

PRESCRIPTION DU DABIGATRAN (PRADAXA®)

Mécanisme d'action : inhibiteur direct de la thrombine

Spécialités disponibles : Pradaxa® 110 mg et 150 mg gelules (cardiologie)
Pradaxa® 75 mg gelules (orthopédie)

Schémas posologiques :

- **Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque**

| Posologie | Adaptation posologique selon situations à risque |
|---|--|
| - 150 mg x 2 /J - ou 110 mg x 2 selon le rapport bénéfices / risques | - Age > 80 ans - Risque hémorragique élevé - Administration concomitante de vérapamil → 110 mg x 2 /J |

- **Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)**

| Posologie | Adaptation posologique selon situations à risque |
|--|---|
| 110 mg 1-4h après l'intervention chirurgicale puis 220 mg x 1 /J : - PTG : 10 jours - PTH : 28 à 35 jours | - Age ≥ 75 ans - Insuffisance rénale modérée (Clcr* : 30-49 ml/min) - Traitement par amiodarone, quinidine, vérapamil → 75 mg 1-4h après intervention puis 150 mg x 1 /J - Patients insuffisants rénaux modérés et traités par vérapamil → 75 mg x 1 /J tout au long du traitement |

* Les clairances rénales de la créatinine sont déterminées selon la méthode de Cockcroft-Gault

Relais :

| | |
|---------------------------------------|--|
| Dabigatran → Anticoagulant parentéral | Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran pour passer à un anticoagulant par voie parentérale |
| Anticoagulant parentéral → Dabigatran | Le dabigatran doit être administré 1 à 2 heures avant la fin de la perfusion d'HNF ou 1 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de calciparine ou d'HBPM |
| AVK → Dabigatran | Arrêter l'AVK, doser l'INR Débuter le dabigatran dès que l'INR < 2 (cela peut se gérer en dosant l'INR tous les jours ou avec l'extrapolation de la baisse de l'INR à partir du dernier INR dosé) |
| Dabigatran → AVK | - Clcr ≥ 50 ml/min : débuter les AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran - 30 ≤ Clcr à < 50 ml/min : débuter les AVK 2 jours avant l'arrêt du dabigatran Après arrêt du dabigatran : mesures fiables de l'INR seulement 2 jours après la dernière dose de dabigatran |

* Les clairances rénales de la créatinine sont déterminées selon la méthode de Cockcroft-Gault

Contre-indications :

- Saignements, troubles de l'hémostase ou lésion organique susceptible de saigner
- Insuffisance rénale sévère si Clcr < 30ml/min
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (HNF, HBPM, AVK...) sauf si relais (respecter les schémas préconisés)
- Administration concomitante de ketoconazole, itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronédarone (puissants inhibiteurs Pgp)
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant
- Grossesse : ne pas utiliser dabigatran
- L'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par dabigatran

Interactions médicamenteuses:**

- AINS et antiagrégants plaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor → surveillance car risque hémorragique
- Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis... (puissants inducteurs CYP3A4) → à éviter car risque thrombotique
- Inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés (sauf fluconazole) → non recommandés car risque hémorragique
- Vérapamil → risque hémorragique, adapter la dose
- Amiodarone, quinidine, clarithromycine, érythromycine, IRS, IRSRNA → surveillance car risque hémorragique

** Heidbuchel H *et al.* EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013 Jul; 34(27): 2014-106.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DABIGATRAN (PRADAXA®)

I - EXAMENS DE LABORATOIRE ET LEURS INDICATIONS :

Efficacité : AUCUNE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- Remettre au patient un **carnet** – conseil « nouveaux anticoagulants » à commander sur le site de l'European Heart Rythm Association (EHRA) : <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Pages/welcome.aspx>

Ou auprès de la Société Française de Cardiologie (SFC) : Fédération Française de Cardiologie
 Autorisation 70669
 75568 Paris cedex 12

Sécurité :

- Avant la mise en place du traitement, pour respecter les contre-indications et précautions d'emploi :
 - * Clairance de la créatinine évaluée par la formule de Cockcroft.
 - * Transaminases
 - * TP, TCA
- Pendant le traitement :
 - * Indications du dosage biologique du dabigatran :
 - Accident hémorragique ou thrombotique
 - Geste invasif en urgence
 - Suspicion de surdosage
 - Avant thrombolyse pour un AVC
 - * Tests disponibles au CHU :
 - ⇒ **Tests non spécifiques** : 24 h / 24
 - TP
 - TCA
 - Temps de Thrombine (*ATTENTION : seule interprétation = exclure la présence du médicament quand le résultat est normal*)
 - ⇒ **Tests spécifiques** :
 - Laboratoire d'Hématologie, 24 heures / 24 : Activité anti IIa spécifique du dabigatran.(résultat en ng / ml)
 - Laboratoire de Pharmacologie, jours ouvrables, 8 h – 18 h : Dosage du médicament.
 - * Interprétation des résultats :
 - Pas de fourchettes thérapeutiques validées.
 - Pas d'adaptation des posologies validées en fonction du résultat du dosage biologique.
 - *Seule interprétation actuellement : en situation d'urgence, Conduite à tenir en fonction du résultat proposée par le GIHP (<http://eurekapro.fr/gihp-page/prise-en-charge-d-une-hemorragie-ou-d-une-chirurgie-urgente-sous-dabigatran-ou-rivaroxaban>)*

II – IMPACT SUR LES TESTS D'HEMOSTASE :

| Test | Effet |
|--|--|
| Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP) | Allongement du TQ, diminution du TP, sensibilité dépendante du réactif NE PAS UTILISER L'INR |
| Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) | Allongement du TCA, dépendant du réactif |
| Fibrinogène (Fg) | Pas d'effet |
| Temps de thrombine (TT) | Allongement +++ du TT, test très sensible Permet surtout la détection d'une activité résiduelle de dabigatran |
| Temps de reptilase (TR) | Pas d'effet |
| Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VII+X, VIII, IX, XI, XII | Sous-estimation des taux de facteurs dont le niveau est dépendant du réactif et de la dilution du plasma |
| Activité cofacteur de la Ristocétine de facteur Willebrand (VWFRco) | Absence d'interférence analytique |
| Activité de l' antithrombine | Pas d'effet |
| Activité anticoagulante de la protéine S | Surestimation des taux |
| Activité amidolytique de la protéine C | Pas d'effet |
| Test de coagulation avec du Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT) <i>Recherche de Lupus anticoagulant</i> | Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs |
| Test de résistance à la protéine C activée | Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio |
| Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg...) | Pas d'effet |
| Anticorps anticardiopiline et anti-bêta2GPI (ELISA) | Pas d'effet |
| Mutations Q506 du facteur V (V Leiden) et G20210A du gène de la prothrombine | Pas d'effet |