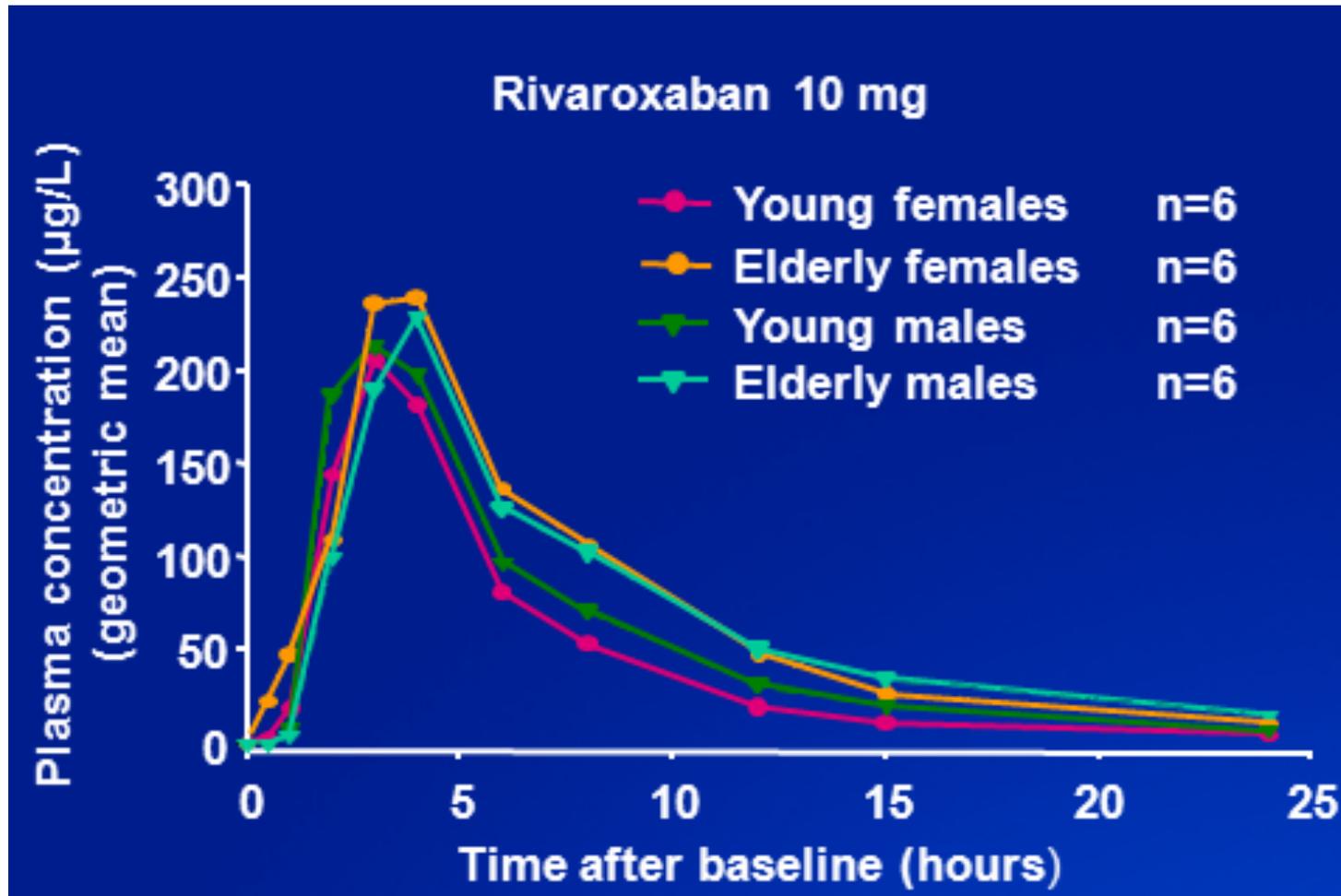


\*Thromboprophylaxis with rivaroxaban low dose (10mg OD) only recommended in case of THR and TKR surgery<sup>9</sup>.

Rivaroxaban: A Practical Guide V1.0 – 6 July 2012

NOAC Janvier 2013



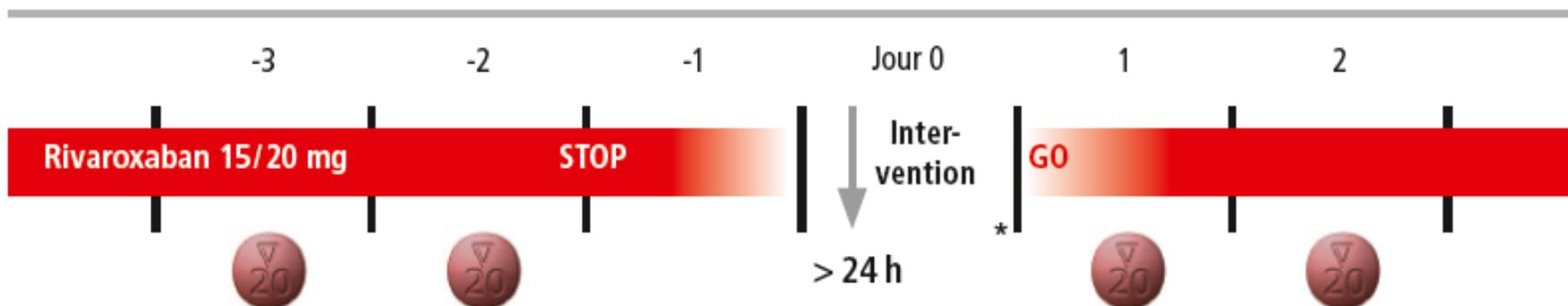


Document G Pernod

NOAC Janvier 2013



Une intervention invasive ou une chirurgie devrait être pratiquée au plus tôt 24 h après la dernière prise de rivaroxaban.



**Pas de CHEVAUCHEMENT**



Influence de la dose et du moment de la prise du comprimé sur l'hémostase d'un patient :

Moment de la prise du comprimé	Influence du rivaroxaban sur l'hémostase <sup>25</sup>		
	10 mg 1x par jour	20 mg 1x par jour	15mg 2x par jour
0–8 h	Modérée	Élevée	Élevée
9–15 h	Faible	Modérée	Modérée
16–24 h	Minime	Faible	Faible
> 24 h	Minime	Minime	Minime



# **RIVAROXABAN et les tests usuels d'hémostase**

**ATTENTION** la modifications de ces tests  
ne reflètent pas l'activité de cette  
molécule : sur dosage, sous dosage



Tests	Modifications
PLAQUETTES	Non modifiées
TEMPS de QUICK (secondes)	Allongement modéré
TAUX de PROTHROMBINE (TP %)	Abaissement modéré
INR	Ne doit pas être pris en considération et ne doit donner lieu à aucune interprétation Augmenté
TCA	Allongé, allongement proportionnel à la concentration plasmatique en rivaroxaban
Activité Anti Xa	Ne doit pas être pris en considération et ne doit donner lieu à aucune interprétation
Dosage facteurs de la coagulation, dérivés du TQ (FII,FV,FVII,FX) ou du TCA(FVIII, FIX,FXI,FXII)	Influencé par le rivaroxaban. Des travaux ont montré que l'interférence du Rivaroxaban dans la mesure du taux de chacun des facteurs de la coagulation peut être atténuée en diluant l'échantillon à tester.



Tests	Modifications
Fibrinogène	Non influencé
Temps de Thrombine	Non influencé
Recherche de l' anticoagulant du Lupus (LA) par le dRVV	Temps de dRVV peut être allongé
Bilan de THROMBOPHILIE (rPCA, AT, PC et PS)	<p><b>AT : augmentée</b>  La recherche d' une thrombophilie par une méthode de coagulation peut être faussée par le Rivaroxaban. Les méthodes chromogéniques pourraient être préférées</p>
D Dimères	<p><b>Diminution du taux plasmatique de D Dimères.</b> Le Rivaroxaban n' interfère pas sur la mesure de DD plasmatiques par méthode ELISA ou immunoturbimétrique (Type latex)</p>



# Les tests de contrôle

	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié



# Thrombophilie et NOAC

- Recherche d'un anticoagulant de type lupique est faussé (risque FP)
- **Dosage de l'activité de l'antithrombine, des protéines S et C peuvent être faussement augmenté → risque de sous diagnostique**
- Facteurs coagulants dérivés de système TCA ou TQ:
  - Interférence avec les dosages
  - **Recommandations de diluer fortement avant de doser les facteurs**
  - **Utilisation de techniques chromogènes**



**Prise en charge d' un patient traité par  
dabigatran ou rivaroxaban, au long cours  
présentant un saignement ou  
nécessitant une chirurgie urgente**

**Gilles Pernod et Pierre Albaladejo,**



## CHIRURGIE URGENTE, PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES ET NACO

### Dans tous les cas:

- Noter : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
- Prélever :
  - créatininémie (calculer une clairance selon Cockcroft)
  - dosage spécifique:
    - temps de thrombine modifié pour dabigatran
    - activité antiXa spécifique pour le rivaroxaban
- Contacter le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer
- Interrompre le traitement

**Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement**

**La surveillance postopératoire doit être prolongée**



## CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXABAN (Xarelto®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.

Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA  $\leq$  1.2 et TP  $\geq$  80 %

- Opérer

1.2 < TCA  $\leq$  1.5 ou TP < 80 %

- Attendre jusqu' à 12 h\* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser \*\*\*

TCA > 1.5

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser\*\*\*

\*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA  $\leq$  1.2 et TP  $\geq$  70-80 %, d'où la mention « jusqu' à 12 h »

\*\* Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients

La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase

Le rFVIIa est une option en dernier recours

**Remarque :** Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité antiXa si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban < 30 ng / ml.





## CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXAN (XARELTO®)

Votre établissement  
**dispose** d'un dosage  
spécifique de  
RIVAROXABAN  
(Xarelto®)

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml

- Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200ng/ml

- Attendre jusqu' à 12 h\* puis nouveau dosage\*\*  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant\*\*\*

200ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage\*\*  
**ou** (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser\*\*\*

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur



\*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu' à 12 h »

\*\*Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

\*\*\*Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

**CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité

Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA

L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase

Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

## SAIGNEMENT et DABIGATRAN (Pradaxa®) OU RIVAROXABAN (Xarelto®)

Votre établissement dispose  
d'un dosage spécifique de  
DABIGATRAN (Pradaxa®) ou  
RIVAROXABAN (Xarelto®)

**Hémorragie dans un organe critique**  
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg\*  
ou
- 2) CCP 50 UI / kg\*



**Hémorragie grave  
selon la définition HAS 2008**  
(hors cas précédent)

- Si [ ]\*\* ≤ 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat  
et si [ ]\*\* > 30 ng / ml
- ▶ Discuter l'antagonisation\*\*\* (pas toujours nécessaire)



\* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients

\*\* [ ] signifie concentration

\*\*\* CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg

Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

NOAC Janvier 2013

# Traitement TVP

## Aujourd' hui

- HBPM (pas de contrôle, pas d' antidote)
- AVK : Coumadine , Préviscan, Sintron (INR, antidote)
- COMPRESSION : Classe 3

## Demain

- HBPM (pas de contrôle, pas d' antidote)
- AVK : Coumadine, Préviscan , Sintron (INR, antidote)
- NOAC :
  - Rivaroxaban
  - Dabigatran
  - Apixaban
  - Edoxaban
  - Betrixaban
- COMPRESSION : Classe 3

Contrôle -  
Antidote -  
Mise en  
place  
différente



# Nouvelles études Phase IV

Bayer annonce par ailleurs la mise en place de deux études observationnelles : **XANTUS dans la FA, et XALIA dans le traitement des TVP**. Ces deux études internationales devraient inclure 10 000 patients. Le recrutement en France débutera au 3ème trimestre 2012.



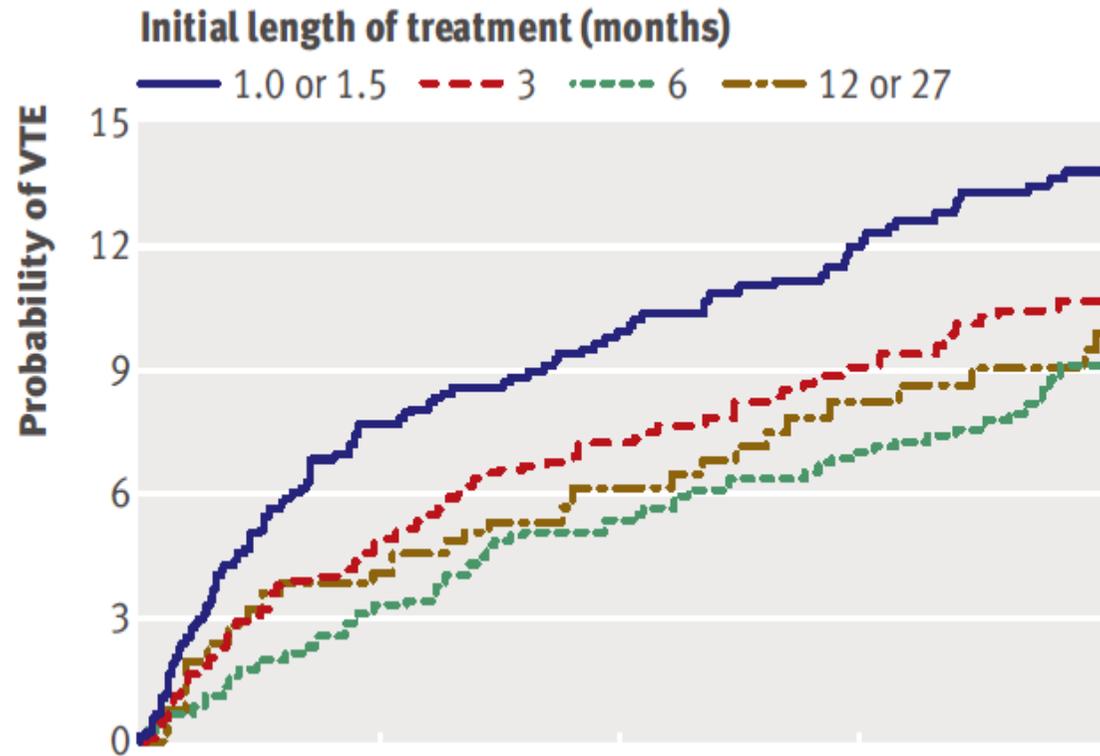
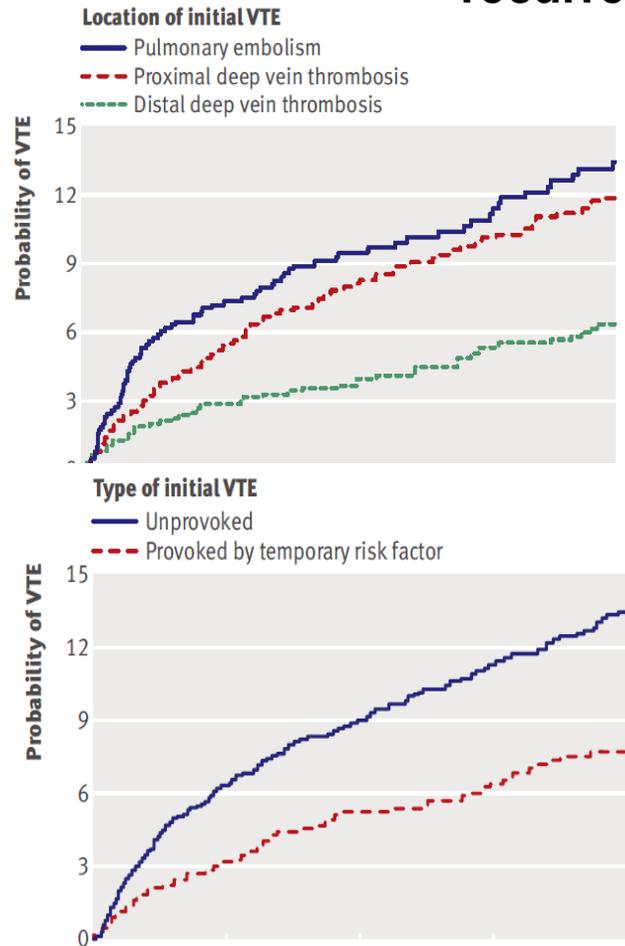


# Durée NOAC ?

NOAC Janvier 2013



**Conclusion** Three months of treatment achieves a similar risk of recurrent venous thromboembolism after stopping anticoagulation to a longer course of treatment. Unprovoked proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism have a high risk of recurrence whenever treatment is stopped.





# ACCP 2012

## Analyse et Décryptage

NOAC Janvier 2013



# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

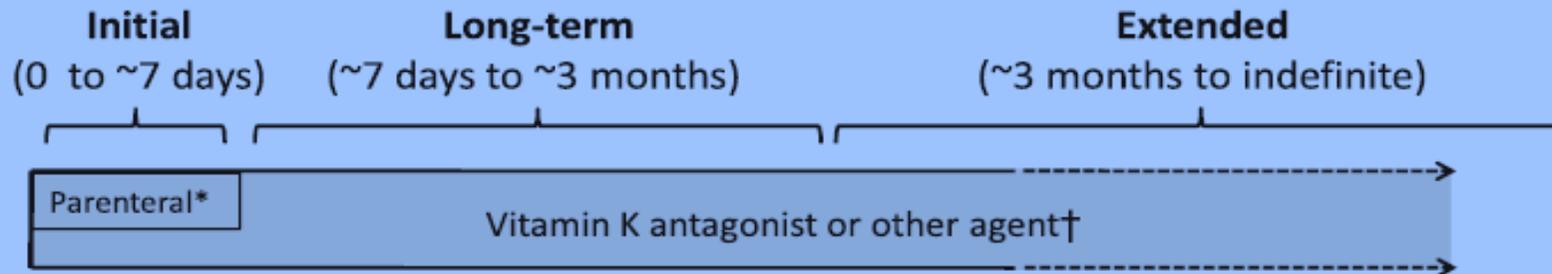
CHEST  
ONLINE

Antithrombotic Therapy for VTE Disease :  
Antithrombotic Therapy and Prevention of  
Thrombosis, 9th ed: American College of  
Chest Physicians Evidence-Based Clinical  
Practice Guidelines

Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri  
Bounameaux, Samuel Z. Goldhaber, Michael E. Nelson, Philip S. Wells,  
Michael K. Gould, Francesco Dentali, Mark Crowther and Susan R. Kahn

**Risque  
HEMORRAGIQUE**

## Phases of anticoagulation



\* Heparin, LMWH, fondaparinux ; † Includes LMWH, dabigatran, rivaroxaban

FIGURE 1. Phases of anticoagulation. LMWH = low-molecular-weight heparin.

**SYNTHESE : AC au long cours**

NOAC Janvier 2013



## Risk Factors<sup>a</sup>

Age > 65 y<sup>17-25</sup>

Age > 75 y<sup>17-21,23,25-34</sup>

Previous bleeding<sup>18,24,25,30,33-36</sup>

Cancer<sup>20,24,30,37</sup>

Metastatic cancer<sup>36,38,</sup>

Renal failure<sup>18,24,25,28,30,33</sup>

Liver failure<sup>19,21,27,28</sup>

Thrombocytopenia<sup>27,36</sup>

Previous stroke<sup>18,25,27,39</sup>

Diabetes<sup>18,19,28,32,34</sup>

Anemia<sup>18,21,27,30,34</sup>

Antiplatelet therapy<sup>19,27,28,34,40</sup>

Poor anticoagulant control<sup>22,28,35</sup>

Comorbidity and reduced functional capacity<sup>24,28,36</sup>

Recent surgery<sup>21,41,b</sup>

Frequent falls<sup>27</sup>

Alcohol abuse<sup>24,25,27,34</sup>

# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST  
ONLINE

Antithrombotic Therapy for VTE Disease :  
Antithrombotic Therapy and Prevention of  
Thrombosis, 9th ed: American College of  
Chest Physicians Evidence-Based Clinical  
Practice Guidelines

Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri  
Bounameaux, Samuel Z. Goldhaber, Michael E. Nelson, Philip S. Wells,  
Michael K. Gould, Francesco Dentali, Mark Crowther and Susan R. Kahn

**Risque  
HEMORRAGIQUE**

**Risque faible : 0 FDR  
Risque intermédiaire : 1 FDR  
Risque élevé : > 2 FDR**



# Durée du traitement AC en cas de TVP/EP

<b>1° Episode TVP et ou EP</b>	<b>AFSSAPS 2009</b>
<b>TVP Proximale, FD +</b>	<b>3 mois</b>
<b>TVP Proximale, FD -</b>	<b>&gt; 6 mois *</b>
<b>TVP Distale, FD +</b>	<b>6 semaines</b>
<b>TVP Distale, FD -</b>	<b>3 mois</b>
<b>TVP Cancer</b>	<b>Pas de relais AVK, 3 à 6 mois HBPM, puis AVK long cours</b>
<b>TVP MS, FD +</b>	<b>3 mois</b>
<b>TVP MS, FD -</b>	<b>3 à 6 mois</b>
<b>2° Episode TVP Proximale et ou EP</b>	<b>AVK long cours</b>
<b>2° Episode TVP distale</b>	<b>AVK 6 mois, voire plus (cas/cas)</b>

AFSSAPS 2009

**Facteur déclenchant +++++**  
**Ré évaluation régulière**  
**du risque hémorragique**  
**COMPRESSION : 2 ans**

NOAC Janvier 2013



# News : traitement au long cours

+ HBPM (Cancer)

+ AVK

- INR entre 2 et 3

- INR entre 1.5 et 1.9

+ NOAC

+ Aspirine 100 mg : étude ASPIRE et WARFASA

A choisir en fonction du risque  
hémorragique





**En cas de MTEV l' utilisation des  
nouveaux AC va nous faciliter la tâche  
.....OUI et NON !**

**INFO médecin prescripteurs et patients ++++  
DEVOIR D' INFORMATION de tous ++++**



# Aspects économiques

1 million 100 000 patients aux AVK en France

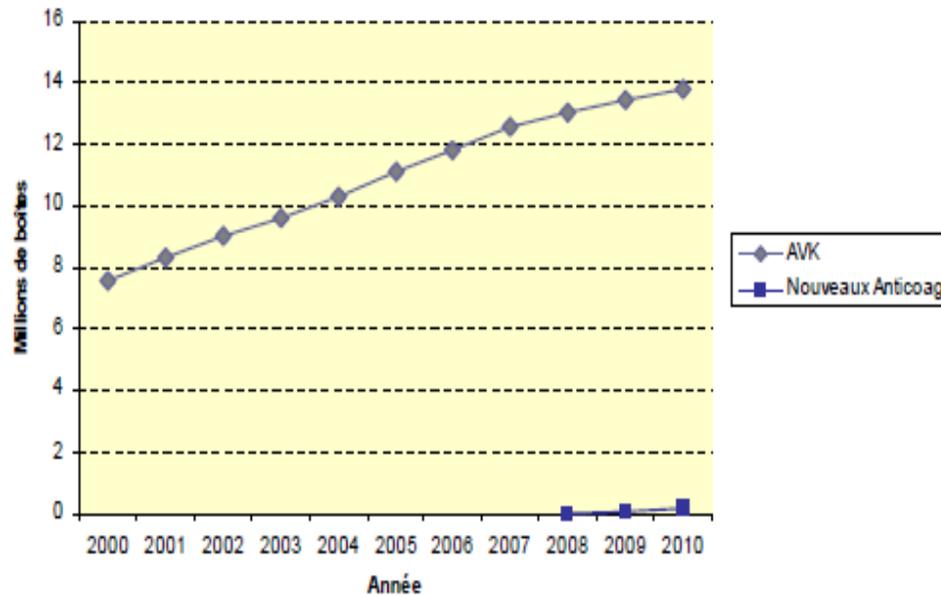


Figure 1 : Evolution des ventes d'anticoagulants oraux (AVK, dabigatran et rivaroxaban)

## Taux de remboursement SS 65%

**XARELTO 15 mg comprimé pelliculé :**  
boîte de 14, prix public TTC = 37,66 euros  
boîte de 28, prix public TTC = 71,02 euros  
boîte de 42, prix public TTC = 104,37 euros  
**Soit 4,97 € / j**

**XARELTO 20 mg comprimé pelliculé :**  
boîte de 14, prix public TTC = 37,66 euros  
boîte de 28, prix public TTC = 71,02 euros  
**Soit 2.29 € / j**

**Pour mémoire : Coumadine 5 mg**  
1 boîte fr 30 = 6.75 €  
**Soit 0.225 € / j**

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

NOAC Janvier 2013



# Les Check Listes XARELTO



# Introduction initiale

- **Diagnostic de certitude : TVP et/ou EP**
- **L' AMM du XARELTO est elle en relation avec la situation clinique ?**
- **Situation du patient :**
  - **Age > 75 ans : réflexion**
  - **Facteurs de co morbidités à l' origine d' interactions avec le XARELTO :**
  - **Traitements réguliers rendant l' association avec le XARELTO potentiellement dangereuse**
- **Avant la prescription, évaluation du risque hémorragique, score HAS – BLED, si > 3 réflexion**
- **Prescription initiale :**
  - **XARELTO 15 mg X 2, 21 jours**
  - **NFS + Créatinine + Clairance (COKROFT)**
- **Remettre au patient un document d' information et solliciter son avis**
- **Remettre au patient une carte XARELTO**
- **Précisez au patient la prise de XARELTO au cours des repas et toujours à la même heure**
- **Prescription compression classe 3 pour mémoire**



# Relais à J22

- Si Clairance  $> 49$  ml / mn : passage à 20 mg / J
- Si Clairance entre 30 et 49 ml / mn
  - si risque hémorragique faible : 20 mg / J
  - Si risque hémorragique significatif 15 mg / J, dans ce cas ré évaluation régulière Clairance et HAS Bled (tous les 3 mois)

Dans EINSTEIN TVP et EP, la dose de 15 mg n' existait pas



# Nouvelles études Phase IV (Vraie Vie)

Bayer annonce par ailleurs la mise en place de deux études observationnelles : **XANTUS dans la FA, et XALIA dans le traitement des TVP**. Ces deux études internationales devraient inclure 10 000 patients. Le recrutement en France vient de débuter



# A lire !



Rapport thématique

Les anticoagulants en France en 2012 :

Etat des lieux et surveillance

Jullet 2012

NOAC Janvier 2013



# A lire !

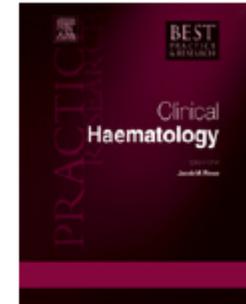
Best Practice & Research Clinical Haematology 25 (2012) 351–360



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## Best Practice & Research Clinical Haematology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/beha](http://www.elsevier.com/locate/beha)



12

## The promise of novel direct oral anticoagulants

Ron Hoffman, MD, Head of In-patient Hematology Unit<sup>a,b,\*</sup>,  
Benjamin Brenner, MD, Director<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

<sup>b</sup> Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel



# A lire !

Consensus Paper

© Schattauer 2012

## Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor

Thromb Haemost 2012; 108: ■■■■

Alexander G. G. Turpie<sup>1</sup>; Reinhold Kreutz<sup>2</sup>; Juan Llau<sup>3</sup>; Bo Norrving<sup>4</sup>; Sylvia Haas<sup>5</sup>

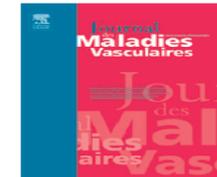
<sup>1</sup>Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>2</sup>Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité, Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Critical Care, Hospital Clínico, Valencia, Spain; <sup>4</sup>Department of Clinical Neuroscience, Lund University Hospital, Lund, Sweden; <sup>5</sup>Institute for Experimental Oncology and Therapy Research, Technical University of Munich, Germany

Journal des Maladies Vasculaires (2012) xxx, xxx–xxx



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

## Questions – réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ☆

*Questions – answers on the use of rivaroxaban for the treatment of  
venous thromboembolic disease*

G. Pernod<sup>a,\*</sup>, A. Elias<sup>b</sup>, I. Gouin<sup>c</sup>, C. Gaillard<sup>d</sup>, P. Nguyen<sup>e</sup>,  
P. Ouvry<sup>f</sup>, P. Sié<sup>g</sup>

NOAC Janvier 2013



# A lire !

**STV**

Éditorial

Sang Thrombose Vaisseaux 2012 ;  
24, n° 6 : 261-5

## Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire : devoir d'information

New oral anticoagulants, treatment of lower limbs deep venous thrombosis and non-valvular atrial fibrillation: a call to information!

Jean-Pierre Laroche<sup>1</sup>, Jean-Michel Juliard<sup>2</sup>, Emmanuel Touzé<sup>3</sup>, Jean-Marc Pernès<sup>4</sup>, Ludovic Drouet<sup>5</sup>

**STV**

Mini-revue

Sang Thrombose Vaisseaux 2012 ;  
24, n° 6 : 269-78

## Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Actualisation 2012\*

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)







NOAC Janvier 2013