

Anticoagulants Oraux Direct

« UE 134 »

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

Delphine Borgel

Pr Hématologie

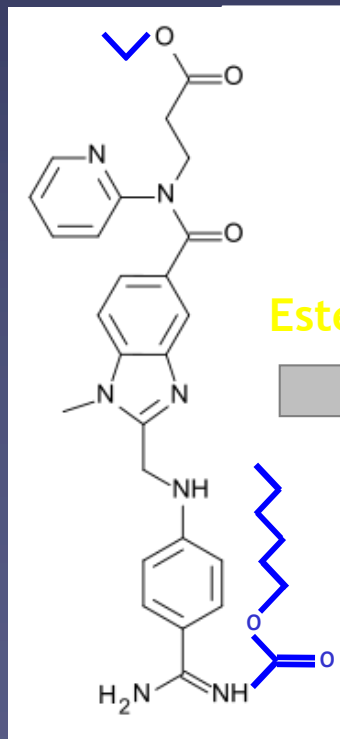
Faculté de Pharmacie Paris Sud

Hôpital Necker

Structure chimique

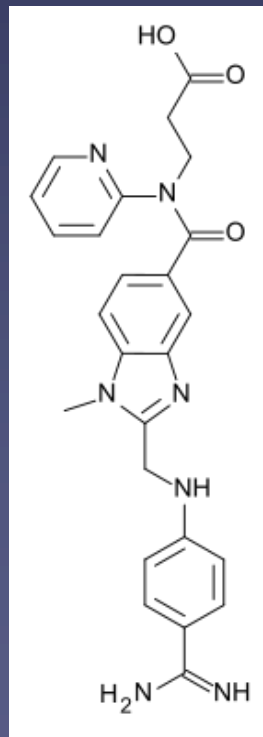
dabigatran

628 Da (Benzylamine)



Dabigatran
etexilate

Estérases

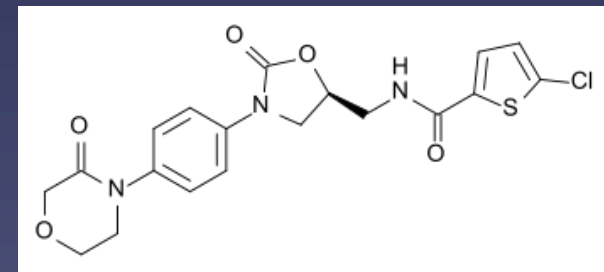


Dabigatran

Non peptidique

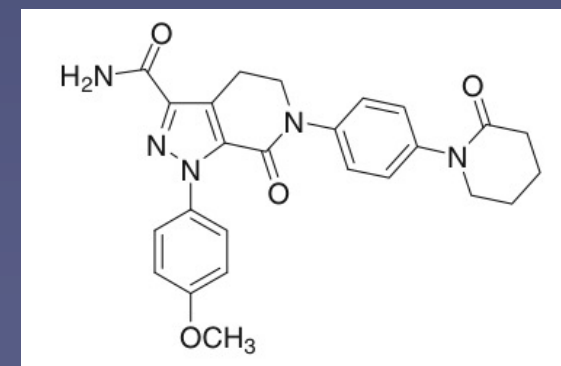
rivaroxaban

436 Da (Oxazolidinone)



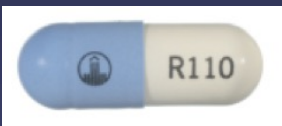
Forme active

Apixaban



Forme active

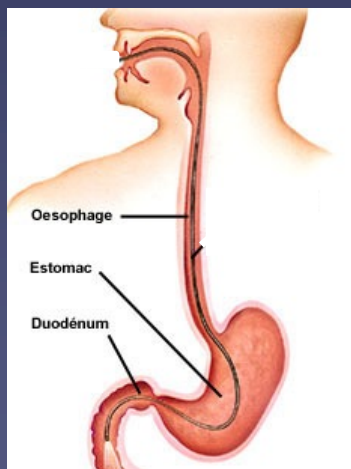
Pharmacocinétique du dabigatran etexilate



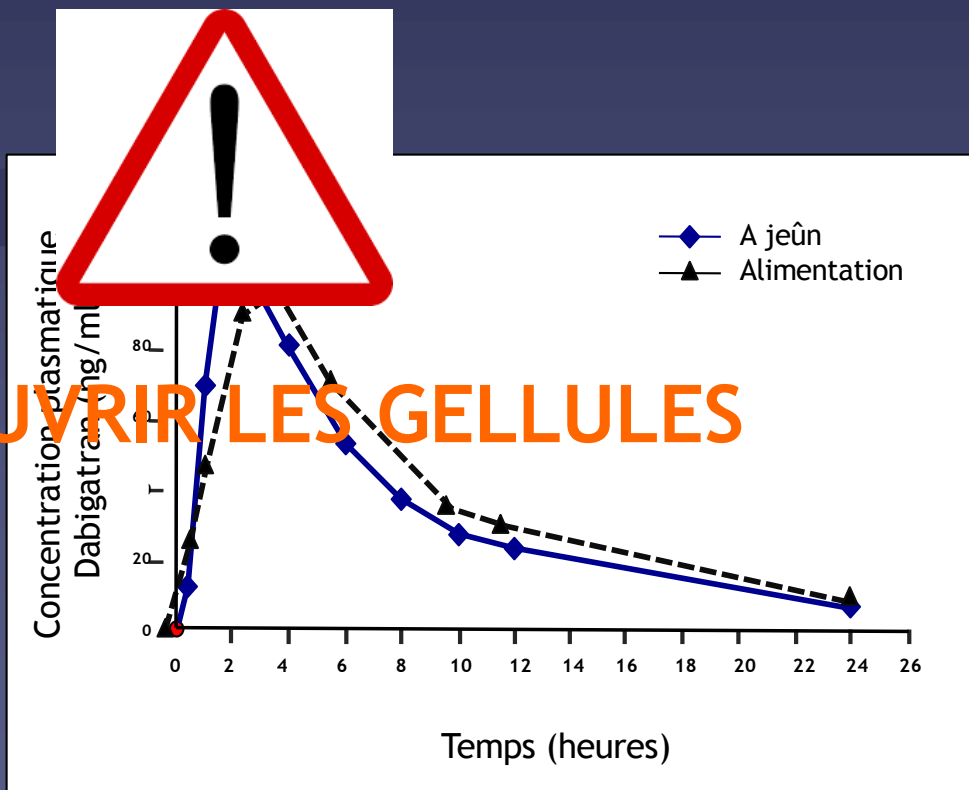
Biodisponibilité
~6,5%

Estérases

D-Glucuronides



NE PAS OUVRIR LES GELLULES



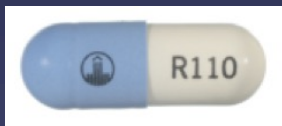
93,5% non absorbé

Elimination biliaire t_{max} à jeûn
(~6%) Alimentation

1-2h
2-4h

*Stangier et al 2005
Blech et al 2008
Stangier et al 2008*

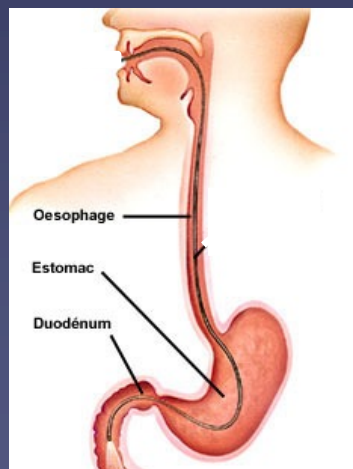
Pharmacocinétique du dabigatran etexilate



Biodisponibilité
~6,5%

Estérases

D-Glucuronides



Pas de participation
du Cyt P450

93,5% non absorbé

Élimination biliaire
(~6%)

Interactions médicamenteuses du dabigatran

Pharmacocinétiques

P-gp Inhibiteurs (ketoconazole, cyclosporine, amiodarone, quinidine...)

 Inducteurs (rifampicine, millepertuis...)

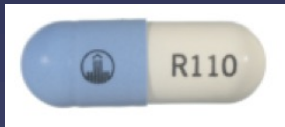
pH gastrique

Pharmacodynamiques

AINS

Autres antithrombotiques (AAS, Clopidogrel....) **Risque hémorragique!**

Pharmacocinétique du dabigatran etexilate

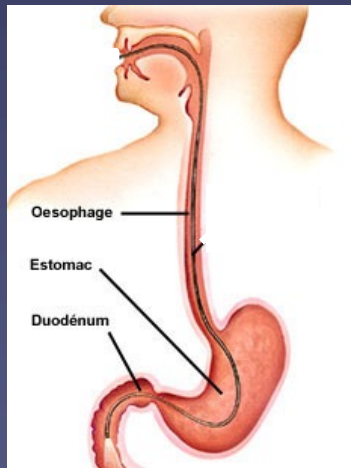


Biodisponibilité
~6,5%

T1/2 = 12-14h

Estérases

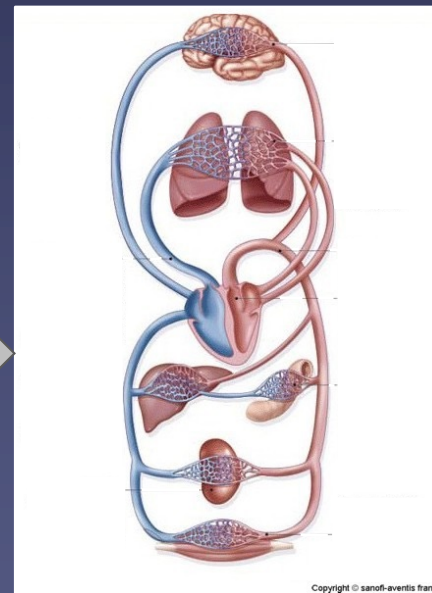
D-Glucuronides



93,5% non absorbé



Elimination biliaire
(~6%)



Volume distribution ~65L
Liaison Prot Plasm ~35%



Elimination rénale
85%
sous forme active

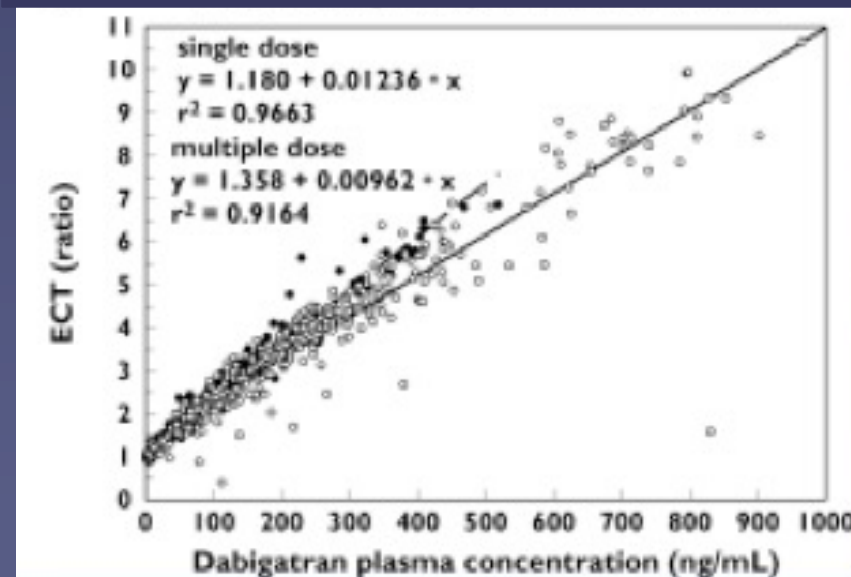
Pharmacocinétique/pharmacodynamie du dabigatran

Pharmacocinétique

Prédictible (C_{max} et AUC linéaire de 10 à 1200 mg/j)

→ variabilité inter et intra-individuelle ≈40%
Prise au cours des repas

Très bonne corrélation PK/PD

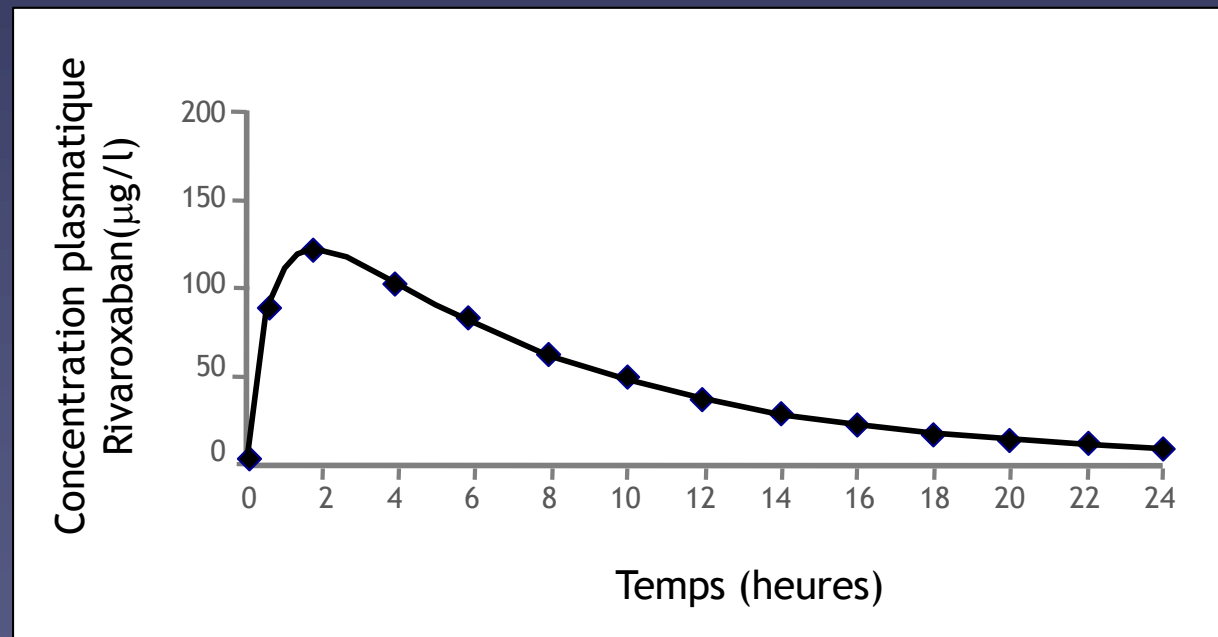
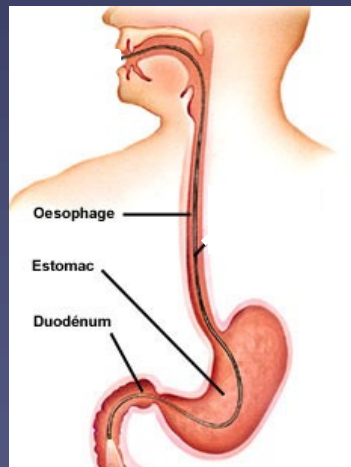


Stangier et al 2007

Pharmacocinétique du rivaroxaban



Biodisponibilité
Jusqu' à 15mg: **80-100%**

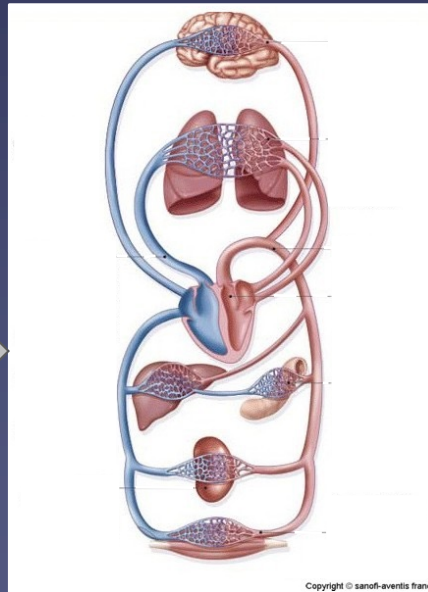
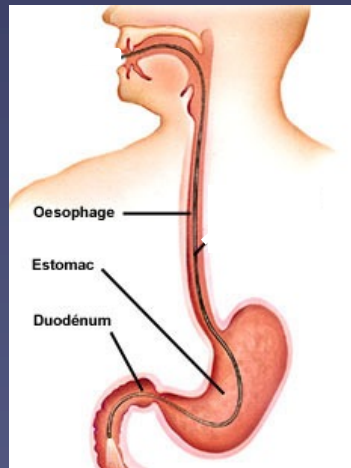


A jeun T_{max} 1-2h
Alimentation T_{max} 2,5-4h

Pharmacocinétique du rivaroxaban



Biodisponibilité
Jusqu' à 15mg: **80-100%**



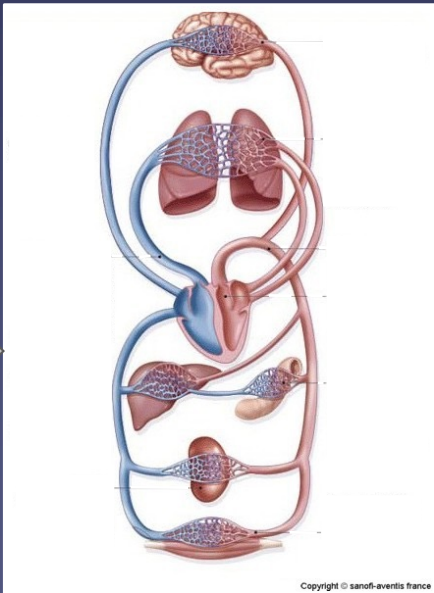
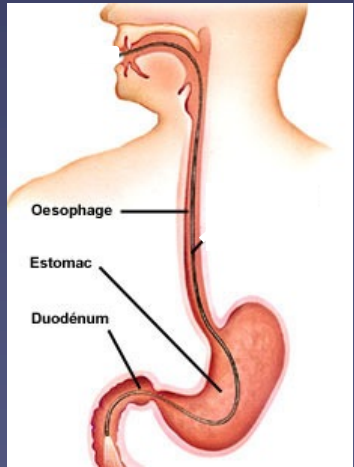
Volume distribution ~ **50L**
Liaison Prot Plasm ~ **94%**

Pharmacocinétique du rivaroxaban

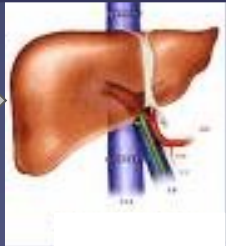


Biodisponibilité
Jusqu' à 15mg: **80-100%**

T1/2 = 7-11h



2/3 métabolisé
CYP 3A4, 2J2



Volume distribution ~ **50L**
Liaison Prot Plasm ~ **94%**

Élimination rénale
1/3 inactif
1/3 actif

Élimination biliaire
1/3 (Inactif)

Interactions médicamenteuses du rivaroxaban

Pharmacocinétiques

Substrats CYP 3A4 et P-gp

Antifongiques azolés

ex: Kétoconazol (AUC x 2,6)

Inhibiteur de la protéase du VIH

ex: ritonavir (AUC x 2,5)

Liaison aux protéines plasmatiques...

pH gastrique

Pharmacodynamiques

AINS, Autres antithrombotiques..... Risque hémorragique!

Pharmacocinétique/pharmacodynamie du rivaroxaban

Pharmacocinétique

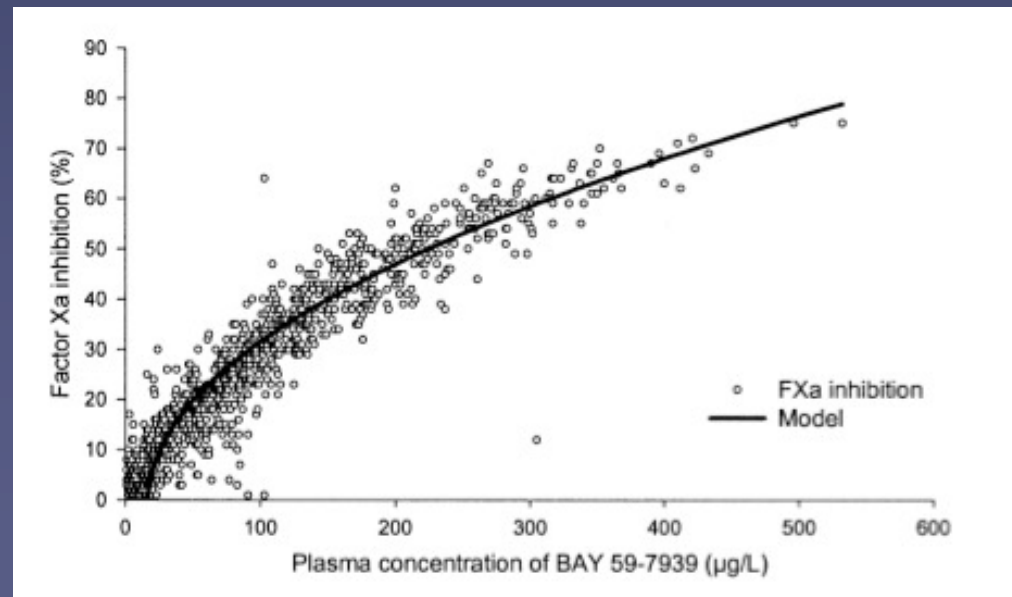
Prédictible



variabilité inter et intra-individuelle $\approx 40\%$

Prise au cours des repas

Très bonne corrélation PK/PD

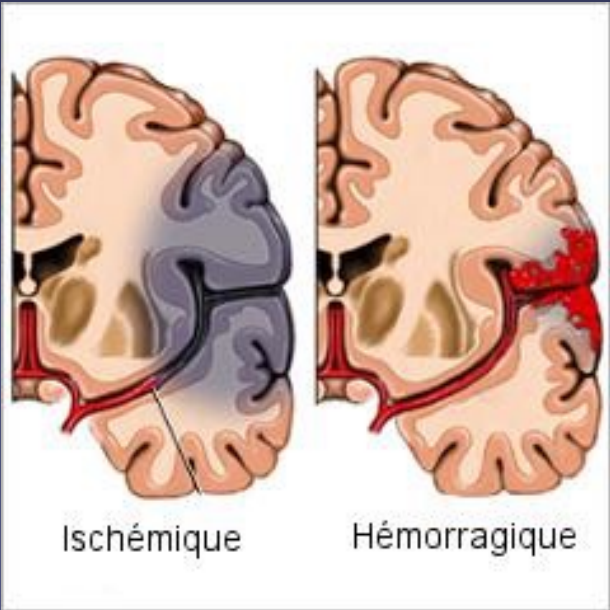


Comparaison inhibiteurs directs actifs par VO

Médicament	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Cible	FXa	FXa	FIIa
Ki	0.4 nM	0.08 nM	4.5 nM
Prodrogue	Non	Non	Oui
Biodisponibilité	80%	66%	6.5%
Tmax	~3h	3h	1-2h
Cmax	~130 ng/mL	~40-50 ng/mL	~100 ng/mL
½ vie	7-11h	8-15h	9-13h
Elimination	33% rénale active 33% rénale inactive 33% fécale	25% rénale active 75% fécale	80% rénale active
Métabolisation/Int eractions	CYP3A4 + PGP inhibiteur	CYP3A4 + PGP inhibiteur	PGP inhibiteurs
Liaison protéines	94%	~90%	35%

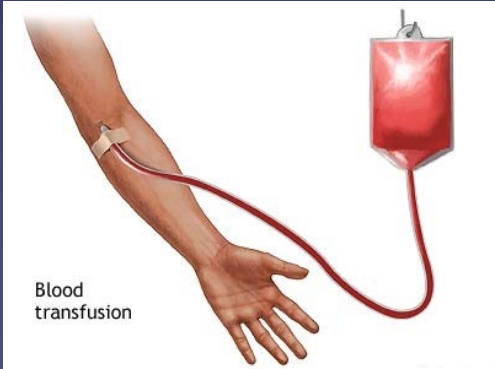
Les AOD sont-ils équivalents aux AVK?

Sous AOD



Idem

-50%



Saignement Majeur
Pas de différence (NS)



Saignement GI +25%

Mortalité -10%

Les tests Biologiques

Le « suivi biologique » ?

NON

Les tests Biologiques

Le « suivi biologique » ? **NON**

La nécessité d'une mesure ponctuelle? **OUI**

Dépister surdosage ou accumulation
Hémorragie
Activité résiduelle (acte invasif...)
Observance

Les tests Biologiques

INR non adapté au suivi

Anti-Xa

(Xarelto®, Eliquis® et Lixiana®)



Anti-IIa

(Pradaxa®)



Dosages spécifiques disponibles dans certains centres

Attention sous AOD perturbation des tests d'hémostase
(TP/TCA)

Les Indications - La Posologie

Dabigatran	Prévention MTEV	220 mg/j en 2 prises	
	ou	150 mg /jen 2 prises *	
	Préventions AVC	300 mg/j en 2 prises	
	ou	220 mg/j en 2 prises *	
Rivaroxaban	Prévention MTEV	10 mg/j	en 1 prise
	Préventions AVC	20 mg/j	en 1 prise
	ou	15 mg/j	en 1 prises *
	Traitement TVP/EP	30 mg/j	en 2 prises
		puis 20mg/j	en 1 prise
Apixaban	Prévention MTEV	5 mg/j	en 2 prises
	Préventions AVC	10 mg/j	en 2 prises
	ou	5 mg/j	en 2 prises **
	Traitement TVP/EP	20 mg/j	en 2 prises 7j
		puis 10mg/j	en 2 prises

*: >80 ans, Risque hémorragique élevé, Cl cr 30-50 mL/min, Cl cr 15-29 mL/min<50 kg, associations médicamenteuses..

Les Indications

Préventions AVC

Prévention MTEV

Traitement MTEV

Doses et schéma d'administration variable

- d'une indication à l'autre
- d'une molécule à l'autre
- dans des situations particulières (sujet âgé, fonction rénale, associations médicamenteuses, ...)

Les Contre Indications

-Xabans

Dabigatran

Allergie
Insuffisance hépatique sévère
Risque hémorragique
Grossesse, Allaitement
Malade non coopérant...

IR sévère
30 <... < 15 ml/min précautions
< 15 ml/min déconseillé

IR sévère (<30 ml/min)
Porteur prothèse valvulaires
Inhibiteurs puissants P-gp

AOD Non recommandés chez les patients avec Syndrome des anti-phospholipides

En cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente

Développement d'antidotes spécifiques:

- Dabigatran: Idarucizumab, Praxbind® (AMM)
Ac anti-dabigatran
- -Xabans: Andexanet alpha, Andexxa®
Approuvé par le FDA. AMM conditionnelle
FXa modifié

PPSB ou Feiba - en dernière intention FVIIa

(Propositions du GHP)

eurekapro.fr/gihp-page/groupe-interet-en-hemostase-perioperatoire

Mise en Garde

Les risques sont les mêmes qu'avec les AVK

Hémorragiques si surdosage

Thrombotiques si sous dosage

Information au Patient

L'absence de surveillance biologique ne doit pas banaliser le traitement

Expliquer clairement

- les risques
- prises régulières
- en cas d'oubli...
- Eviter sports violents...
- Signaler le traitement au professionnels de santé
- Eviter automédication (AINS)