Anticoagulants oraux directs : des antidotes ?

Laroche JP (1), Boge G (1), Brisot D (1), Mestre S (1), Nou M (1) , Zappulla Ch (1) , Tapon M (1), Gaillard G (1), Marnas E (1), Meddebs C (1), Pérez-Martin A (2) Schuster I (2) Dauzat M (2), Galanaud J Ph (1) , Quéré I (1)

(1) Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, 80 Av Augustin Fliche, 34295 ***MONTPELLIER*** *Cedex 5*

(2) Equipe d'Accueil EA 2992, Dynamique des Incohérences Cardio-Vasculaires, ***Université Montpellier*** *1, UFR Médecine Montpellier-Nîmes, site de Nîmes, Av Kennedy, 30907* ***Nîmes.***

Faculté de Médecine
Montpellier - F

CHRU MONTPELLIER
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

UNIVERSITE MONTPELLIER

Pas de conf£it$ avec me$ £i€n$ d'int€r€t$!

- **Investigateur** : Bayer Healthcare, Daiichi Sankyo, Actélion, Portola, GSK (Aspen) , BMS, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis.
- **Interventions Boards** : Bayer Healthcare, Leo Pharma, Sanofi-Aventis, Hitachi-Aloka, Atys Médical, BMS, Pierre Fabre, Medtronic
- **Invitations congrès** : Léo Pharma, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Hitachi-Aloka, Ganzoni.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE VASCULAIRE

FSM

Question : peux t 'on raisonnablement prescrire un médicament qui ne possède pas d'antidote ? Et en toute sécurité ?

STV

Mini-revue

Sang Thrombose Vaisseaux 2014 ;
26, n° 2 : 60-5

Quel est le besoin réel d'antidotes spécifiques contre les nouveaux anticoagulants oraux directs ?

Claire Bal dit Sollier[1], Ludovic Drouet[2]

[1] Coordinatrice de la clinique d'anticoagulation (CREATIF, Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Ile-de-France), Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10, France
[2] Responsable médical de la clinique d'anticoagulation (CREATIF, Centre de Référence et d'Éducation des Anti-Thrombotiques d'Ile-de-France), Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10, France ; Université Paris VII Denis Diderot

« Aucun test de coagulation de routine n'est adapté à l'évaluation du risque hémorragique et à la surveillance des patients traités par ces nouveaux anticoagulants. Or la prise en charge des patients présentant des hémorragies sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban est délicate : **contrairement aux autres anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine, on ne dispose pas d'antidote, ni de traitement spécifique d'efficacité prouvée en cas d'hémorragie grave liée à ces médicaments. »**

« Mieux vaut donc utiliser les anticoagulants à balance bénéfices-risques mieux connue, et dont le suivi du traitement et la prise en charge des accidents hémorragiques sont bien établis. En matière d'anticoagulant oral, mieux vaut choisir le plus éprouvé, la warfarine, un antivitamine K, **sauf dans de rares situations où il s'avère impossible d'obtenir un INR (test de surveillance) durablement dans la zone thérapeutique. »**

"Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban"
Rev Prescrire 2013 ; 33 (353) : 202-206.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

6 janvier 2015 Communiqué de Presse

Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité

La Commission de la Transparence de la HAS a réévalué les trois anticoagulants oraux d'action directe (NACO), en particulier dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les malades ayant une fibrillation atriale non valvulaire. Sur la base des données disponibles, elle a hiérarchisé ces médicaments. **La nécessité ou pas de suivre l'anticoagulation ainsi que l'absence d'antidote sur le marc**hé l'ont poussé à positionner ces **médicaments en 2ème intention après les antivitamines K, qui restent le traitement de référence.**

PRADAXA : remboursé à 30 % !

l'Assurance Maladie
Caisse Nationale

Tableau VI. Interactions, hémorragies majeures en fonction de l'âge : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi[a]	Taux d'incidence[b]	IRR [IC à 95%][c]	**HR ajusté[d] [IC à 95%]**
Age < 75 ans						
DABIGATRAN[e]	5 872	17	1 168	14,6	0,48 [0,29 - 0,79]	**0,45 [0,27 - 0,75]**
RIVAROXABAN[e]	6 135	24	1 134	21,2	0,70 [0,45 - 1,07]	**0,75 [0,48 - 1,15]**
AVK	27 607	174	5 723	30,4	1	**1**
Age ≥ 75 ans						
DABIGATRAN[e]	6 531	51	1 307	39,0	0,78 [0,57 - 1,05]	**0,83 [0,60 - 1,14]**
RIVAROXABAN[e]	4 301	42	783	53,7	1,07 [0,77 - 1,49]	**1,11 [0,79 - 1,56]**
AVK	21 143	217	4 324	50,2	1	**1**

Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés)

Rapport du 23 juin 2014

Antidote et Principe de Précaution en Médecine

« Il est opportun de désacraliser ce principe afin de rendre au principe de responsabilité individuelle toute sa puissance et son efficacité » *Cécile Philippe-Directrice Institut Economique Molinari -*

Antidote : définition
« Mot Magique ! »

Un antidote est une substance qui neutralise ou compense les effets d'un poison.

Plus précisément :

- Un antidote est un médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication *[Baud F 1992].*

- En terme d'efficacité, tous les antidotes n'ont pas la même valeur *[Jacobsen D 1995]* : certains peuvent modifier à eux seuls l'évolution clinique ; d'autres ont un impact toxico-cinétique et modifient l'intensité et la durée de l'intoxication ; enfin, certains constituent une thérapeutique d'appoint à la thérapeutique symptomatique.

Les médicaments dans notre pratique quotidienne et les antidotes

- **Héparine non fractionnée** : neutralisation complété par le sulfate de protamine
- **HBPM** : neutralisation incomplètes par le sulfate de protamine
- **Fondaparinux :** pas d'antidote
- **AVK : antidote mais 5000 morts / an ?**
- **Aspirine :** pas d'antidote
- **Clopidogrel, Ticagrelor et Prasugrel :** pas d'antidote
- **Béta Bloquant :** neutralisation par Glucagon, Isoprénaline , Dobutamine et Adrénaline.
- **Anti-arythmiques :** neutralisation par Lactate/Bicarbonatye de sodium molaire
- **Digitaliques :** neutralisation par Fragments Fab (Digidot®)
- **Paracétamol :** neutralisation par N-acétylcystéine (Fluimucil®)

Anti II et Anti X : pas d'antidote

L’absence d’antidote des Anti II/X spécifique est une <u>Réalité</u>

Est-ce un obstacle à la prescription des Anti II / X ?

OUI

- S'il on ne respecte pas les AMM
- S'il on ignore le patient « fragile »
- S'il on omet le contrôle de la clairance de la créatinine
- S'il on ignore le bon sens clinique
- S'il on n'informe pas le patient correctement

45 % des nouvelles prescriptions ANSM

NON

- S'il on respecte les AMM
- S'il on « clinique » correctement le patient
- S'il on tient compte de la clairance de la créatinine
- S'il on tient compte des contre indications et des associations à risque
- S'il on élimine les patients non compliants (détectables)
- S'il on a fait une information correcte

Quand as t'on besoin d'un antidote pour un traitement anticoagulant ?

Situations extrêmes
HEMORRAGIE GRAVE

Tazarourte *et al. Critical Care* 2014, **18**:R81
http://ccforum.com/content/18/2/R81

CRITICAL CARE

RESEARCH Open Access

Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study)

Karim Tazarourte[1], Bruno Riou[2], Benjamin Tremey[3], Charles-Marc Samama[4], Éric Vicaut[5], Bernard Vigué[6*] and EPAHK study group

Results: Data from 822 VKA-treated patients with severe hemorrhage were collected over 14 months. Bleeding was gastrointestinal (32%), intracranial (32%), muscular (13%), and "other" (23%). In the whole cohort, seven-day mortality was 13% and 33% in patients with ICH. GC-PCC-K was performed in 38% of all patients and 44% of ICH patients. Multivariate analysis showed a two-fold decrease in seven-day mortality in patients with GC-PCC-K (odds ratio (OR) = 2.15 (1.20 to 3.88); $P = 0.011$); this mortality reduction was also observed when only ICH was considered (OR = 3.23 (1.53 to 6.79); $P = 0.002$).

In patients on VKA therapy presenting with severe hemorrhage, international guidelines recommend, as soon as the diagnosis is confirmed, the administration of PCC (≥20 UI/kg) and vitamin K (≥5 mg) to normalize coagulation (post-reversal INR ≤1.5).

A guideline-concordant administration dose of PCC and vitamin K administrated in the first eight hours was associated with a two-fold decrease in seven-day mortality overall and with a three-fold decrease in the ICH subgroup

The guideline-concordant reversal was performed in 38% of the patients within eight hours after admission Whereas pre-reversal INR is not absolutely necessary, post-reversal INR is essential to evaluate treatment efficacy

The post-reversal INR target must be performed systematically and immediately after PCC administration

AVK et antidote

- L'atténuation de l'effet anticoagulant sous AVK par la Vitamine K1 est un cas particulier des antidotes dont l'efficacité n'est supportée que par de rares données.
- L'administration de Vitamine K1 corrige efficacement l'INR mais le bénéfice clinique reste peu clair

JS Hulot, ICAN, CHU Pitié Salpetrière, Réalités Cardiologiques, Octobre 2014

Situations extrêmes HEMORRAGIE GRAVE (curable) et AOD

Hémorragies qui nécessitent un geste chirurgical ou d'embolisation

Hémorragies qui nécessitent uniquement un geste médical, utilisation d'un antidote

Survenue d’une hémorragie et AOD

Observatoire GIHP-NACO
Février 2015

785 patients, hémorragies digestives et intra crâniennes, 219 patients avec un saignement majeur , moyenne d'âge 76 ans

Sur dix patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge pour une hémorragie majeure, six reçoivent également des médicaments qui interagissent avec ces anticoagulants, selon des données intermédiaires de **l'observatoire GIHP-NACO**, présentées par le **Pr Pierre Albaladejo** (CHU de Grenoble) lors des **Journées européennes de la Société française de cardiologie** (JESFC), à Paris (01/2015).
Parmi ces médicaments, on retrouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine, mais aussi les AVK et l'héparine.

« Pour la majorité des patients, les saignements sont survenus dans l'année, qui a suivi le début du traitement par AOD.
Comme pour ce qui a pu être observé avec les AVK », souligne le Pr Albaladejo.
Pour cette cohorte, la mortalité est de 14,6%, 30 jours après l'hospitalisation, « un taux similaire à ce qui a pu être rapporté dans les autres études ». En considérant uniquement les hémorragies liées au traumatisme crânien, la mortalité est de 12,5%.

MESUSAGE (60%)

ARTICLE ORIGINAL

Étude rétrospective concernant 73 patients traités par un anticoagulant oral direct admis consécutivement dans un service d'urgence☆

JMV 2015

Retrospective study about 73 consecutive patients treated by direct oral anticoagulant and admitted to an emergency room

F. Moustafa[a,*], G. Milhaud[a], N. Dublanchet[a,c], A. Lebreton[b,c], F. Dutheil[a], J. Schmidt[a,c]

Conclusion

Notre étude a permis d'identifier, chez les patients traités par un AOD, plusieurs facteurs de risque hémorragique que sont le sexe masculin, un score de Beyth élevé et une clairance de la créatinine diminuée. Les récentes extensions d'indication feront que les nouveaux anticoagulants ou anticoagulants oraux directs seront de plus en plus prescrits. La sécurité d'emploi de ces traitements passera par le respect des recommandations, de l'AMM de la molécule et de la surveillance de la clairance de la créatininémie. Ceci est d'autant plus vrai que le patient sera âgé, polypathologique et/ou polymédiqué comme les patients de notre étude.

Survenue d'une hémorragie et AOD

- **Cause numéro 1 : MESUSAGE**

  - Fonction rénale non suivie +++
  - Patient poly médicamenté +++
  - Facteurs de co morbidité associés +++
  - Associations dangereuses (double anti agrégation plaquettaire , HBPM, AVK !) +++

MESUSAGE

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae

 Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, 2014, *9*, 2-10

Specific Antidotes in Development for Reversal of Novel Anticoagulants: A Review

Antonio Gómez-Outes[1,*], Mª L. Suárez-Gea[1], Ramón Lecumberri[2], Ana I. Terleira-Fernández[3,4] and Emilio Vargas-Castrillón[3,4]

Characteristic	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazine	Anivamersen
Investigational name(s)	BI655075 aDabi-Fab UNII-97RWB5S1U6	PRT064445 r-Antidote	PER977 Ciraparantag	REG-007
Company	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.	Regado Biosciences
Chemical structure	Humanized monoclonal antibody fragment	Recombinant truncated factor Xa	Synthetic, water-soluble, cationic molecule	RNA aptamer oligonucleotide
Target	Dabigatran (direct thrombin inhibitor)	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (FXa inhibitors), LMWH and fondaparinux	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, UFH, LMWH and fondaparinux	Pegnivacogin (FIXa inhibitor)
Molecular weight	Not reported	39,000 Da	512 Da	15 nucleotides
Tmax	Not reported	2 min	< 30 min	immediate
Half-life	Not reported	Not reported	≈1.5 hrs	3-5 min
Dosing investigated in clinical studies	5 g IV	210-420 mg IV bolus, followed by infusion	100-400 mg IV	≥ 80% reversal dose, IV, to neutralise pegnivacogin 1 mg/kg

Da = Daltons; FIXa = activated factor IX; FXa = activated factor X; g = grams; hrs = hours; IV = intravenous; LMWH = low-molecular-weight heparins; mg = milligrams; min = minutes; RNA = ribonucleic acid; UFH = unfractionated heparin

Aujourd'hui l'ANSM le dit : on ne fait pas plus mal avec les AOD qu'avec les AVK en cas d'hémorragie grave

Alors il faut relativiser !

AOD : ANTIDOTE UNIVERSEL ++++, d'utilisation simple (cf. AVK)
MAIS sera-t-il utilisé correctement demain ?

En attendant ....

Drug	Therapeutic options (not validated by large-scale trials)	Reference
Rivaroxaban	• Stop treatment with DOA • PCC • FEIBA • rFVIIa	[51,52,56] [51] [56]
Edoxaban **Apixaban**	• Stop treatment with DOA • PCC • FEIBA • rFVIIa	[57] [55,57] [55,57]
Dabigatran	• Stop treatment with DOA • Dialysis • PCC • rFVIIa	[53] [52,53] [53]

Review Article
© Schattauer 2012

New direct oral anticoagulants – current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications

Wolfgang Miesbach[1]; Erhard Seifried[2]
[1]Medical Clinic III, Institute of Transfusion Medicine, University Hospital, Frankfurt/Main, Germany; [2]Institute of Transfusion Medicine and Immunohaematology, DRK-Red Cross, University Hospital, Frankfurt/Main, Germany

Prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

Hémorragie

- Obtenir : Heure de dernière prise d'AOD, dose et nombre de prises, clairance de la créatinine
- Dosage spécifique de l'AOD

Hémorragie dans un organe critique
(intra-cérébrale, intra-oculaire)

→ FEIBA 30-50 UI/kg
ou CCP 50 UI/kg

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

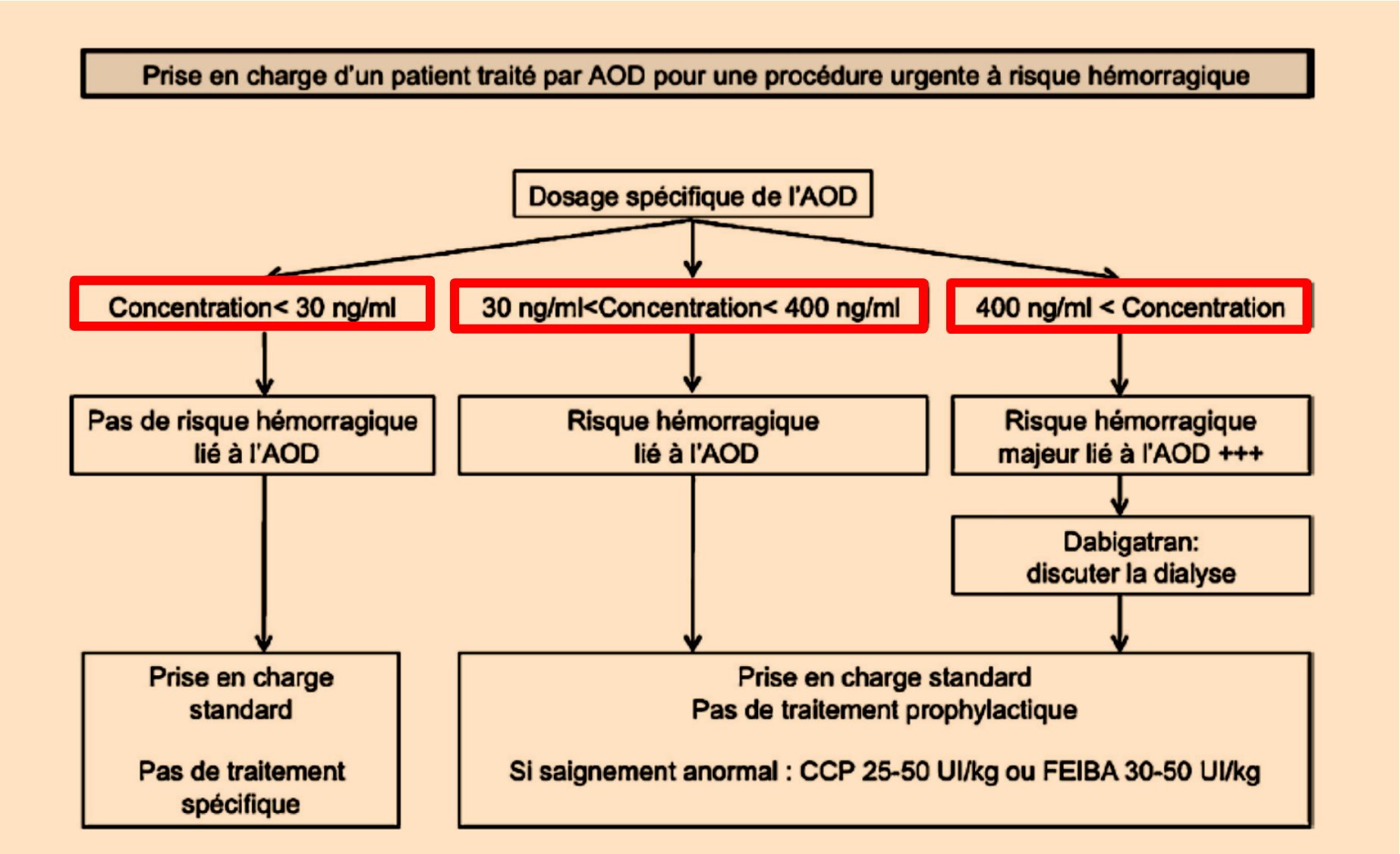
- [AOD]< 30 ng/ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique réalisable
- Si [AOD]> 30 ng/ml, si le traitement conventionnel ne suffit pas, discuter l'antagonisation :
CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

Hémorragie non grave

→ Traitement symptomatique
Pas d'antagonisation en 1ère intention

GIHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

JMV 2015 , à paraître



GIHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

JMV 2015 , à paraître

Massive human rivaroxaban overdose

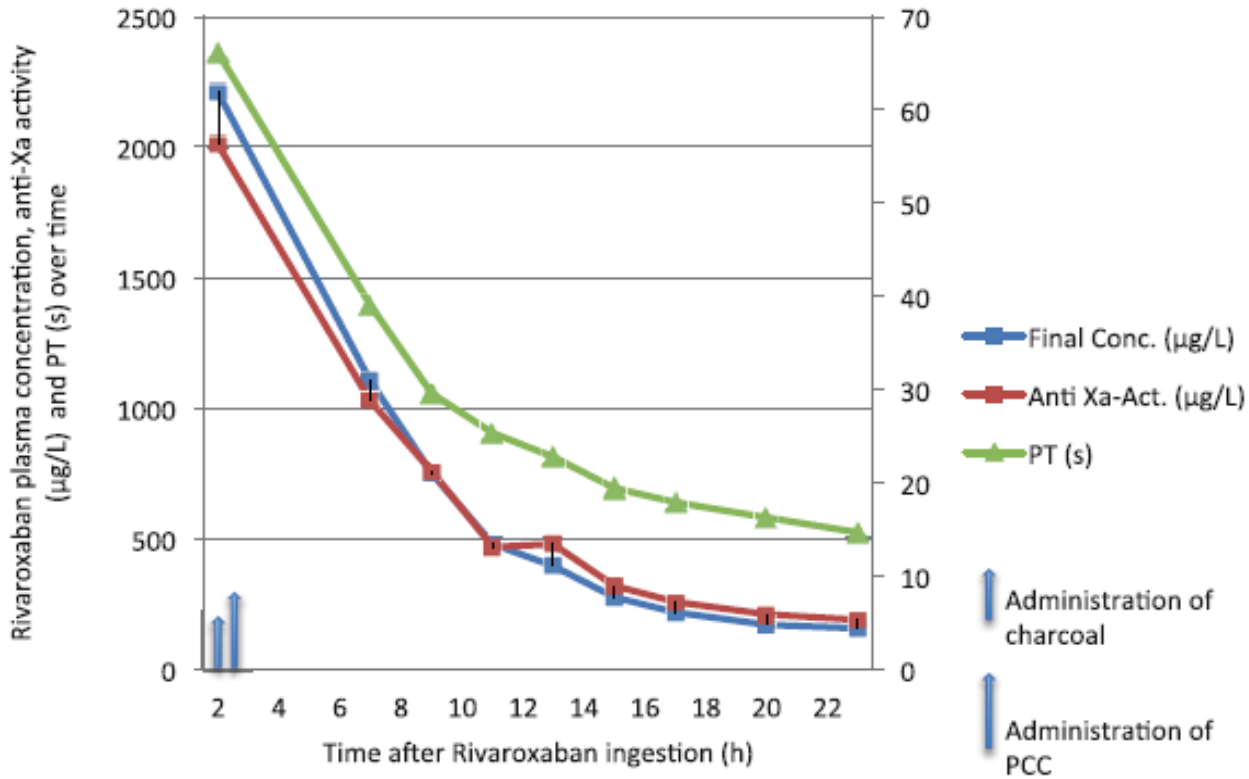
Thomas Lehmann[1]; Katharina E. Hofer[2]; Michael Baumann[1]; Karin Hasler[3]; Alessandro Ceschi[2]; Hugo Kupferschmidt[2]; Gabriele Rohde[4]; Wolfgang Korte[1]

[1]Center of Laboratory Medicine and Hemostasis and Hemophilia Center St. Gallen, St. Gallen, Switzerland; [2]Swiss Toxicological Information Centre, Associated Institute of the Zurich University, Zurich, Switzerland; [3]Department of Emergency, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland; [4]Bioanalytik, Bayer Pharma AG, Leverkusen, Germany

Homme de 63 ans , coronarien et HTA, pas d'insuffisance rénale

TS : 1960 mg rivaroxaban (98 cp à 20 mg) + 90 mg diazepan, 50 mg zolpidem,1 g quetiapine

Admission : conscient, 127 000 plaquettes, Hb normale, TQ = 66 sec, ***concentration rivaroxaban 2207 µg/l (40)*** *. H + 3 : traitement par charbon activé, CCP…Pas d'accidents hémorragiques*



Conclusion

- **AVK et AOD : même combat**

  - Respect des AMM

  - Halte au mésusage

  - En cas d'hémorragie grave, nécessité de respecter les recommandations ce qui n'est pas le cas dans 62% des cas pour les AVK !

  - AOD et antidote universel : demain une réalité, à l'épreuve de la vraie vie…..

> ***« La difficulté n'est pas de comprendre les idées nouvelles, mais d'échapper aux idées anciennes. »***
> ***John Maynard Keynes***

Collège National Professionnel de Médecine Vasculaire

Nous avons besoin de vous.
Nous ne renonçons jamais !

Le CNPMV met en place cette très courte enquête auprès de nos correspondants. Nous voulons démontrer (encore !!) que nous avons un rôle pivot dans les filières de soins et que nous sommes reconnus par de nombreux correspondants.
Les résultats de cette enquête seront intégrés au livre blanc « Médecine Vasculaire 2015 ».

COMMENT RÉPONDRE À L'ENQUÊTE ?

RÉPONDRE À L'ENQUÊTE EN LIGNE

TÉLÉCHARGEZ LA VERSION PAPIER DE L'ENQUÊTE

http://cnpmv.fr/enquete2015.html

20 réponses de correspondants par médecin vasculaire = 40.000 réponses /2 car malheureusement tous les MV n'y participeront pas soit 20000 réponses attendues!

MOBILISEZ VOUS auprès de vos CORRESPONDANTS !
Merci

VOUS AVEZ RENDEZ-VOUS AVEC UN MÉDECIN VASCULAIRE
À CETTE OCCASION, VOUS BÉNÉFICIEREZ D'UN

DÉPISTAGE GRATUIT

PAR ÉCHOGRAPHIE DE L'ANÉVRISME
DE L'AORTE ABDOMINALE

2014
2015

L'ANNÉE DU DÉPISTAGE NATIONAL DE L'ANÉVRISME DE L'AORTE

si vous êtes une femme
ou un homme de 50 ans ou plus,
et si votre père ou votre mère
a eu un anévrisme de l'aorte

ou si vous êtes une femme ou un homme
entre 60 et 75 ans

CE DÉPISTAGE VOUS CONCERNE !

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE VASCULAIRE

OPERATION VESALE
DÉPISTAGE NATIONAL DE L'ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE

Collège Français de Pathologie Vasculaire

SCV
Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française

Medtronic

Rejoignez-nous...

Anticoagulants oraux directs : des antidotes ?

Laroche JP (1), Boge G (1), Brisot D (1), Mestre S (1), Nou M (1) , Zappulla Ch (1) , Tapon M (1), Gaillard G (1), Marnas E (1), Meddebs C (1), Pérez-Martin A (2) Schuster I (2) Dauzat M (2), Galanaud J Ph (1) , Quéré I (1)

(1) Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, 80 Av Augustin Fliche, 34295 ***MONTPELLIER*** *Cedex 5*

(2) Equipe d'Accueil EA 2992, Dynamique des Incohérences Cardio-Vasculaires, ***Université Montpellier*** *1, UFR Médecine Montpellier-Nîmes, site de Nîmes, Av Kennedy, 30907* ***Nîmes.***

Faculté de Médecine
Montpellier - F

CHRU MONTPELLIER
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

UNIVERSITE MONTPELLIER