



Lille 2
Université du Droit
et de la Santé

Réunion de pharmacologie du CHRU de Lille

Institut GERNEZ RIEUX
Le 03/10/2013

F BRIGADEAU pôle de cardiologie CHRU de Lille

CONFLITS D'INTERETS

- BOEHRINGER
- BAYER
- BMS
- BIOSENSE WEBSTER
- St JUDE MEDICAL
- BOSTON SCIENTIFIC
- BIOTRONIK
- MEDTRONIC
- SORIN

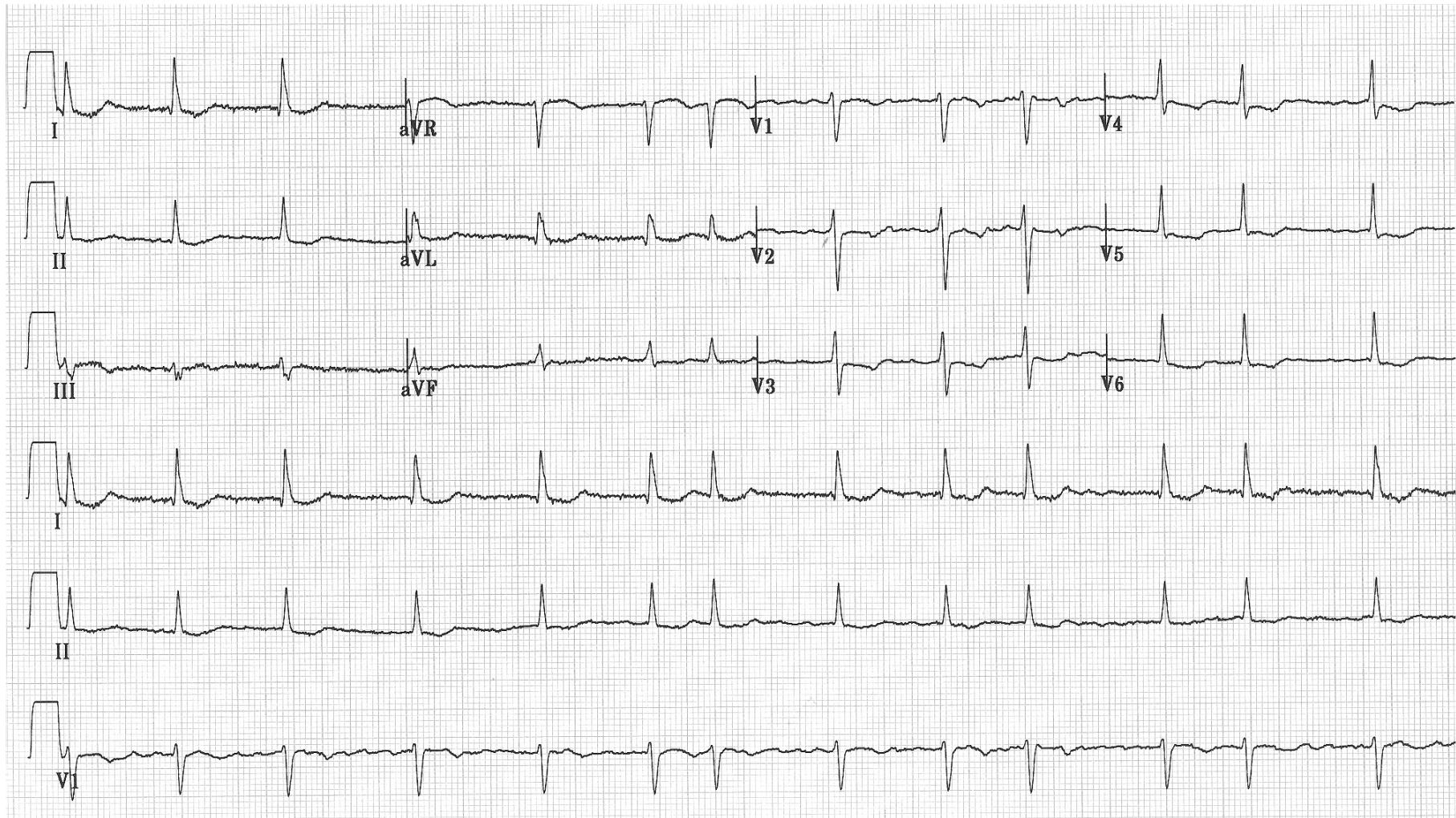
CAS CLINIQUE

- Mme Germaine T 71 ans
- HTA bien équilibrée
- Diabète depuis 15 ans, HbA1c = 7,8%
- T = 157 cm, poids = 97 kg (BMI = 39)
- Sous IEC + thiaz/Calciques/ β bloq
- Metformine 850 X 3

CAS CLINIQUE

- Hospitalisée pour OAP le 23/12/2011
- Signes de gravité respiratoires =>
 - Transfert par SAMU aux USIC
 - Amélioration clinique rapide

TRANSFERT DANS LES ETAGES A J2



Outre le ttt étiologique, doit-on placer la patiente sous AVK ???

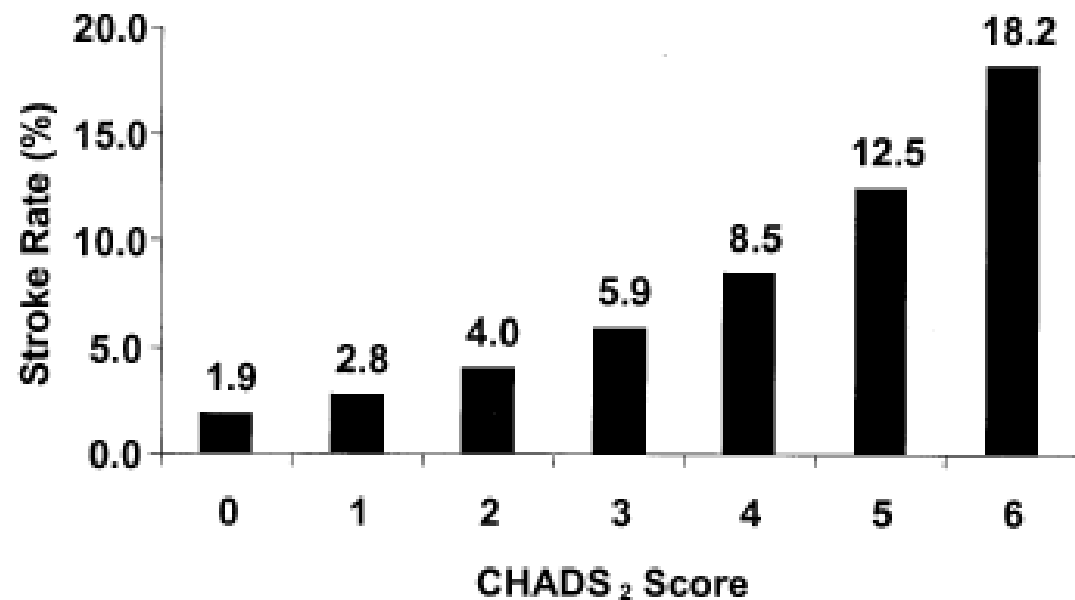
C = Insuffisance cardiaque

H = HTA

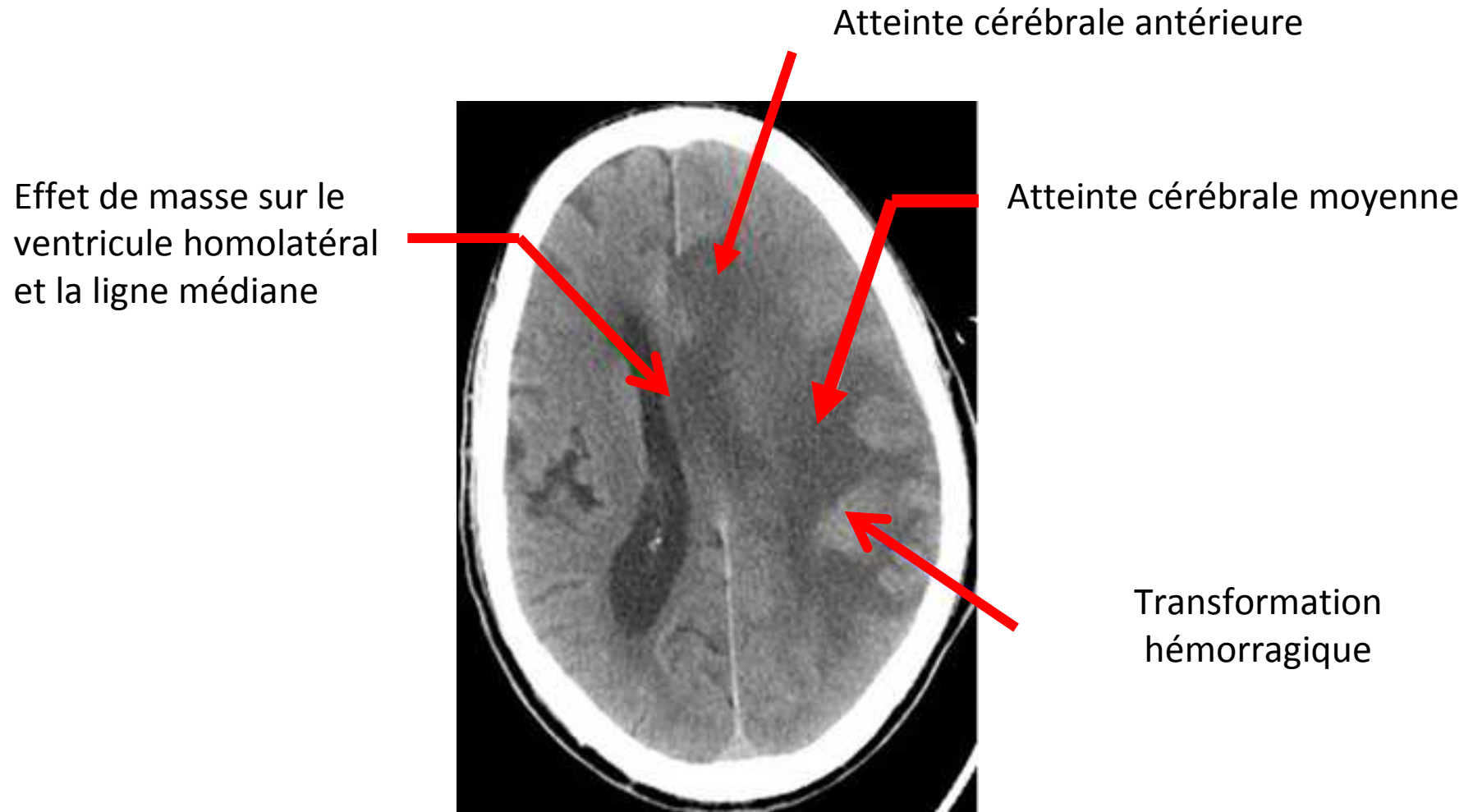
A = âge > 75 ans

D = diabète

S2 = Stroke (AVC)



FA et AVC



RECOMMANDATIONS SUR L'ANTICOAGULATION DANS LA FA

- L'anticoagulation ne dépend pas du caractère de la FA, ni du fait que le patient soit ou non en FA.
- L'anticoagulation dépend du risque thromboembolique ++++++++
- CHADS2 ≥ 2 = Anticoagulation efficace
- CHADS2 < 1 = Abstention ou aspirine (??)
- CHADS2 = 1 => Facteurs aggravants

LES AVK dans la FA

- **Réduction du risque relatif d'AVC**

- AVK vs placebo ou contrôle = 64 % (IC 95% : 49 - 74 %)
- Aspirine vs placebo ou contrôle = 19 % (IC 95% = -1 - 35 %)
- AVK vs Aspirine = 38 % (IC 95% : 18 - 52%)
- AVK vs Association de 2 antiagrégants plaquettaires = 40 % (IC 95% : 18 - 56 %)
- Association de 2 antiagrégants plaquettaires vs Aspirine = 28 %

LES AVK DANS LA FA

20

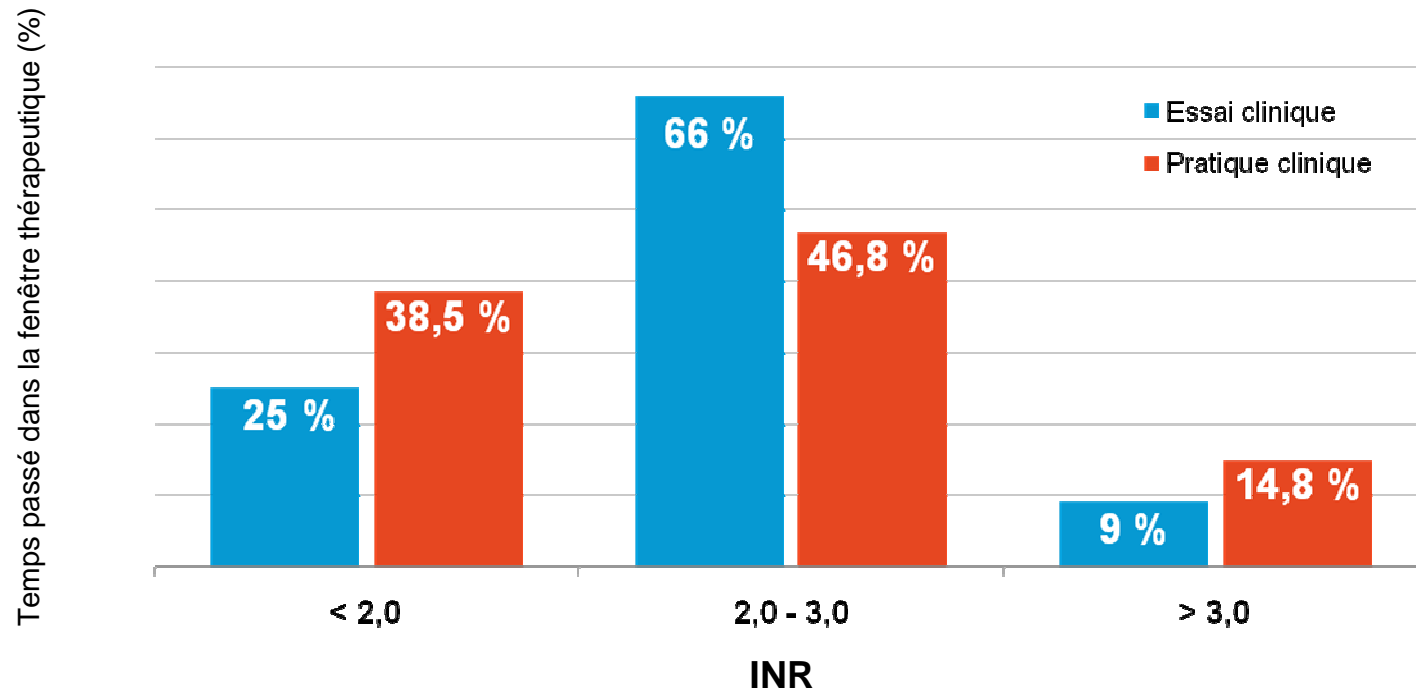
Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

- >160 mmHg
- Cr > 200 µmol/l ou cirrhose ou bili 2N + ASAT 3N
- sgt à INR normal, anémie
- TTR < 60%
- Antiagrégants, AINS

Au-delà de 3, le patient doit être considéré à risque important de saignement

International Normalized Ratio

Problèmes posés par les AVK



En l'occurrence, Germaine

- A des INR assez labiles (1,3 à 5,7 sur un an avec un TTR pas > 50%)
- A un capital veineux lamentable...
- Ne voit plus très clair en raison de sa RP diabétique

=> vous vous posez la question des nouveaux anticoagulants

LES MOLECULES ETUDIEES

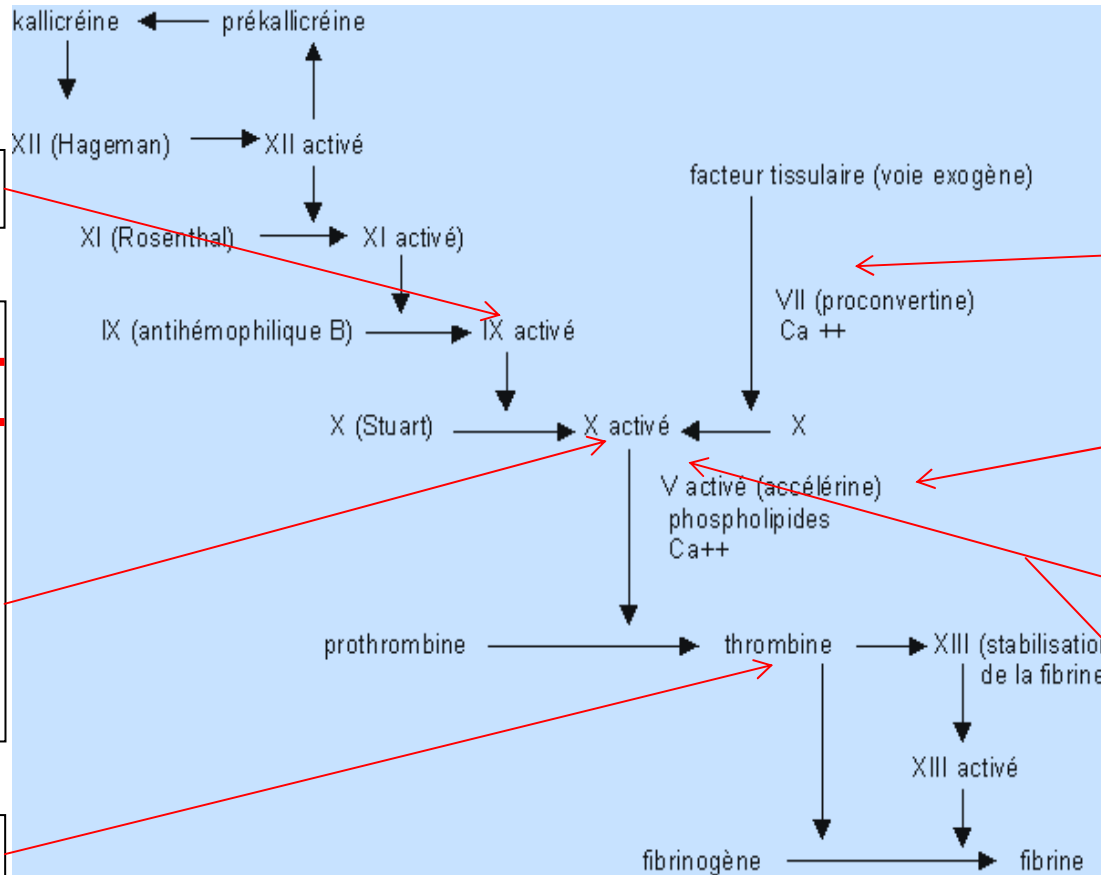
- RIVAROXABAN
XARELTO®

- APIXABAN
ELIQUIS®

- DABIGATRAN
PRADAXA®

ORAL

PARENTERAL



TTP889

Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban
Betrixaban
Darexaban
LY517717
TAK 42

Dabigatran

TFPI (tifacogin)

APC (drotrecogin alfa)
sTM (ART-123)

Idraparinux

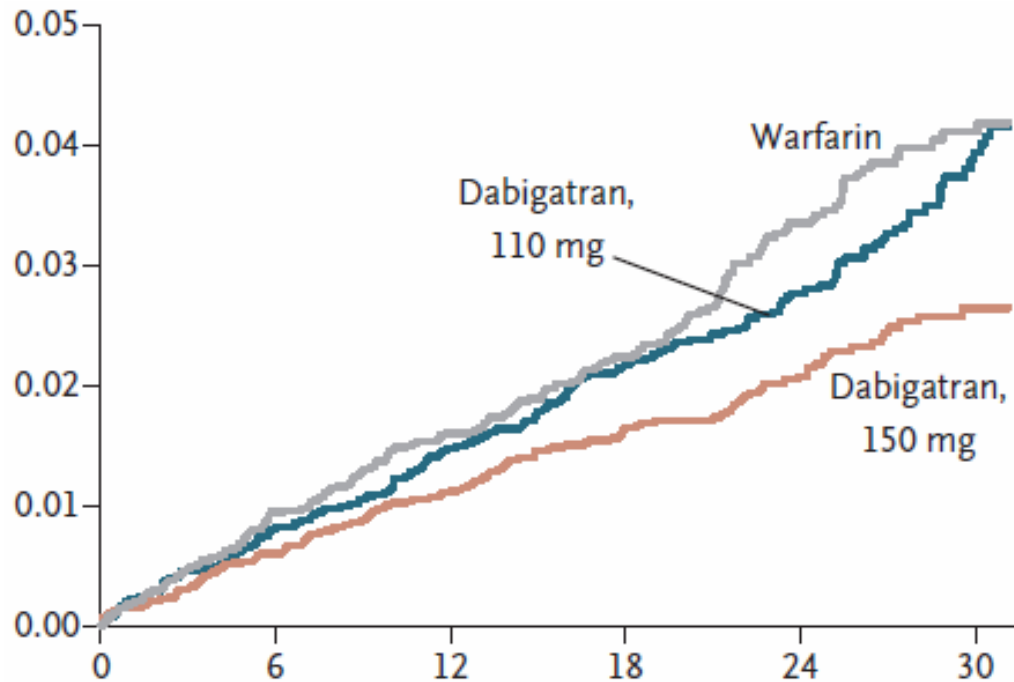
DX-9065a
Otamixaban

Le Dabigatran dans la FA

Etude Re-LY

- Comparaison Dabigatran 2 doses (150mg X 2 et 110 mg X 2) à la warfarine pour INR 2 à 3
- Critères principal : AVC quel qu'il soit ou ATE
- N = 18113
- FA non valvulaire
- CHADS2 moyen = 2,1

Dabigatran et RE-LY



- Dabigatran 110 mg X 2 non < aux AVK
1,54% vs 1,71% p < 0,001
- Dabigatran 150 mg X 2 non < aux AVK
1,11% vs 1,71% p < 0,001 (NNT 357)
- Dabigatran 150 mg X 2 > aux AVK
RR 0.66 95% [CI] 0.53 to 0.82 P<0.001

No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Dabigatran et RE-LY

Table 3. Safety Outcome

Event	Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	<u>0.80 (0.69–0.93)</u>	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	<u>0.68 (0.55–0.83)</u>	<0.001	<u>0.81 (0.66–0.99)</u>	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	1.10 (0.86–1.41)	0.43	<u>1.50 (1.19–1.89)</u>	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	<u>0.79 (0.74–0.84)</u>	<0.001	<u>0.91 (0.85–0.97)</u>	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	<u>0.31 (0.20–0.47)</u>	<0.001	<u>0.40 (0.27–0.60)</u>	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome‡	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

Dabigatran et RE-LY

- Pas d'interférence médicamenteuse, alimentaire ou génétique => pas de surveillance biologique (indépendance du CYP450?)
- 150 mg X 2 prévient + les AVC que la warfarin
- 110 mg X 2 semble plus sûr dans certaines conditions de sur-risque hémorragique (notamment avec les inhibiteurs de la GP P)

ELEMENTS CLINIQUES A RETIRER

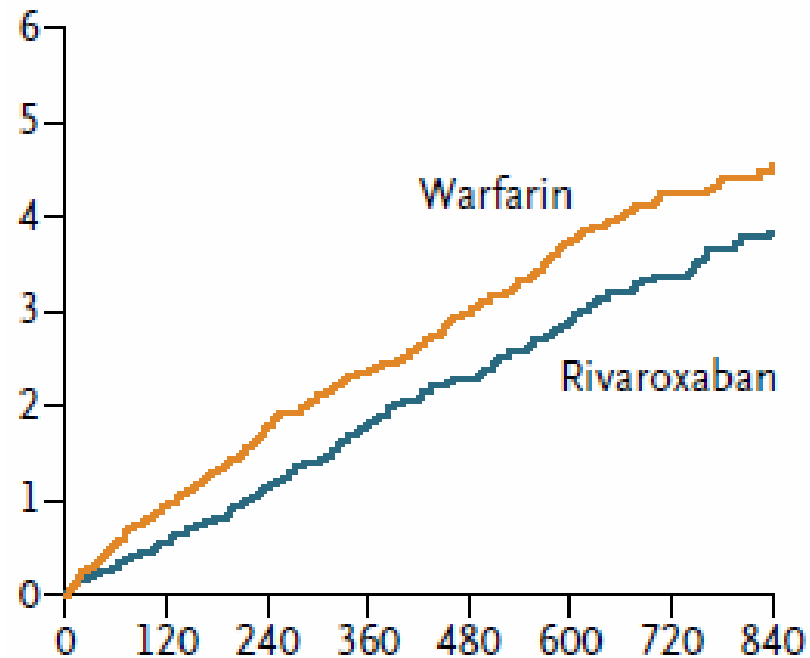
- **FA non valvulaire +++++**
- **Attention à la maladie coronaire**
- **Avant 75 ans 150 X 2, au-delà, 110 X 2**
- **110 X 2 si:**
 - si âge > 75 ans
 - si clairance de créatinine **entre 30-50 ml/min**
 - si co-prescription aspirine ou plavix
 - si pathologie oeso-gastrique
 - si score Hasbled > 2

Rivaroxaban et ROCKET-AF

- Comparaison de Rivaroxaban 20mg/j PO (15 mg/j si $Cl_{cr} < 30$ ml/min) à la warfarine pour INR 2 à 3.
- CHADS2 = 3,5
- N = 14264
- Même critère principal

Rivaroxaban et ROCKET-AF

Events in Per-Protocol Population



1,7 vs 2,2% Rivaroxaban > AVK en per protocole p < 0,001

Rivaroxaban et ROCKET-AF

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding		
Any	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Patel R et al N Engl J Med 2011;365:883-91.

ELEMENTS CLINIQUES A RETIRER

- **FA non valvulaire +++++**
- Monodose 20 mg / j
- Vérifier la $Cl_{Cr} < 30$ ml/min et adapter la posologie
- Etudié dans des CHADS2 + élevés

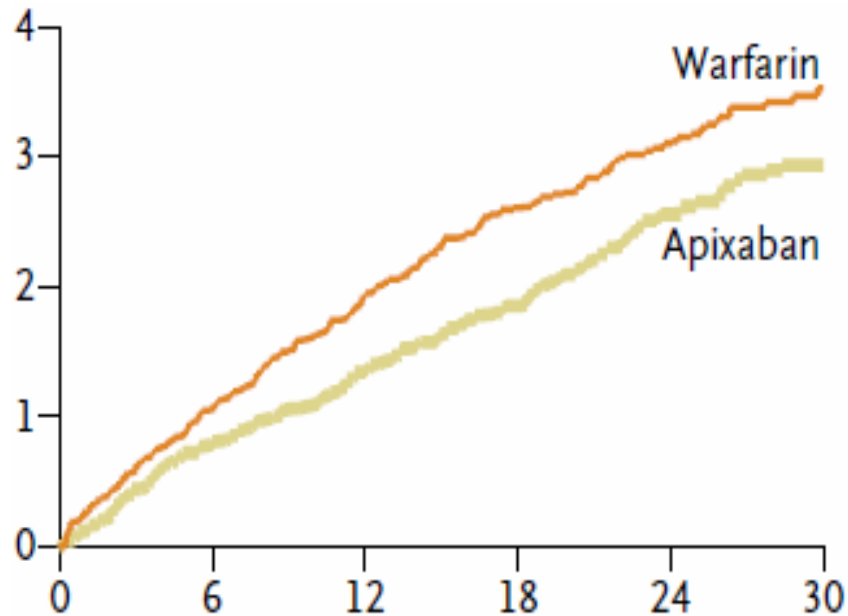
Apixaban et ARISTOTLE

- Comparaison d'une dose fixe d'apixaban 5 mg X 2 /j à une dose ajustée de warfarine à un INR 2 à 3,
- Apixaban dosé à 2,5 X 2 chez les patients de + de 80 ans, un poids <60kg, ou une Cr < 133 µmol/l.
- CHADS2 = 2,1
- N = 18201 patients
- Même critère principal

Granger B et al N Engl J Med 2011;365:981-92.

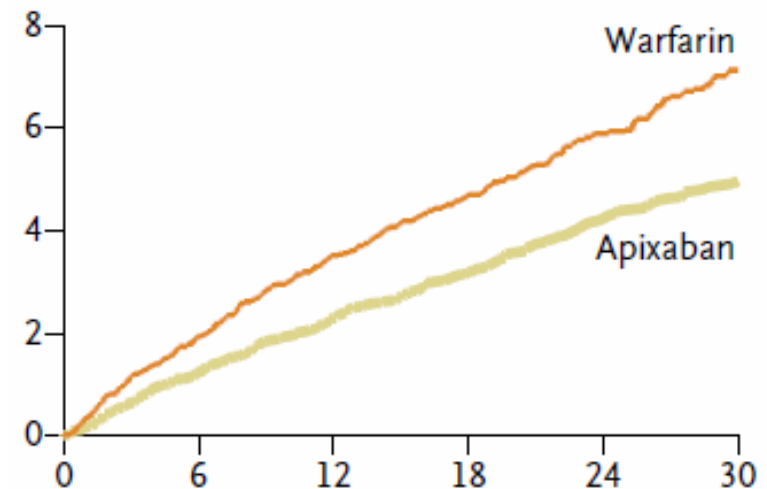
Apixaban et ARISTOTLE

Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



1.27% / an vs 1.60% en faveur de l'apixaban (HR, 0.79; 95% [CI], P = 0.01 pour la supériorité

Major Bleeding



2.13% / an vs 3.09% / an P<0.001

Apixaban et ARISTOTLE

Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome: stroke or systemic embolism	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	0.87 (0.44–1.75)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	<u>0.89 (0.80–0.998)</u>	<u>0.047</u>
Other secondary outcomes		
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	0.78 (0.29–2.10)	0.63

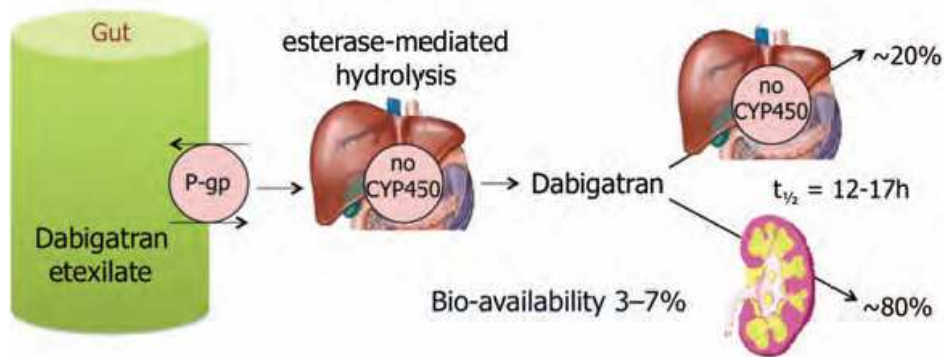
Granger B et al N Engl J Med 2011;365:981-92.

Apixaban et ARISTOTLE

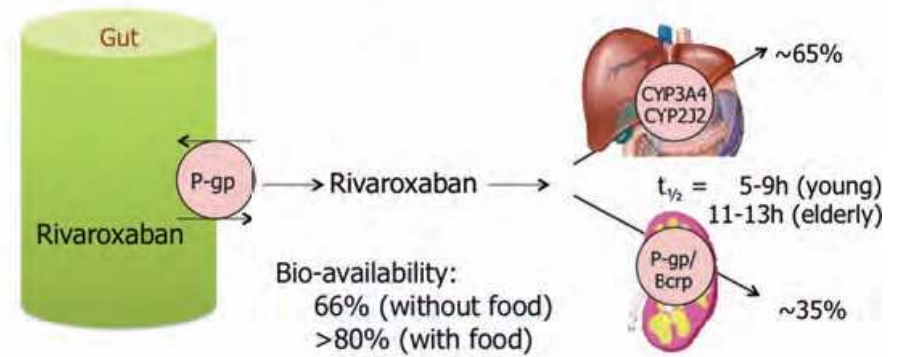
- L'apixaban est non inférieur (critère de supériorité obtenu) à la warfarine
- Est non inférieur sur les saignements quel qu'en soit leur nature
- Sur le critère secondaire mortalité toute cause la significativité est aussi obtenue

METABOLISME DES NACO

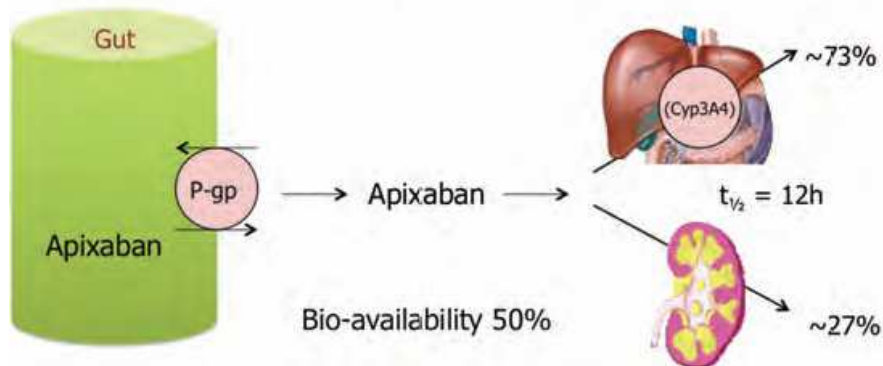
Dabigatran



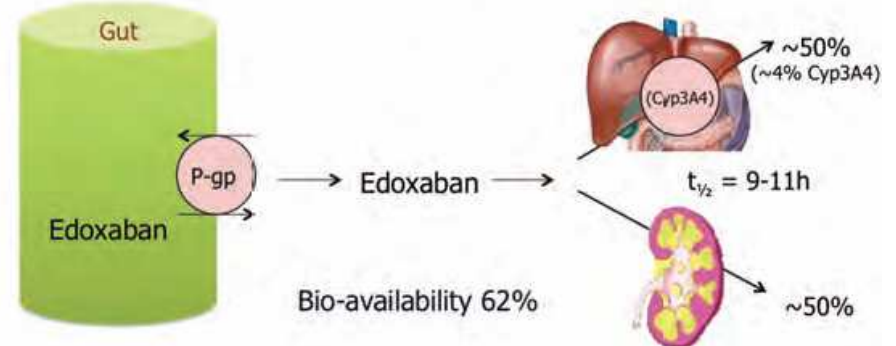
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban



ET DONC POUR GERMAINE?

- Vous optez pour le Rivaroxaban
 - Quelle posologie ?
 - Quel paramètre biologique devez-vous surveiller régulièrement ?
 - Sur quels points allez vous insister dans l'éducation de votre patiente ?

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁹	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,31}
Digoxin	P-gp competition	No effect ³²	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,33}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% ²⁴ (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) ³⁰ (reduce dose by 50%) ^a	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ²⁴	+40% ^{5mPC}	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% ³⁰ (reduce dose by 50%) ^b	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60% ²⁴	No data yet	No effect ³⁰	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) ^a	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100% ^{5mPC}	No data yet	Up to +160% ²⁷
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁷
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54% ^{26,27}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{5mPC}	No data yet	Up to +153% ²⁷
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% ²⁴	–54% ^{5mPC}	–35%	Up to –50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	–12–30% ^{22–24}	No data yet	No effect	No effect ^{21,25}

ELLE DOIT SE FAIRE BIOPSIER UN NAEVUS D'ASPECT SUSPECT QUE FAIRE ??

- LES INTERVENTIONS SOUS AC oraux:
 - Chirurgie dentaire
 - Chirurgie ophtalmo
 - Biopsies cutanées

- CE QUI DEVAIT ARRIVER..... ARRIVA.....

UNE PTH EST PREVUE...

- FAUT- IL PREVOIR UN RELAIS NOUVEL
AC/HBPM

Arrêt AC et relais par héparine

- Risque thrombo-embolique élevé
 - Patients porteurs de valves mécaniques cardiaques : relais recommandé
 - Patients en AC/FA
- Relais si haut risque TE (AVC transitoire ou permanent) ou embolie systémique
- Autres cas : arrêt des AVK sans relais mais reprise dans les 24-48 h post-op
 - Patients avec antécédents de MTEV
- Relais si haut risque TE : TVP et/ou EP datant de moins de 3 mois ou maladie TE récidivante idiopathique
- Autres cas : arrêt des AVK mais reprise en post-op

COMMENT GERER LES NACO EN PREOP

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

Dental interventions

Extraction of 1 to 3 teeth

Parodontal surgery

Incision of abscess

Implant positioning

Ophthalmology

Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery

Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, ...)

Interventions with low bleeding risk

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transeptal puncture)

Angiography

Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with high bleeding risk

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic surgery

Abdominal surgery

Major orthopedic surgery

Liver biopsy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

- Risque faible => ne pas prendre la prise précédent le geste
- Risque modéré => arrêt 24H avant
- Risque important => arrêt 48H avant

GERMAINE SORT DE L'HOSPITALISATION

- Les recommandations de l'anesthésiste sont d'effectuer un relais HBPM => NACO
- Comment procéder ???

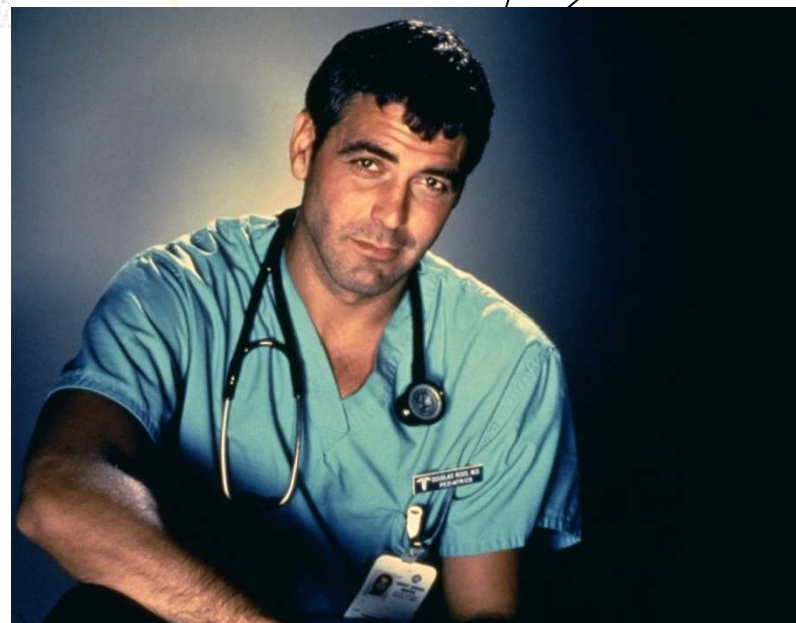
Première prise Pradaxa ou
de Xarelto 2h avant
horaire usuel HBPM puis
arrêt HBPM

**Ch'croâ
j'ai la
péritonite**

**Chu sous
Xarelto**



**Ben t'es foutu
mon pote?**



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



[Dabigatran] \leq 30 ng /ml	<ul style="list-style-type: none">• Opérer
30 ng/ml < [Dabigatran] \leq 200 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence)• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant
200 ng/ml < [Dabigatran] \leq 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence)• Retarder au maximum l'intervention• Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Surdosage – Risque hémorragique majeur• Discuter la dialyse avant la chirurgie

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

En cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Cette solution ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA \leq 1.2 et TP \geq 80 %

- Opérer

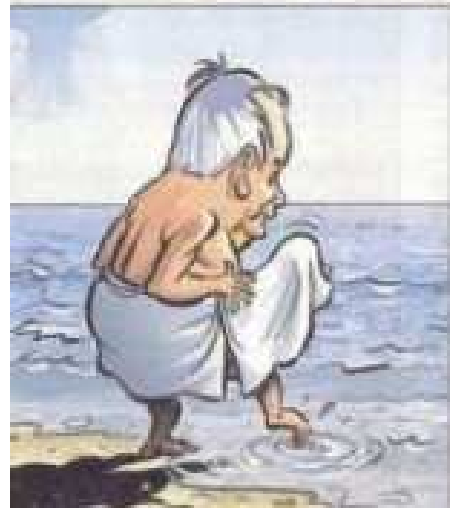
1.2 < TCA \leq 1.5 ou TP < 80 %

- 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 ***

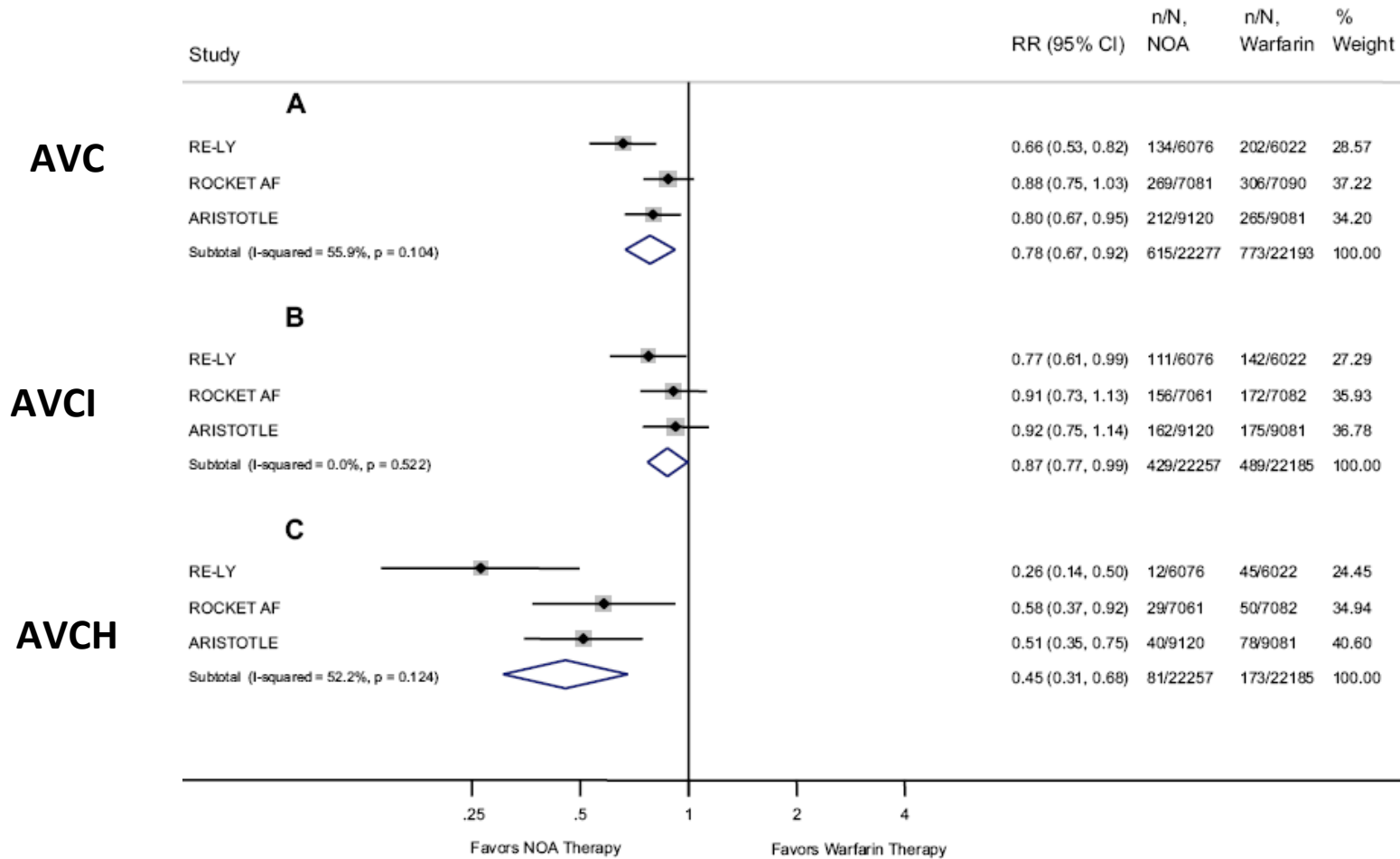
TCA > 1.5

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

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



RAPPEL



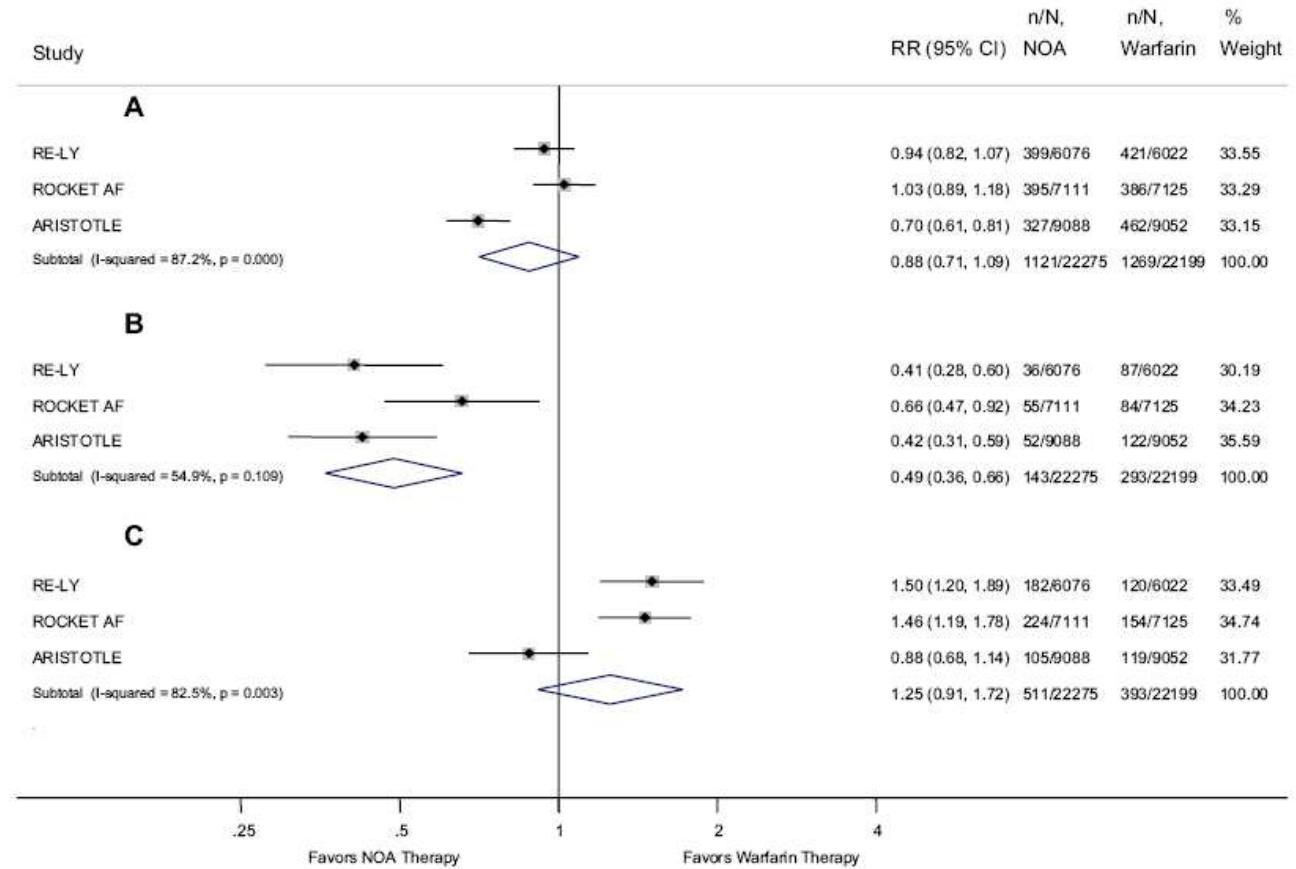
Miller S et al Am J Cardiol 2012;110:453– 460

RAPPEL

SGT MAJEUR

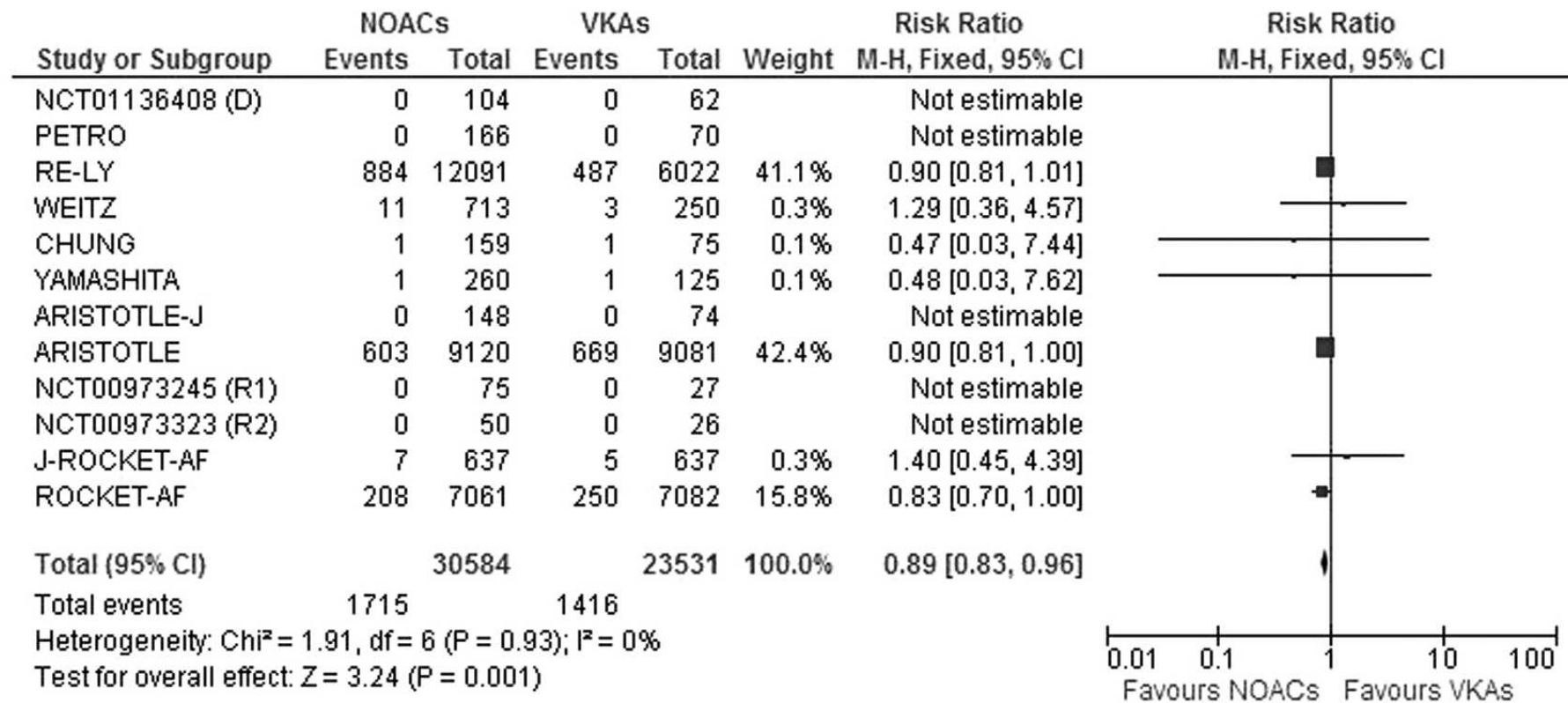
SGT IC

SGT GI



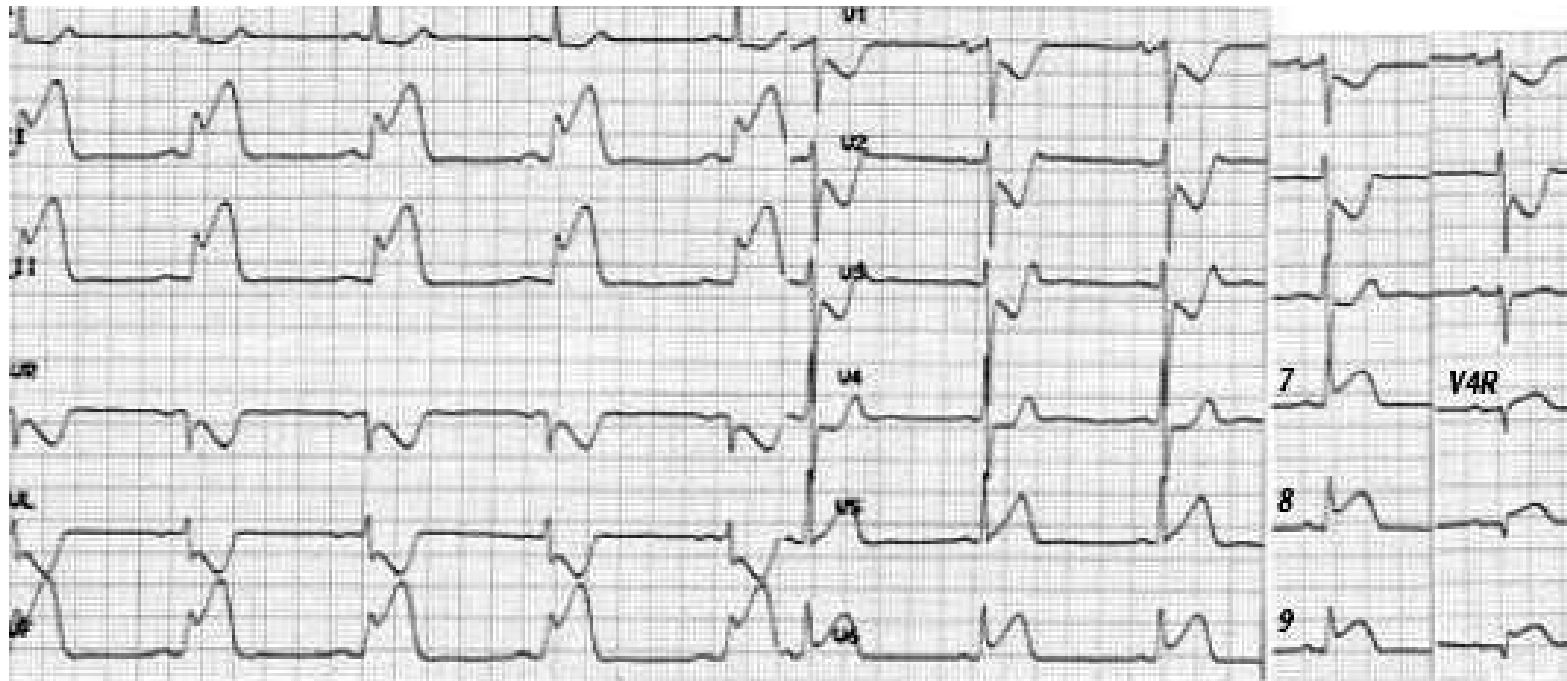
Miller S et al Am J Cardiol 2012;110:453– 460

RAPPEL



RRR 11% MORTALITE TOTALE

GERMAINE EST REHOSPITALISEE POUR OAP SEVERE le 12/01/2012

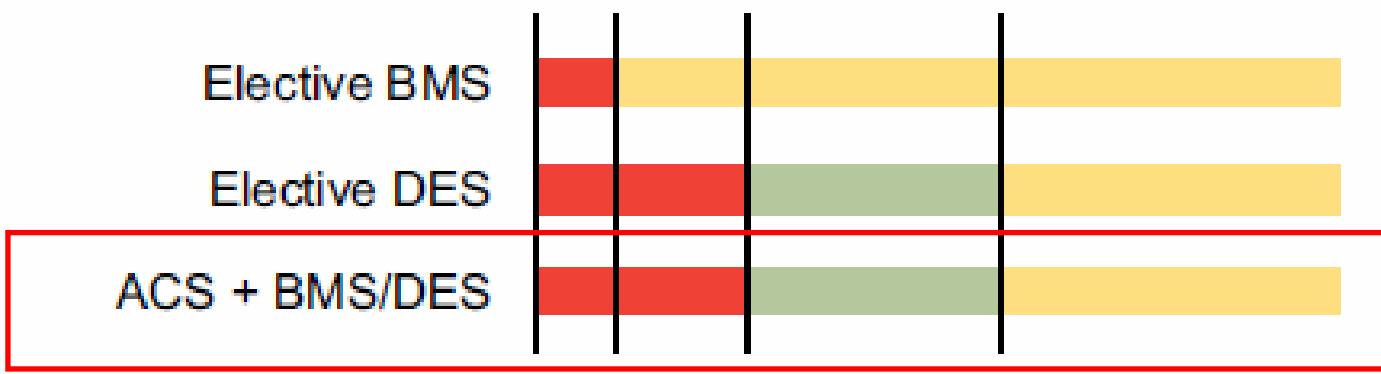


COMMENT GERER L'ASSOCIATION ANTICOAGULANTS ANTI AGREGANTS

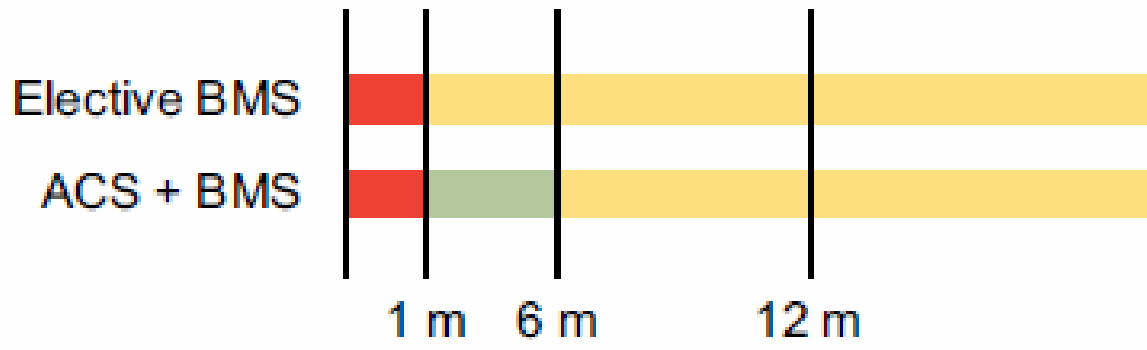
- D'abord si dabigatran, le passer à 110 X 2
- Suivre les recommandations du service et ne pas modifier la posologie sans avis cardiologique
- Ne pas poursuivre la triple association trop longtemps
- A terme, association NOAC +/- aspirine 75 mg

Low bleeding risk

W W+C W+A+C



High bleeding risk



LE 04/04/2012 AVC HEMORRAGIQUE

- Sous rivaroxaban 20 mg/j
- Hématome intra cérébral profond
- Tableau clinique de coma

ADMISE DANS LA STROKE
UNIT

HYPOTHERMIE
CRANIECTOMIE
ARRÊT DU RIVAROXABAN
CONTRÔLE TA

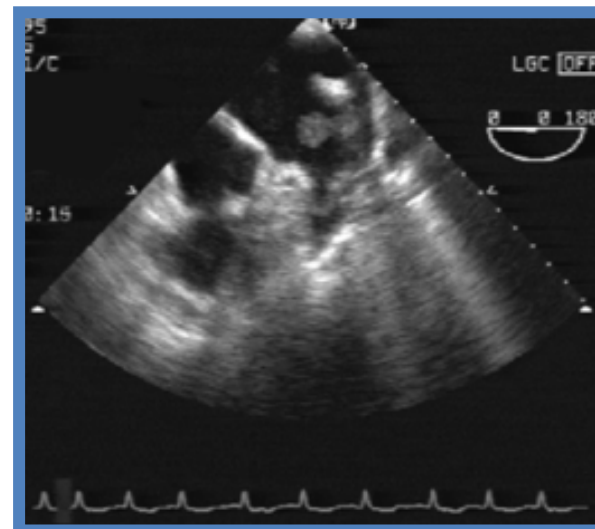
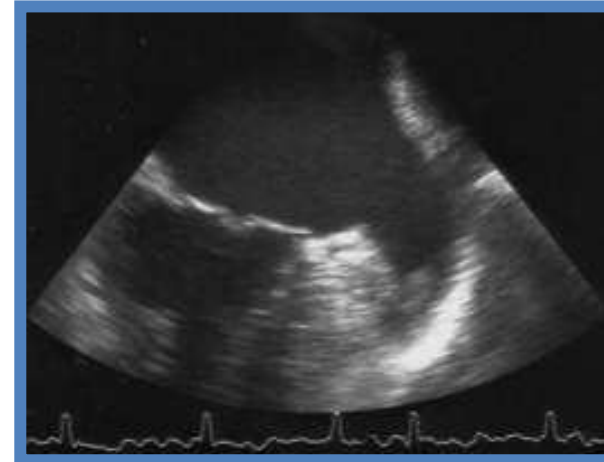
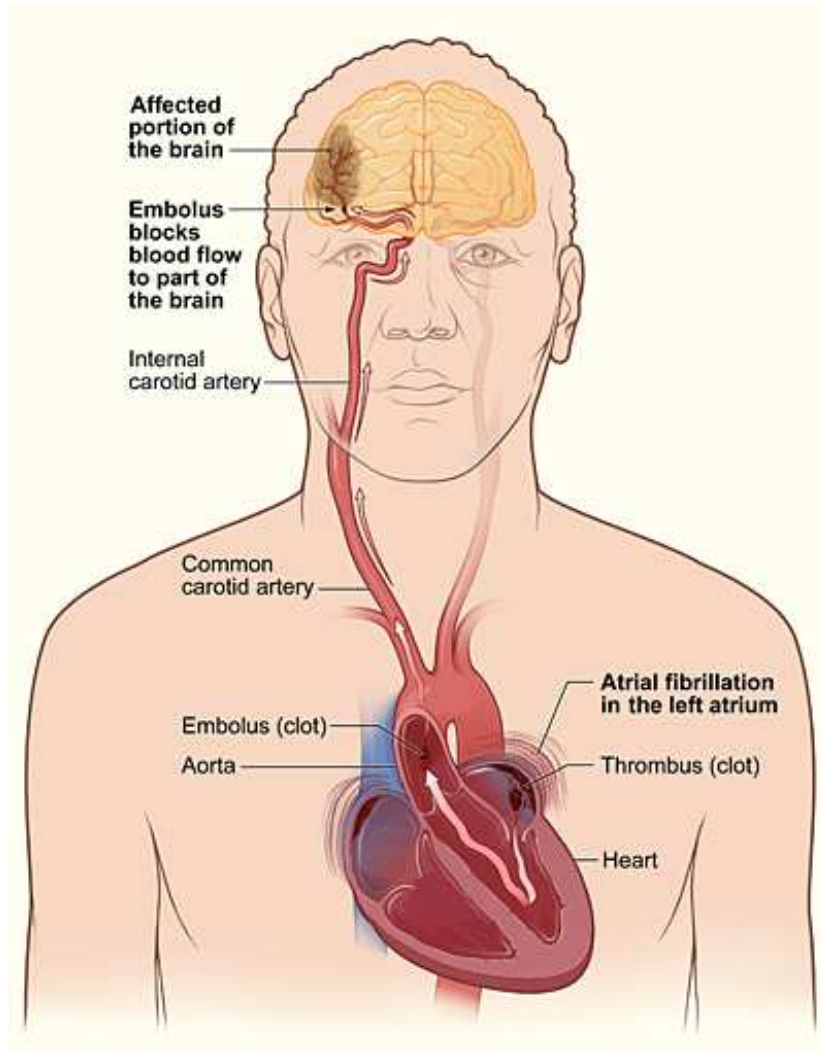


**SUITES INCROYABLEMENT SIMPLES VU LE
TABLEAU CLINIQUE INITIAL**

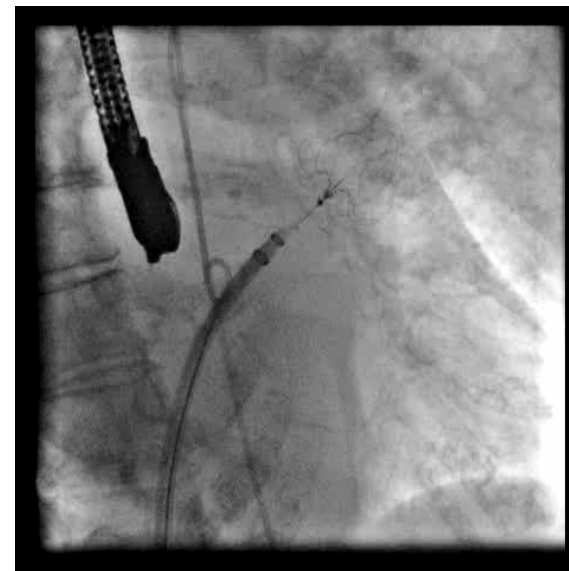
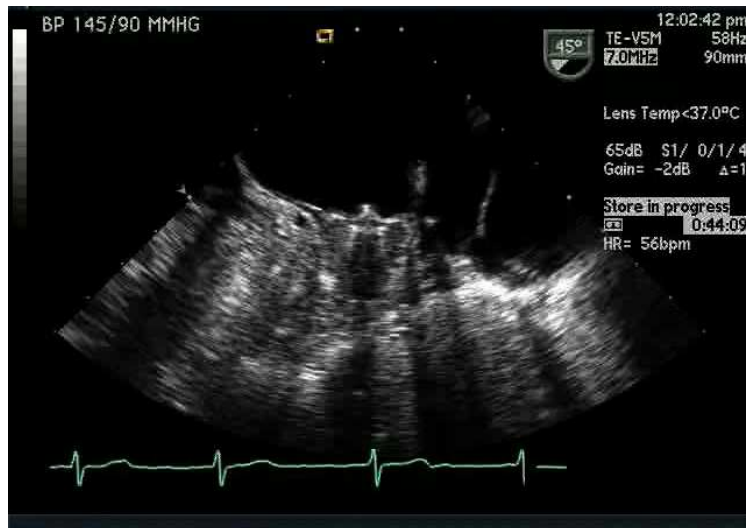
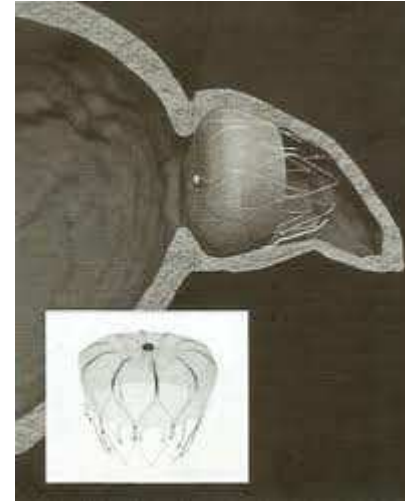
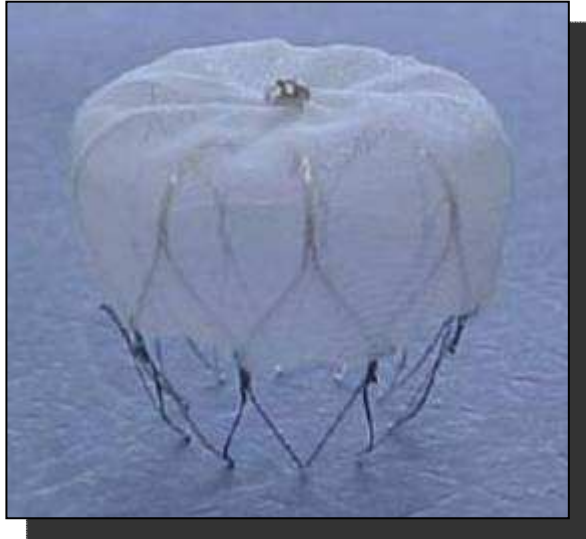
COMMENT GERER LABALANCE BENEFICE RISQUE DU TTT ANTICOAGULANT

- **Diminution de la posologie du NOAC ??**
- **Abstention thérapeutique ?**
- **Occlusion d'auricule ?**

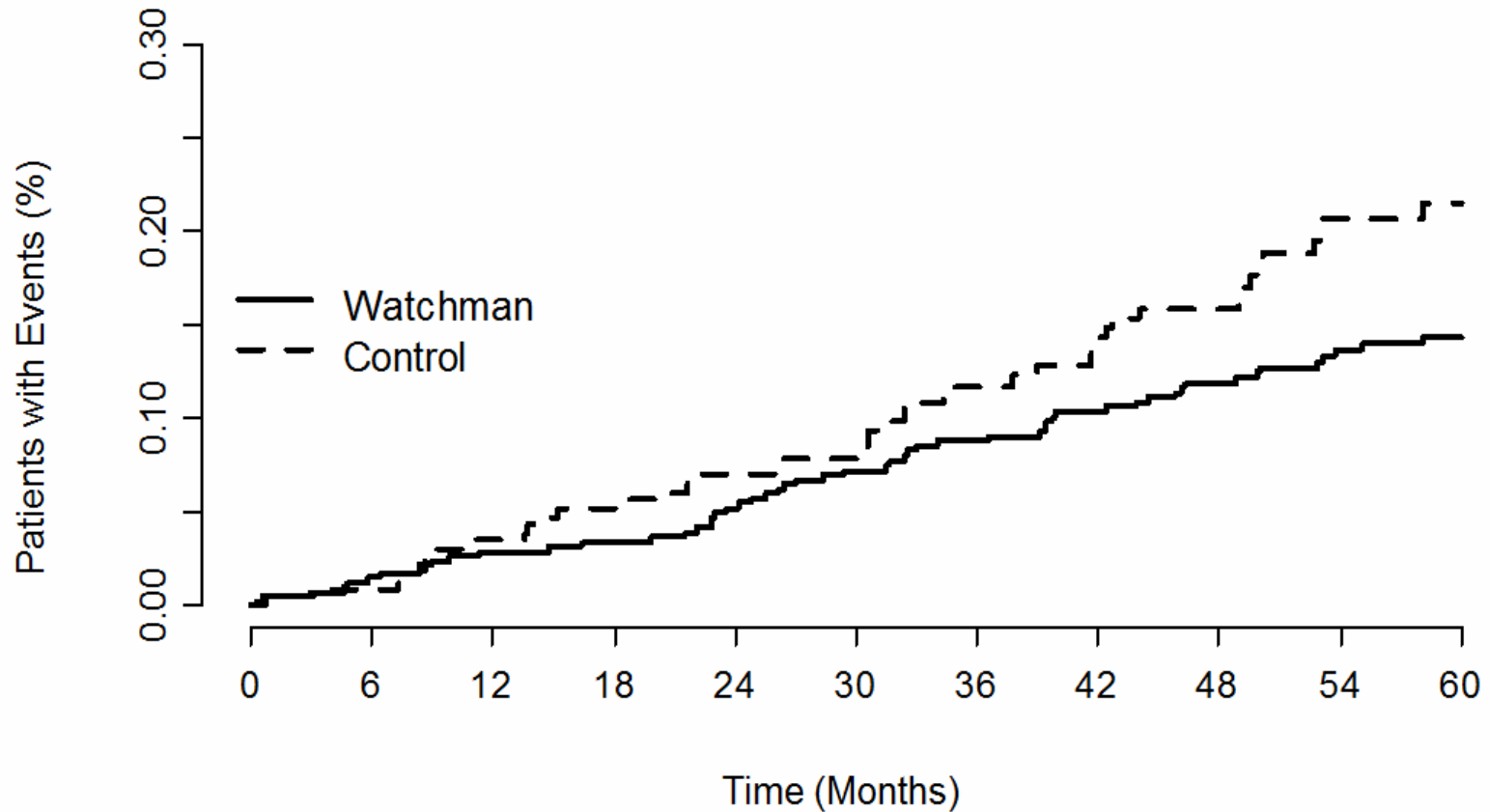
OCCLUSION D'AURICULE



OCCLUSION D'AURICULE



RESULTATS A LONG TERME DE PROTECT-AF



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Watchman	463	404	389	381	373	360	352	341	330	294	202
Control	244	233	222	216	204	193	177	163	150	125	92