

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS: Espoirs et Réalités

Pr Jean-François Schved

**Laboratoire d'Hématologie
CHU Montpellier**

UFR Médecine
Université Montpellier I

LIENS d'INTERET

- En rapport avec la présentation:

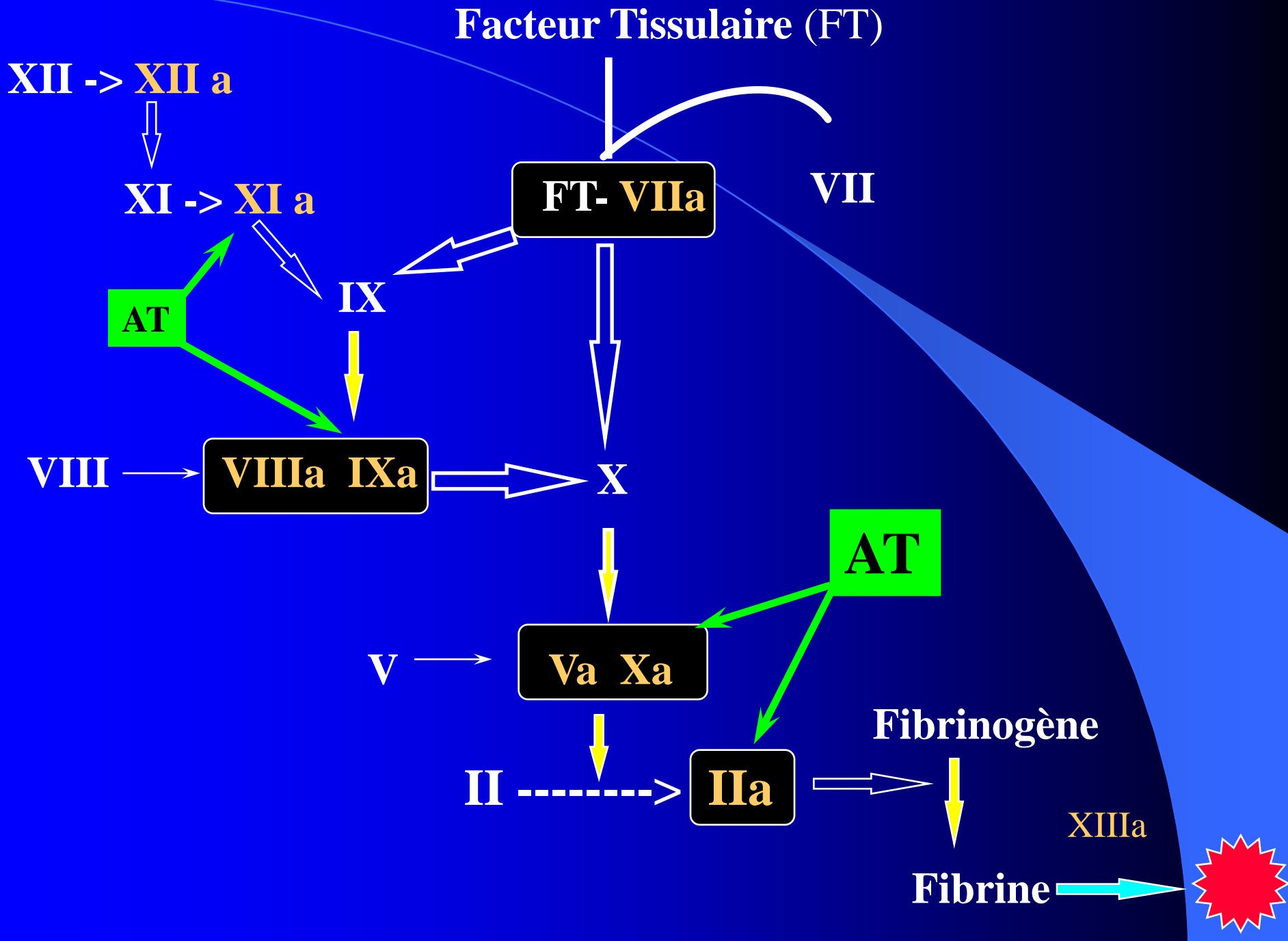
- Bayer
- BMS
- Boehringer Ingelheim
- Pfizer

- Sans rapport avec la présentation:

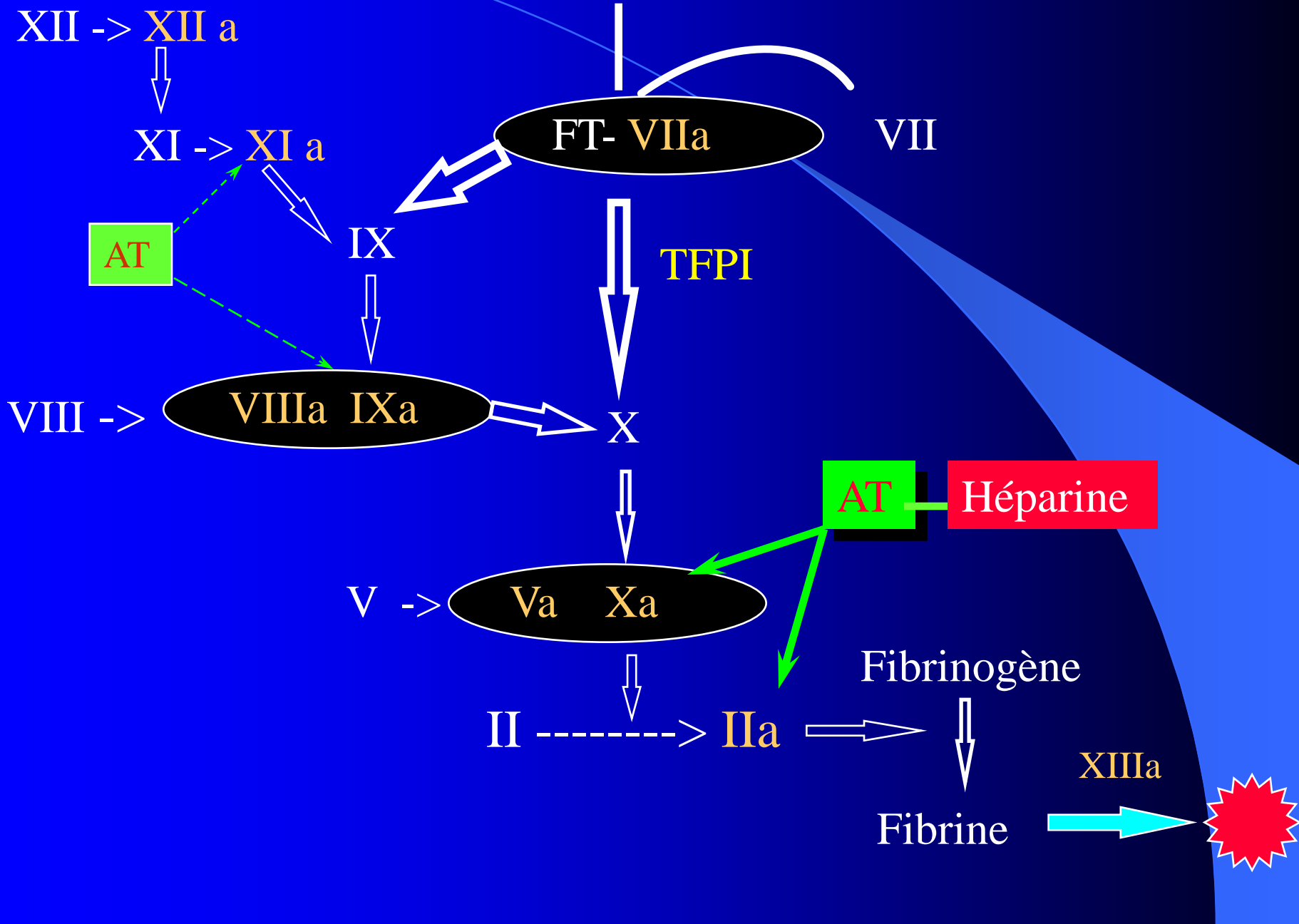
- Alexion
- Baxter
- LFB
- Leo
- Novo Nordisk
- Sanofi

Genèse:

Au commencement était l'antithrombine



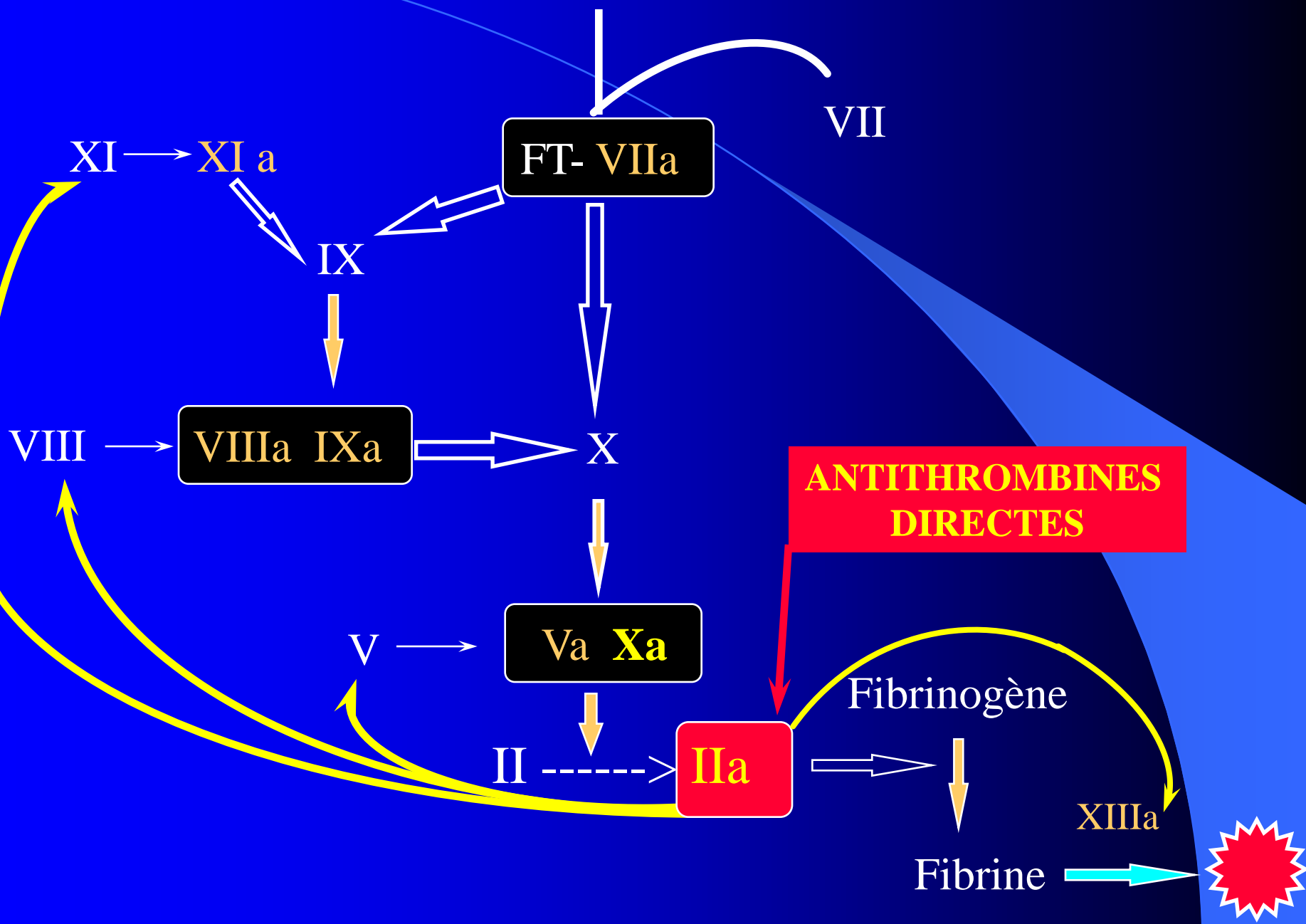
Facteur Tissulaire (FT)



NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

- Deux cibles principales
 - Thrombine (facteur IIa)
 - Facteur Xa

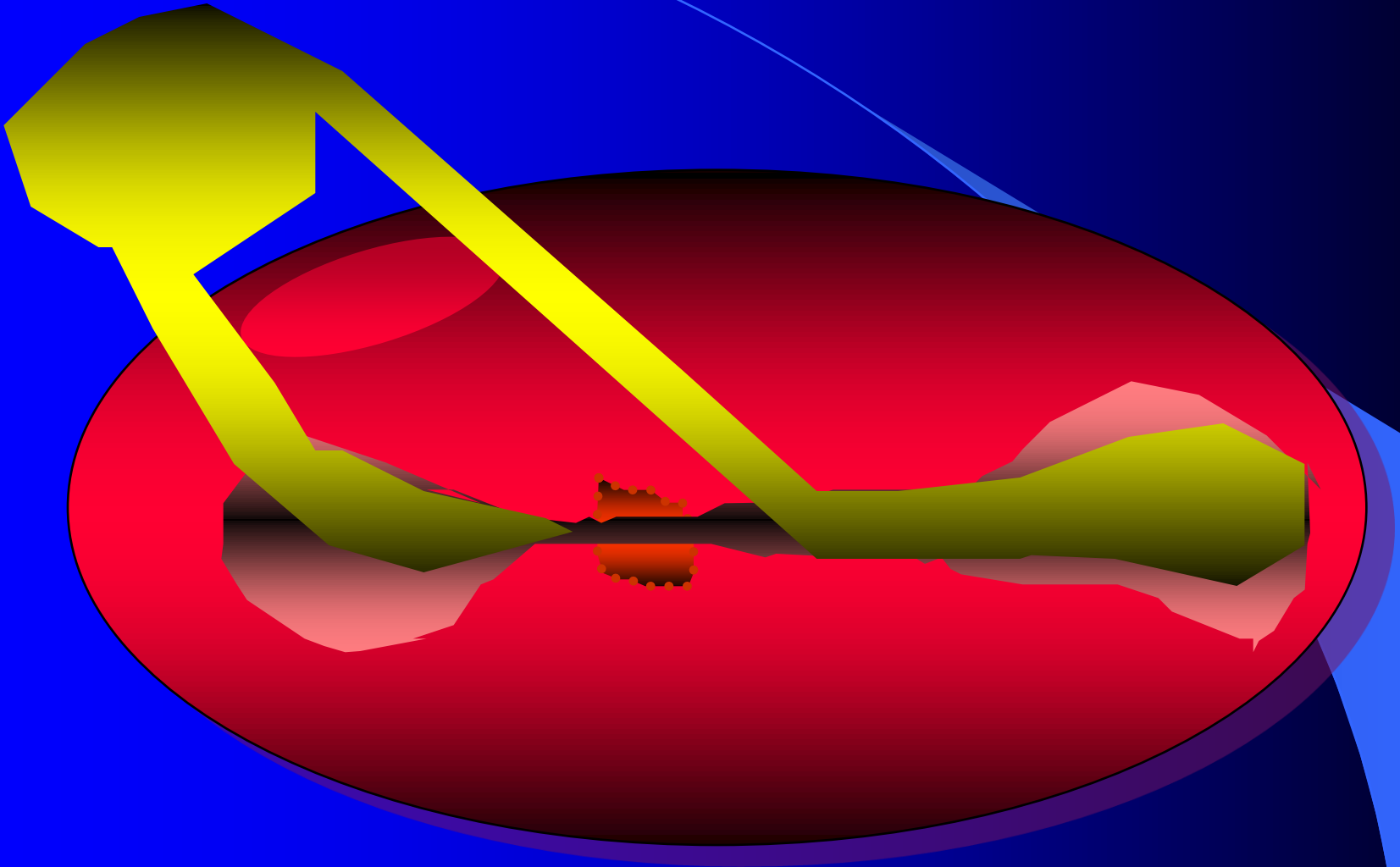
Facteur Tissulaire (FT)



ANTITHROMBINES DIRECTS

- Hirudine
- Dérivés de l'hirudine
 - Lépirudine,
 - Désirudine
- Melagatran
- Dabigatran

HIRUDINES

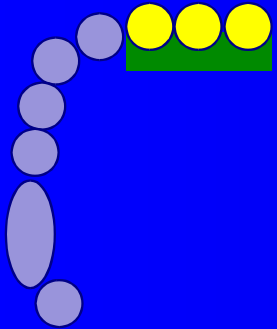


HIRUDINES

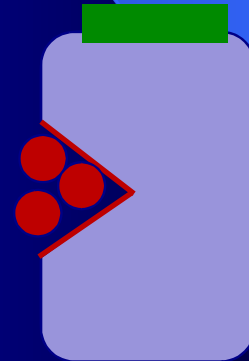
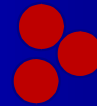
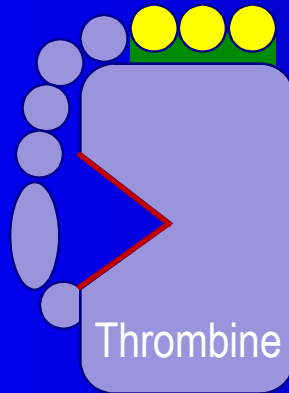
- **Lépirudine: Refludan^R**
- **Désirudine : Revasc^R**

MELAGATRAN

Hirudine



Melagatran



Dabigatran

- Antithrombine directe active par voie orale
- Tmax 2-4h et demi-vie 14-17h en ortho, donc 1 seule prise par jour
- Commercialisé sous le nom des **Pradaxa^R**
 - Prévention de TVP après PTG-PTH
 - Fibrillation atriale

Dabigatran

	75 mg	110 mg	150 mg
FA		220 mg en 2 prises/j 1 matin et soir Situation à risque	300 mg en 2 prises/j 1 matin et soir Sujet normal
PTH PTG	2cp soit 150 mg en 1 prise/j Situation à risque	2cp soit 220 mg en 1 prise/j Sujet normal	

Facteur Tissulaire (FT)

XII -> XII a



XI -> XI a



IX



VIII ->



X



V ->



II



II a



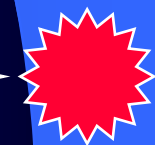
Fibrinogène



Fibrine



XIIIa



VII

Anti Xa



ANTI Xa DIRECTS

- Rivaroxaban: Xarelto^R
- Apixaban: Eliquis^R
- Edoxaban

Rivaroxaban

- Anti Xa direct
- Inhibition corrélée à la dose
- Demi-vie 9 heures
- Commercialisé sous le nom de **Xarelto[®]**
- AMM:
 - Prévention de TVP après PTH ou PTG
 - FA
 - Trt TVP et prévention récurrences ou EP

Rivaroxaban

	10 mg	15 mg	20 mg
FA		1 prise/j	1 prise/j
PTH PTG	1 prise/j		
Trt TVP PreventionEP		2 prise/j puis 1 prise/j	1 prise/j

Apixaban

- Anti Xa réversible direct
- Biodisponibilité orale: 51-85%,
- Demi-vie 10 à 15 heures
- Sera commercialisé sous le nom de **Eliquis^R**
- Elimination:
 - renale à 25%, non renale à 75%
 - Métabolisme hépatique, excrétion biliaire et intestinale

NACO

- **Avantages**

- Actifs par voie orale
- Action immédiate et demi-vie courte
- Pas de surveillance biologique

NACO

- **Avantages**

- Actifs par voie orale

- => Est-ce un avantage?



Mais ...

NACO

- Voie orale

- Vomissements

- Prévention post chirurgie

- Urgence

- Médicaments modifiant l'absorption

CYP3A4 inhibiteurs

Fort/
modéré:

ritonavir, indinavir, nelfinavir
Erythromycin, telithromycin, clarithromycin
Fluconazole, ketoconazole, itraconazole
nefazodone
bergamottin
quercetin
aprepitant
verapamil
chloramphenicol

Léger:

cimetidine
buprenorphine
cafestol

Inconnu:

amiodarone
ciprofloxacin
ciclosporin
diltiazem
imatinib
echinacea
enoxacin

40 % de population cible >75 ans

→ au moins 1 P-gp ou CYP3A4 inhibiteur

Jungbauer et al. J Thromb Haemost 2010.

saquinavir
fluoxetine/norfluoxetine, fluvoxamine

P-gp inhibiteurs

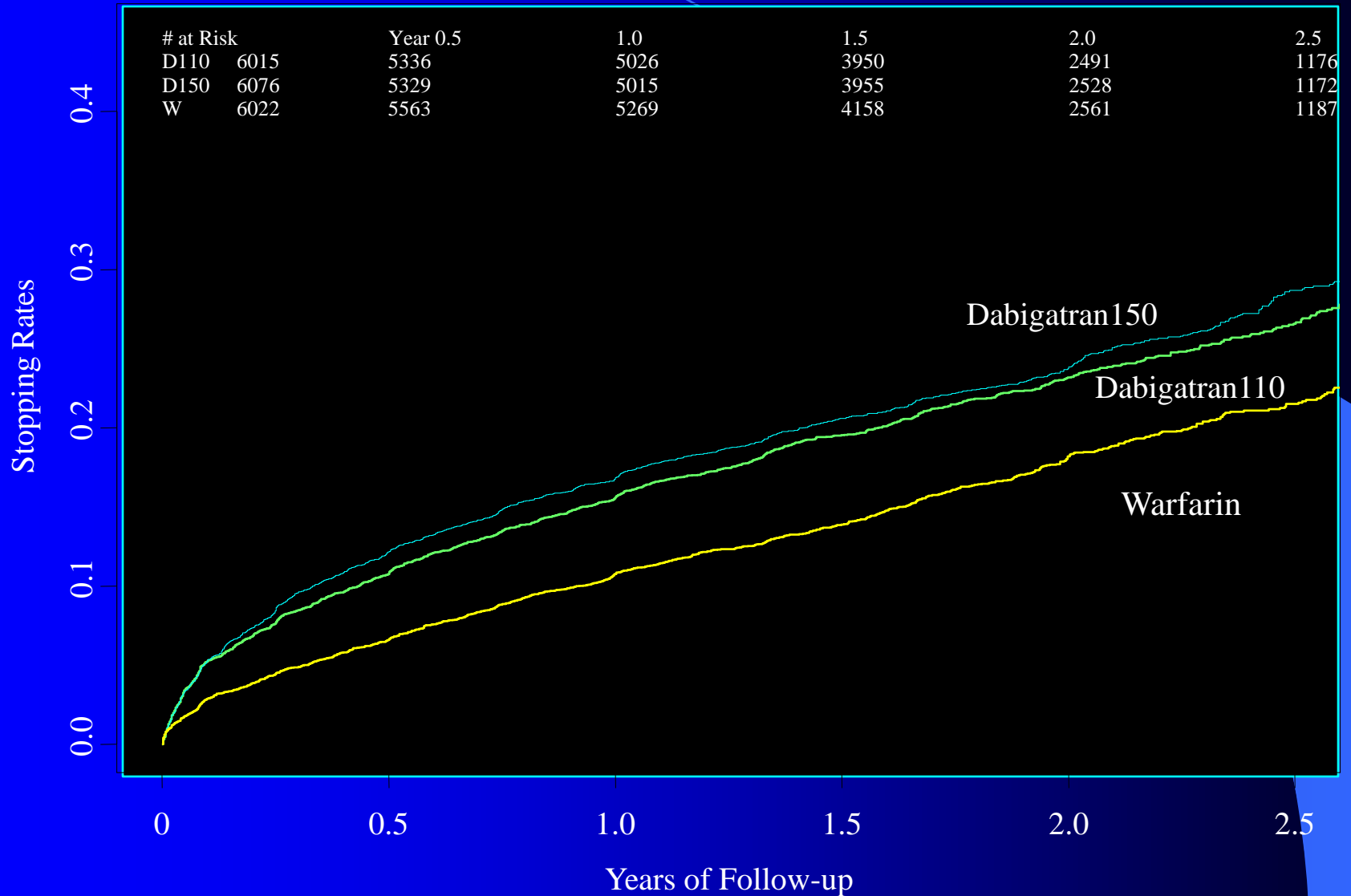
P-gp substrats

quinidine, propafénone, dronedarone
atorvastatine, simvastatine, lovastatin
diltiazem, verapamil, nifedipine, bepridil
celiprolol, talinolol, carvedilol
digoxine
amprenavir, saquinavir,
indinavir, nelfinavir, ritonavir
cyclosporine, tacrolimus
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone
terfenadine, fexofenadine
cimetidine, ranitidine
erythromycine, rapamycine
levofloxacin, sparfloxacin,
anthracyclines, taxanes...
loperamide, domperidone, phénytoïne, morphine

P-gp inhibiteurs

Quinidine
Verapamil
Amiodarone
Erythromycine
Clarithromycine
ketoconazole
itraconazole
ritonavir

Arrêt du médicament



NACO

- **Avantages**

- Actifs par voie orale
- Action immédiate et demi-vie courte

=> Est-ce un avantage?

NACO

- Action immédiate et demi-vie courte:
 - Intérêt pour l'urgence
 - Intérêt si accident thérapeutique
 - Mais....

ANTI IIa - ANTI Xa: Pharmacocinétique

	Bio- disponibilité	Elimination rénale	Tmax	Demi-vie (1)
Dabigatran	7 %	85 %	2 h	14h – 17h
Rivaroxaban	80 %	33 %	2 -4 h	7h – 13h
Apixaban	66 %	25 %	3 – 4 h	8h – 15h
Edoxaban	50 %	80 %	1 – 2 h	8h – 10h

(1) Sié P et al. *Ann Fr Anesth Rea* 2011

NACO

- **Avantages**

- Actifs par voie orale
- Action immédiate et demi-vie courte
- Pas de surveillance biologique

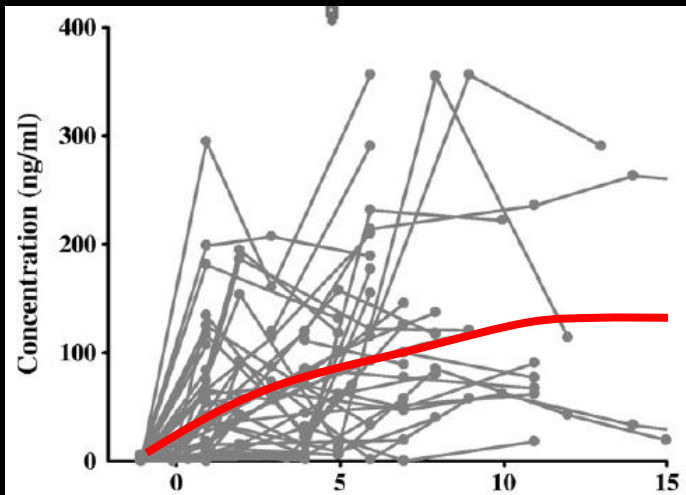
NACO

- Dose fixe, pas de surveillance biologique
- Sensibilité des tests usuels à ces produits:

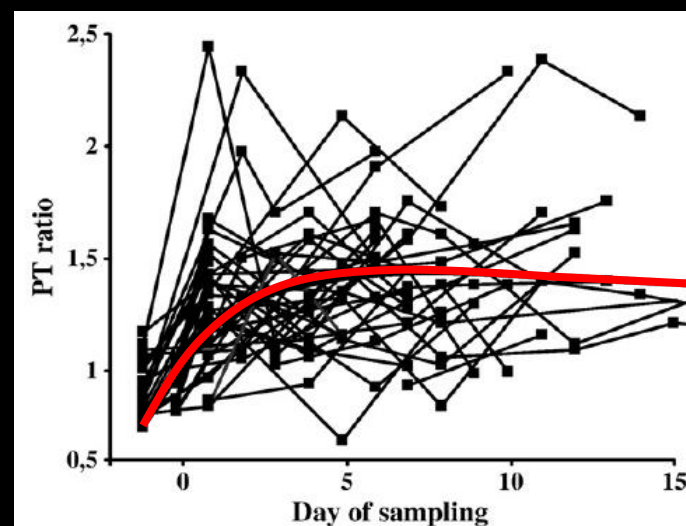
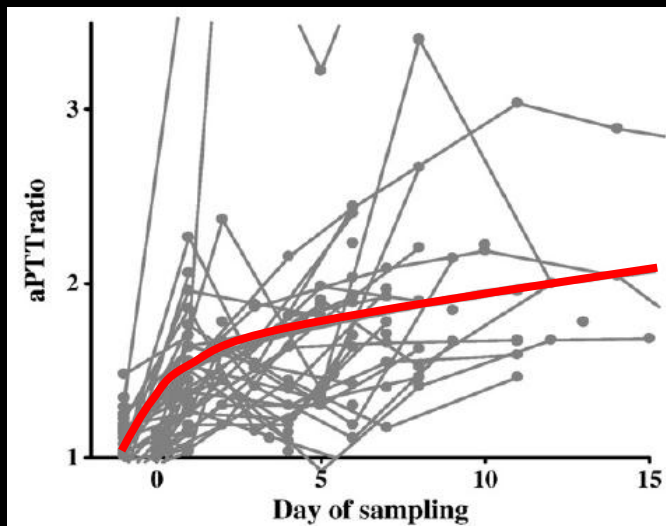
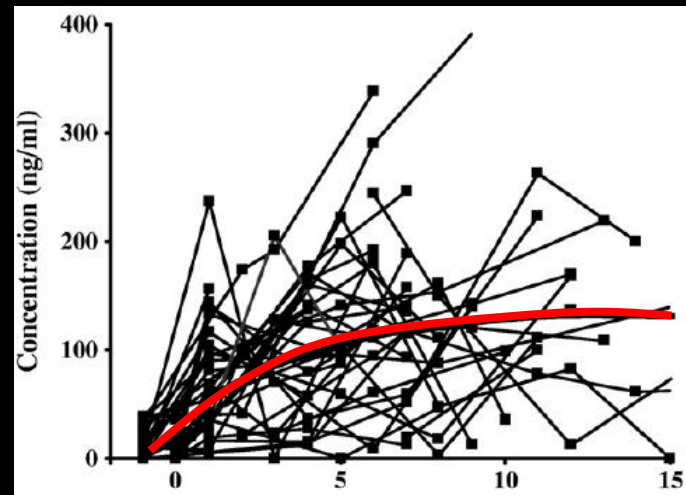
	Anti Xa	T.T	TP	TCA
Dabigatran	0	+++	0	++
Rivaroxaban	++	0	++	+
Apixaban	++	0	++	0/+

NACO: Variabilité inter et intra-individuelle

Dabigatran : PK - aPTT

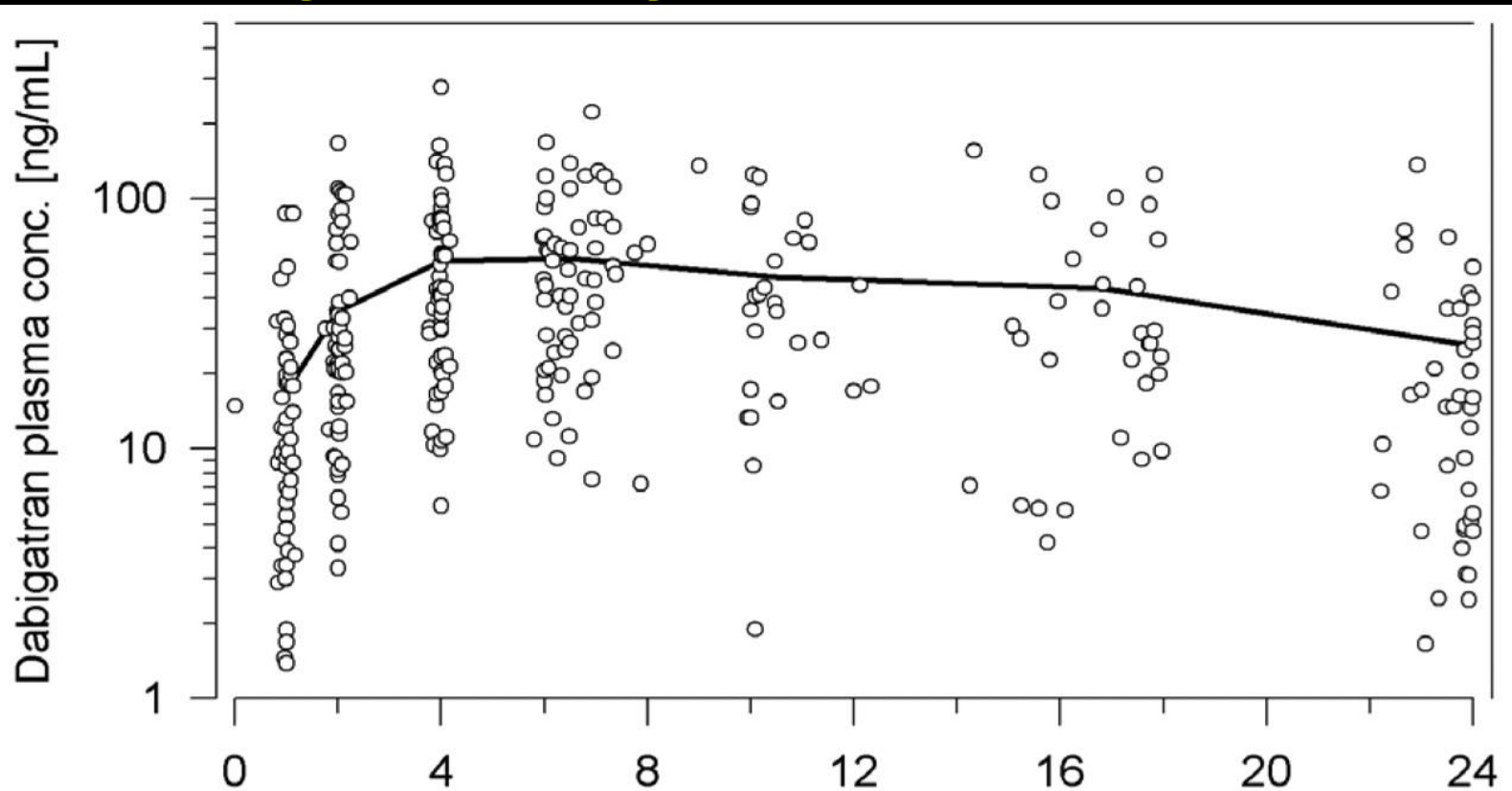


Rivaroxaban : PK - PT



Dabigatran: variabilité inter-individuelle

dabigatran 150 mg sd PTH (Bistro Ib)



Stangier 2005

CV (%) de la concentration plasmatique de dabigatran, 12 h après 150 mg:
PETRO-EX: 91 %, RELY: 81 %, BISTRO II: 87 %

Mesure de l'activité anticoagulante

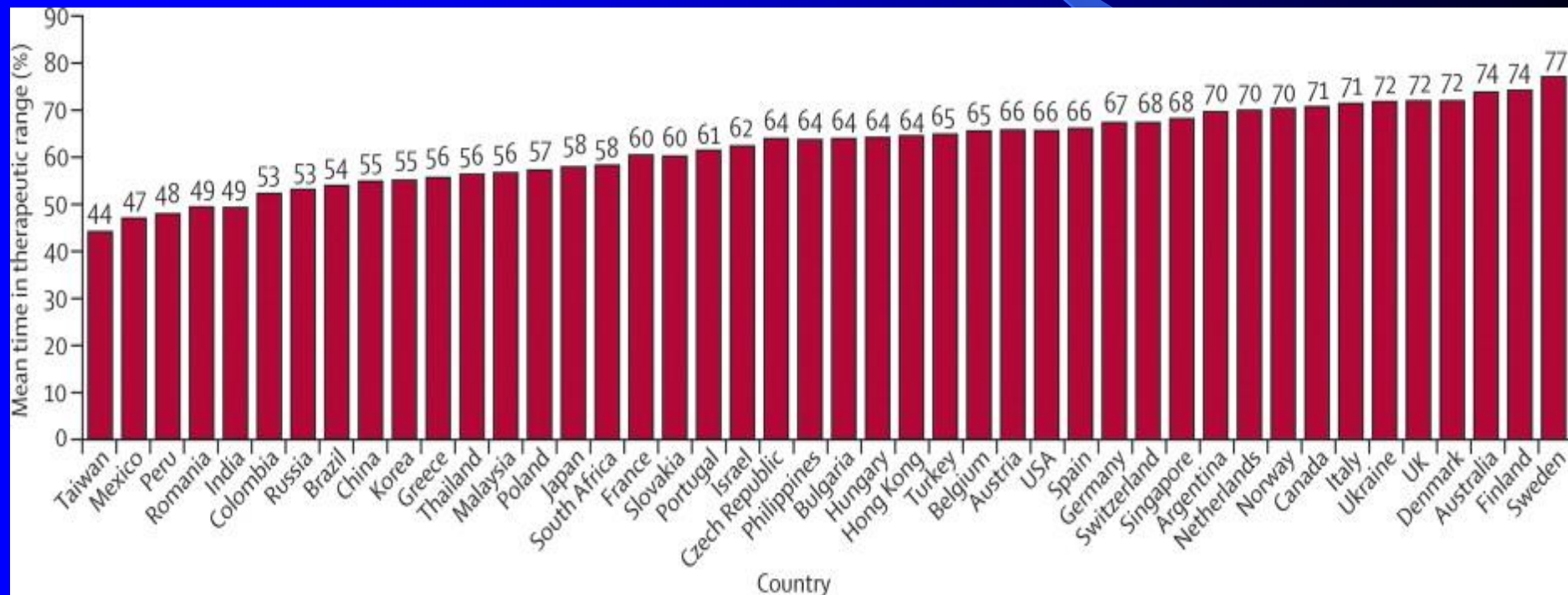
Quels patients/quelles conditions ?

- **Chirurgie urgente**
 - Chirurgie programmée (Sié *et al*, Ann Franc Anest Réa 2011)
- **Saignement**
 - Absence d'antidote (dialyse pour dabigatran)
- **Événement thrombotique**
- **Patients « particuliers » :**
 - Patients âgés, polymédiqués
 - Insuffisants rénaux
 - Poids extrêmes
 - Enfants

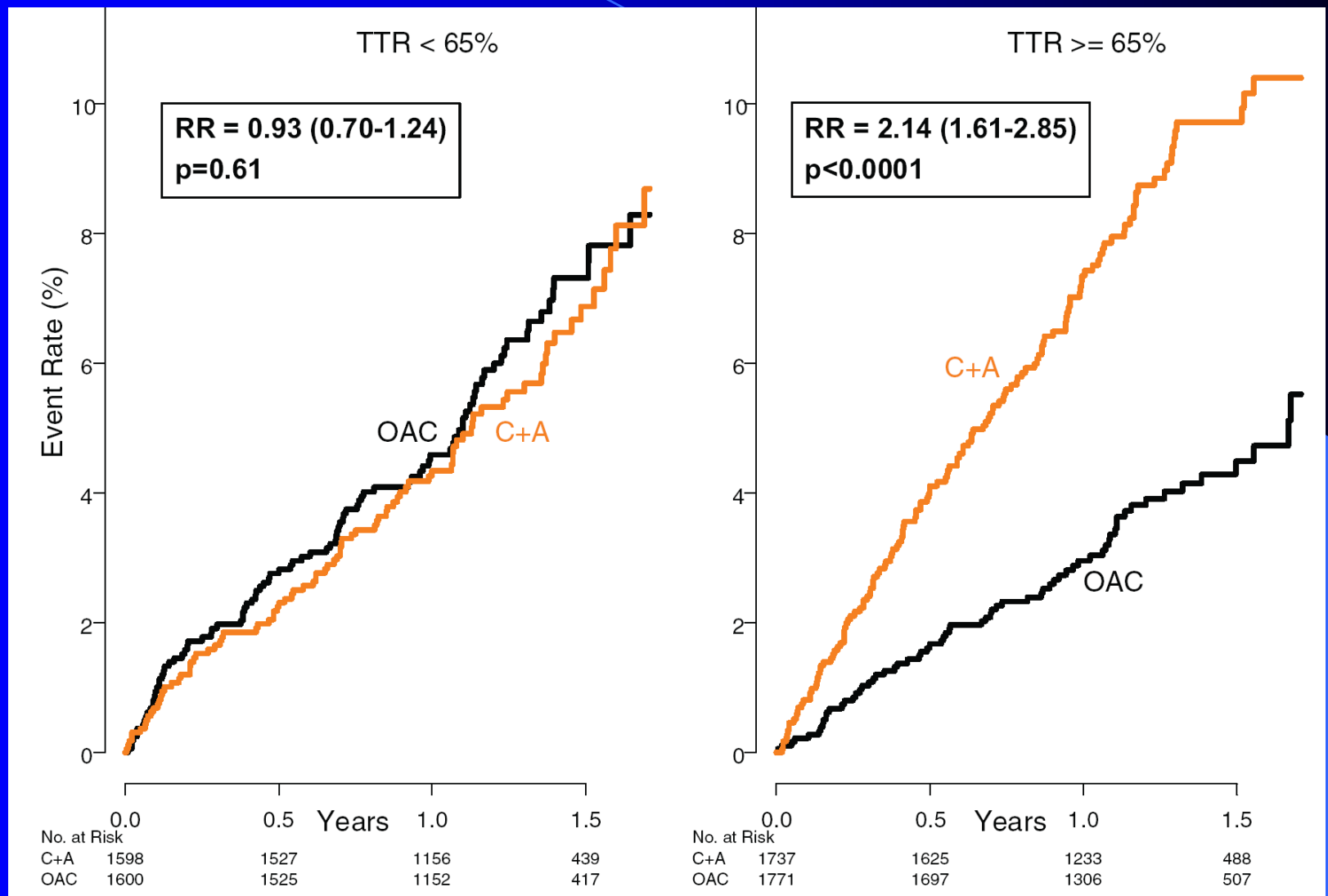
NACO: **Font-ils mieux que les AVK?**

- Plus efficaces?
- Moins dangereux?
- Plus pratiques?

ANTIVITAMINES K: Time in Therapeutic Range (TTR)



La limite : un TTR à 65 %



DABIGATRAN/RELY: l'analyse de la FDA

2 Rôle de l'INR

Furthermore the FDA clinical reviewer found that the trend toward **increased mortality with warfarin was entirely due to investigator sites where INR monitoring was inferior**. At sites where INR was within therapeutic range $\geq 67\%$ of the time, relative risk for mortality (RR 1.05) **favoured warfarin over dabigatran.**

RIVAROXABAN/ ROCKET

- Essai Rocket:

- Conclusion: non infériorité mais pas de supériorité dans la population en ITT (intention de traiter)
- TTR = 57,8% (le moins bon contrôle d'INR des trois études)

Incidence du critère primaire dans ROCKET-AF selon le mode d'analyse (intention de traiter ou per protocole)

	Rivaroxaban	Warfarine	RR	p
ITT (n = 14171)	2,12	2,42	0,88	0,117
PP (n = 14143)	1,70	2,15	0,79	0,015

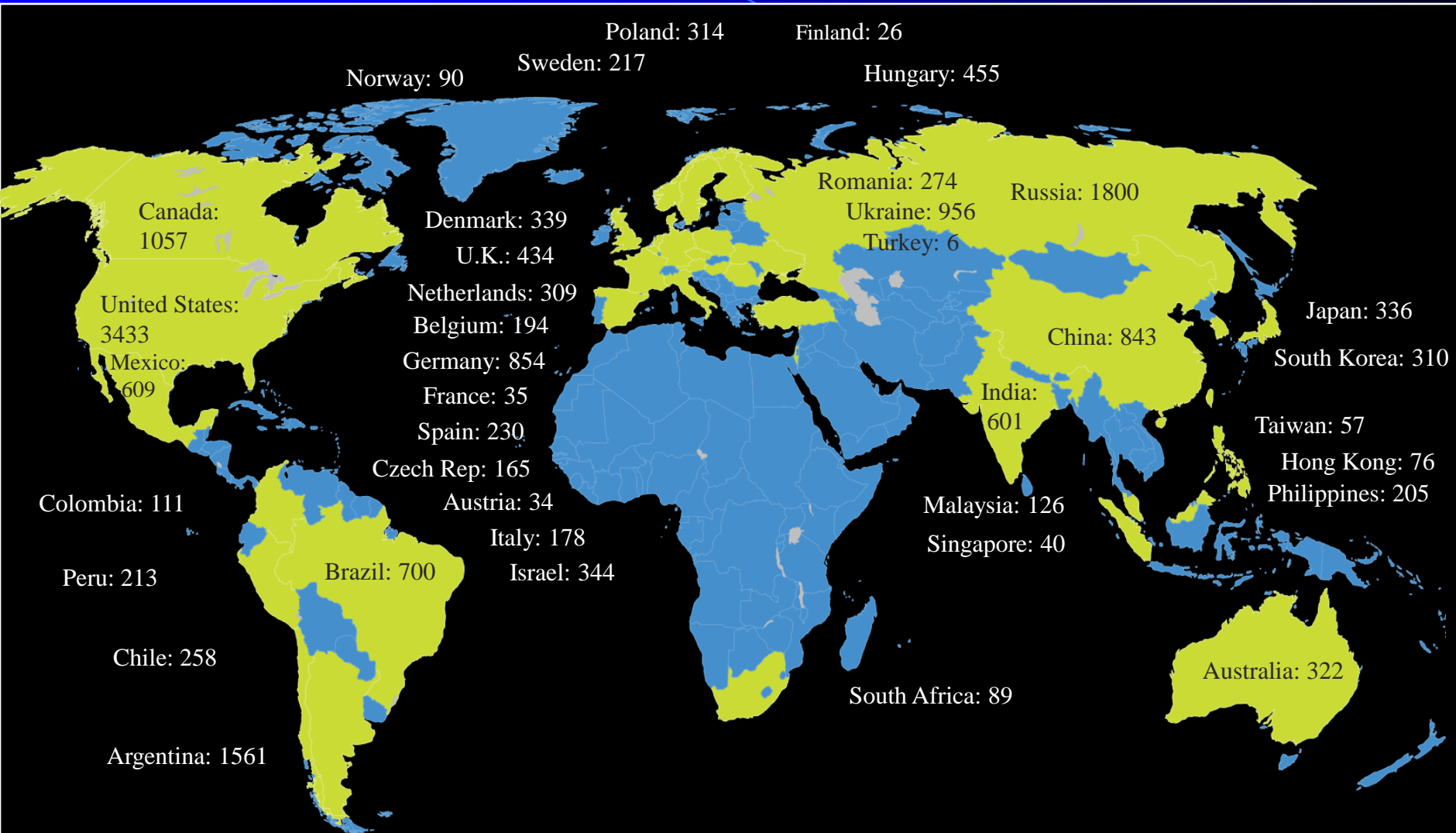
Mahaffey K. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarine in patients with non-valvular atrial fibrillation (ROCKET-AF). Late-breaking clinical trial II. AHA 2010

Taux de saignements : résultats discordants

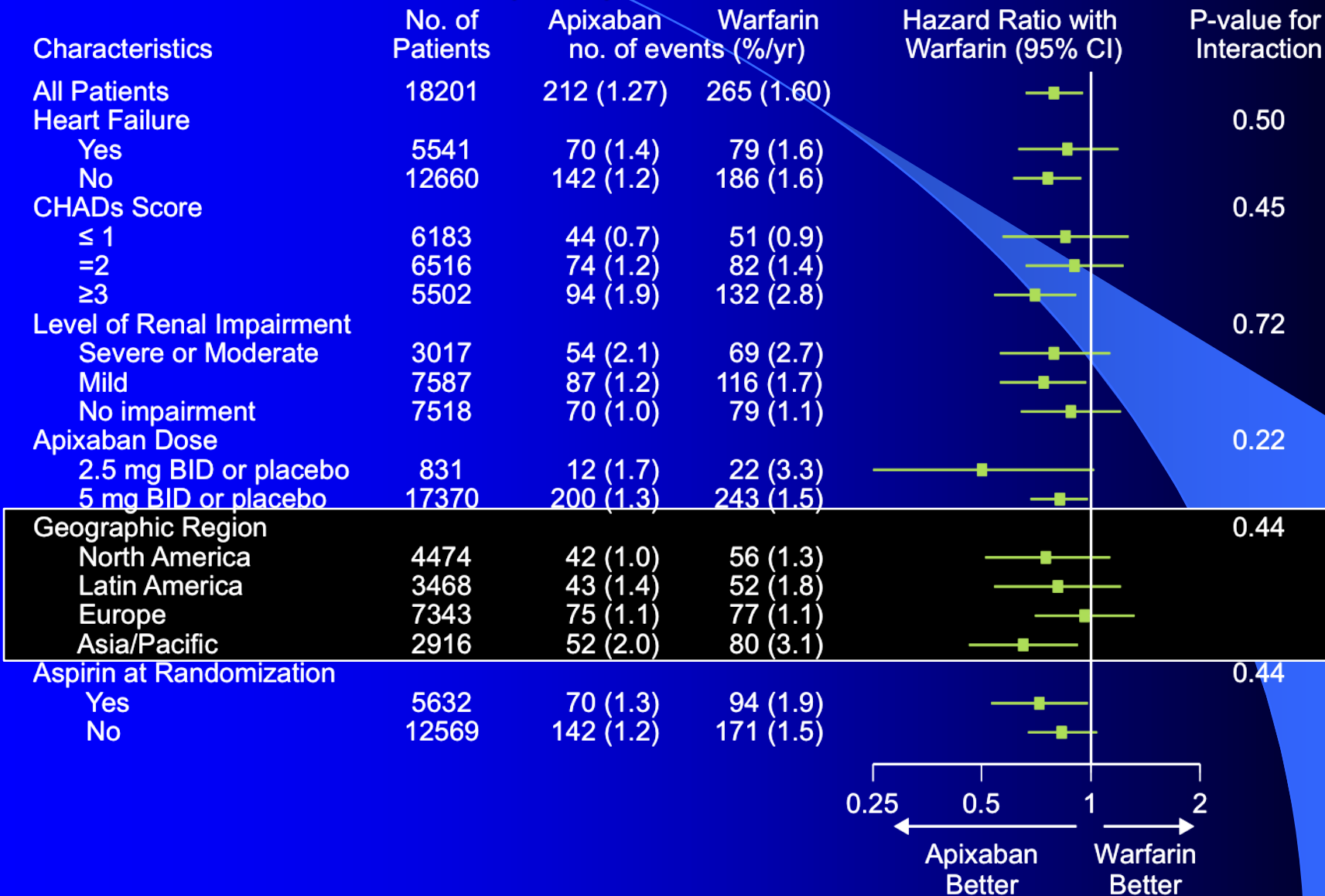
	Rivaroxaban	Warfarine	RR	P
Saignements intracrâniens	0,49	0,74	0,67	0,019
Hémorragies fatales	0,24	0,48	0,50	0,003
Transfusion	1,65	1,32	1,25	0,044
Chute ≥ 2 g/dL	2,77	2,26	1,22	0,019

ARISTOTLE: Enrollment

18,201 patients, 1034 sites, 39 pays

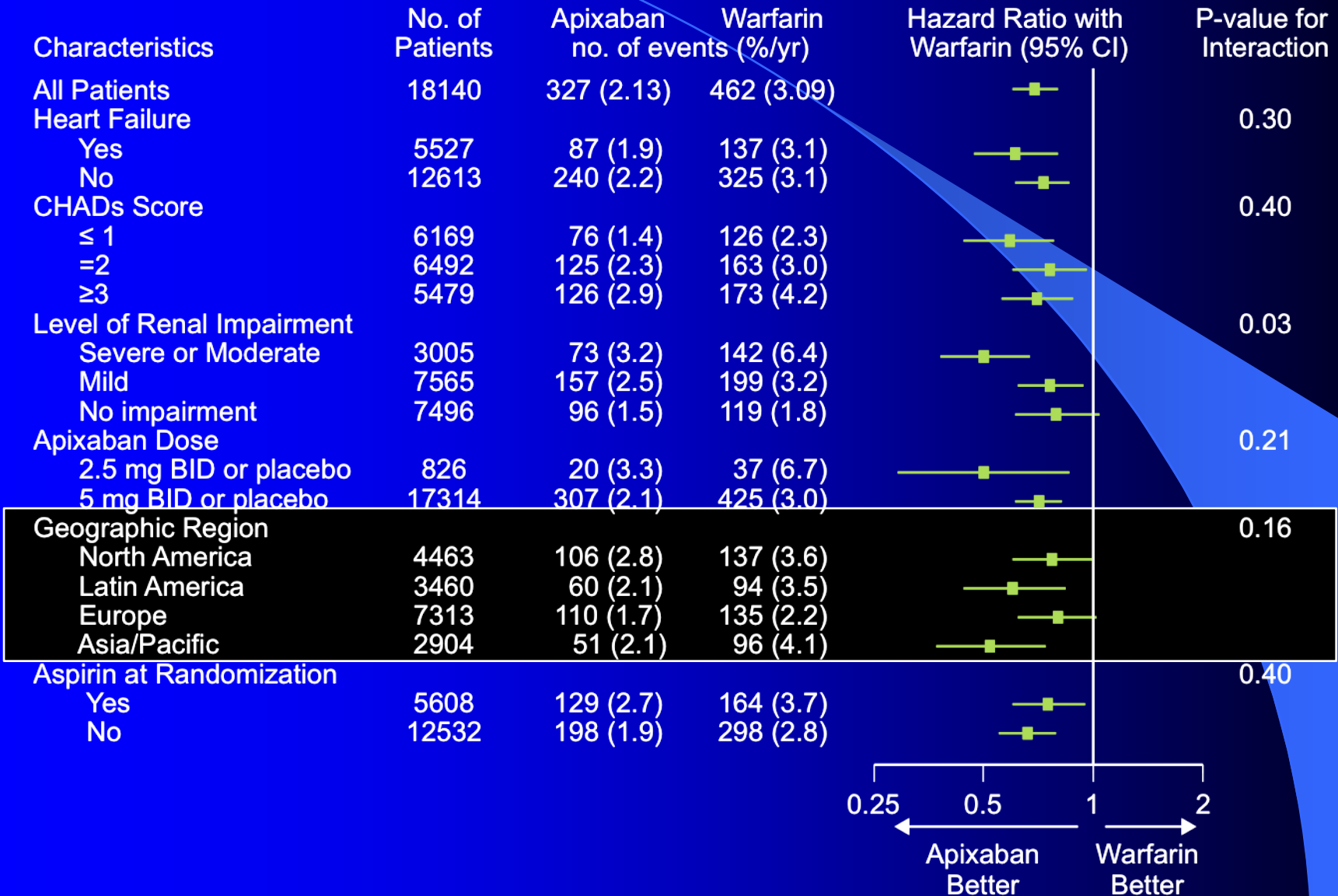


Subgroups for Stroke and Systemic Embolism (2 of 2)



Subgroups for Major Bleeding

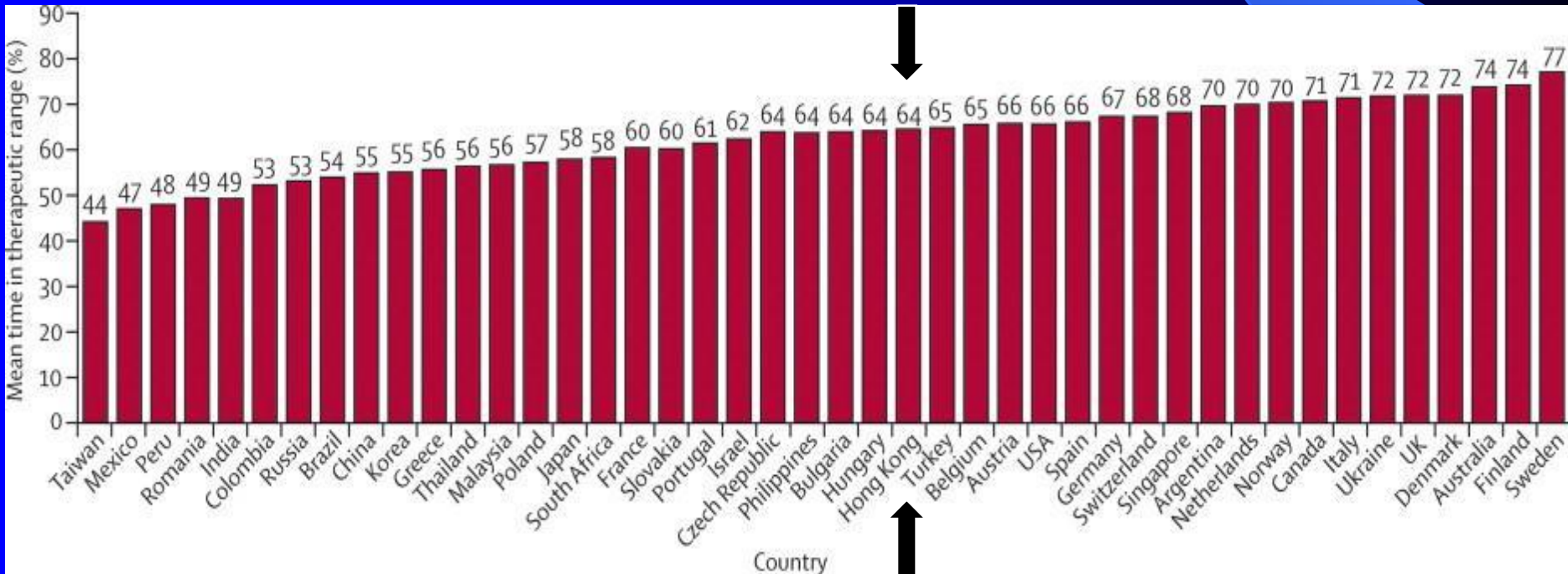
(2 of 2)



NACO: Font-ils mieux que les AVK?

OUI

NON



NOAT

- **Problèmes et inconvénients**

- Pas de surveillance biologique
 - Comment dépister un surdosage?
 - Chirurgie: comment savoir si le traitement est éliminé?
- Que faire en cas d'accident hémorragique?

ANTI IIa –ANTI Xa: Antidotes

● Anti IIa

- Dialysable
- Complexe prothrombinique (Feiba^R)
 - Diminution du temps de prothrombine chez le rat
- Complexe prothrombinique (Beriplex^R)
 - Aucune preuve d'efficacité clinique chez l'homme

IIa recombinant: non

ANTI IIa –ANTI Xa: Antidotes

- **Anti Xa** (non dialysable)

- FVIIa recombinant (Novoseven^R)

- Envisagé dans les RCP
- Réversion partielle

- Complexe prothrombinique activé (Feiba^R)

- Réversion partielle in vitro

- Efficace chez le babouin et le rat et sur la biologie chez l'homme

- Complexe prothrombinique (Beriplex^R)

- Efficace chez le babouin et le rat et sur la biologie chez l'homme

Aucune preuve d'efficacité clinique chez l'homme

Facteurs prédictibles d'exposition au médicament

● intrinsèques

- Fonctions physiologiques:
 - renale (dabigatran > rivaroxaban > apixaban),
 - hépatique (apixaban >

● extrinsèque

- Inhibiteurs ou inducteurs d'enzymes intervenant dans l'absorption, la secretion ou le métabolisme du médicament (P-

PAS de BIOLOGIE? PAS de CRITERES de SURDOSAGE?

SEULE PARADE

RESPECT des DOSES, des INDICATIONS,
des CONTRE-INDICATIONS et des BONNES PRATIQUES



Modélisation possible (PK des populations)

Adaptation aux populations "spéciales" si nécessaire



Mise en garde et précautions d'emploi



*Telles sont mes convictions, et si vous
ne les aimez pas, j'en ai d'autres*