



Actualité sur les nouveaux anticoagulants oraux

Jacqueline Conard

Hématologie Biologique
Hôtel-Dieu-Cochin, Paris

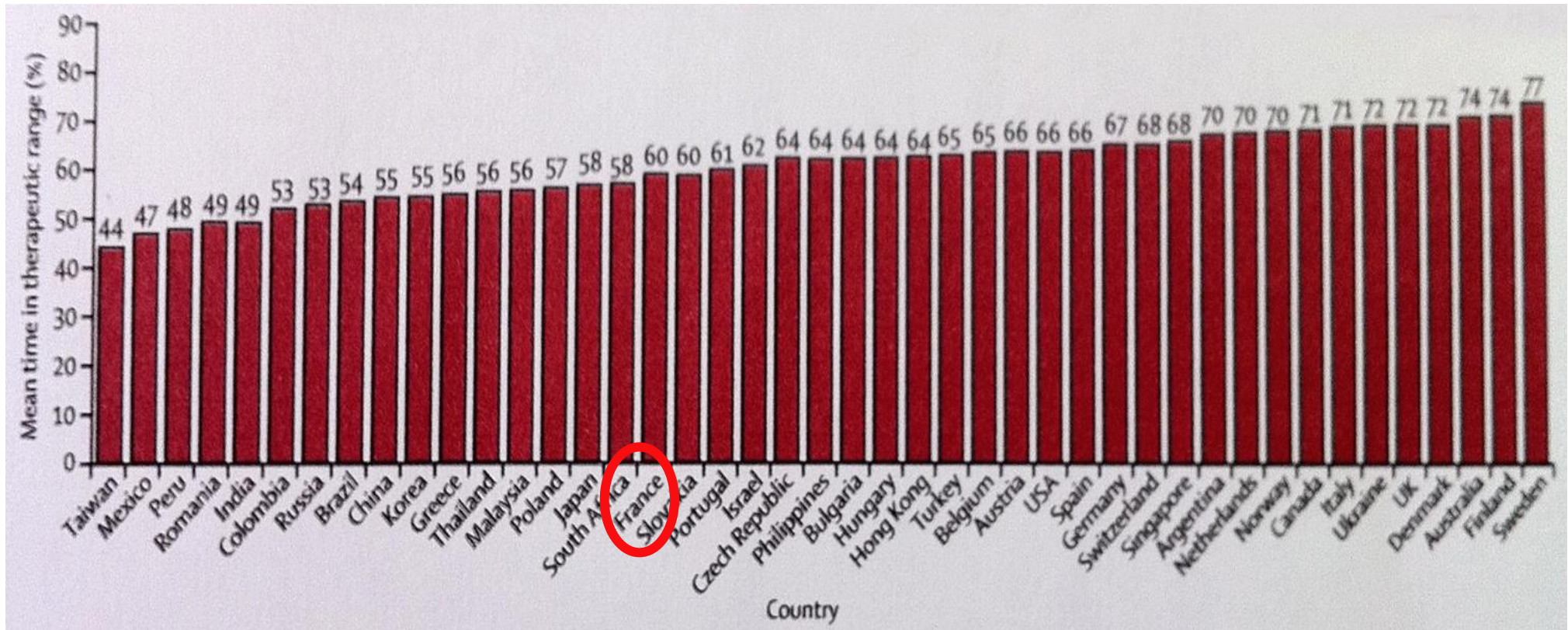
Pourquoi rechercher de
nouveaux
Anticoagulants oraux ?

	HNF	HBPM	AVK
Voie	IV ou SC	IV ou SC	Orale
Action	Rapide Anti-IIa +Xa	Rapide Anti-Xa surtout	Délai ~ 48h F II, VII, IX, X
Surveillance biologique	Plaquettes TCA, anti-Xa	Plaquettes	INR
Effets Ilaires	TIH ostéoporose	Moins de TIH et ostéoporose	Risque saignement
Interactions			Alimentation Médicaments

Etude RE-LY dans fibrillation atriale

INR 2.0 à 3.0 : 44 à 77% du temps

Wallentin, 2010



Risque hémorragique des AVK

- 1ère cause d'hospitalisation pour accident iatrogène dans les Services de Médecine des hôpitaux publics.
- 1998, 17 000 (13%) pour hémorragies liées à la prise d'AVK sur 128.000 hospitalisations
- Hémorragies du SNC = complications les plus graves
En 2000 dans 40 Services de Neurochirurgie
800 hémorragies / 4.700 admissions (17%)
8% d'hémorragies du SNC étaient sous AVK

Facteurs de risque de saignement sous AVK

Palareti et al, Lancet 1996

	RR (IC 95%)	p
Sexe (femme vs homme)	1.21 (0.86-1.70)	
Age (≥ 70 vs < 70)	1.69 (1.21-2.37)	$< .001$
INR cible (< 2.8 vs > 2.8)	0.83 (0.56-1.22)	
INR si saignement (>4.5 vs <4.5)	5.96 (3.68-9.67)	$<.0001$
Type d'AVK (acenoc. vs warfar.)	1.20 (0.85-1.69)	
Durée AVK (≤ 90 vs > 90 jrs)	2.5 (1.4-3.3)	$<.001$

Fibrillation atriale et AVK

- 2.000.000 patients aux USA
 - > 60 ans : 1 sujet sur 25
 - > 80 ans : 1 sujet sur 10
- Risque d'AVC est réduit de 68% par les AVK
 - > prévision : diminution de 40.000 par an
- **MAIS SOUS-UTILISATION DES AVK : environ 1 malade sur 2 est traité.**

Raisons ?

Risque hémorragique, surveillance biologique, observance, conviction du médecin.

The antithrombotic pipeline is heavy of novel agents

Anticoagulants

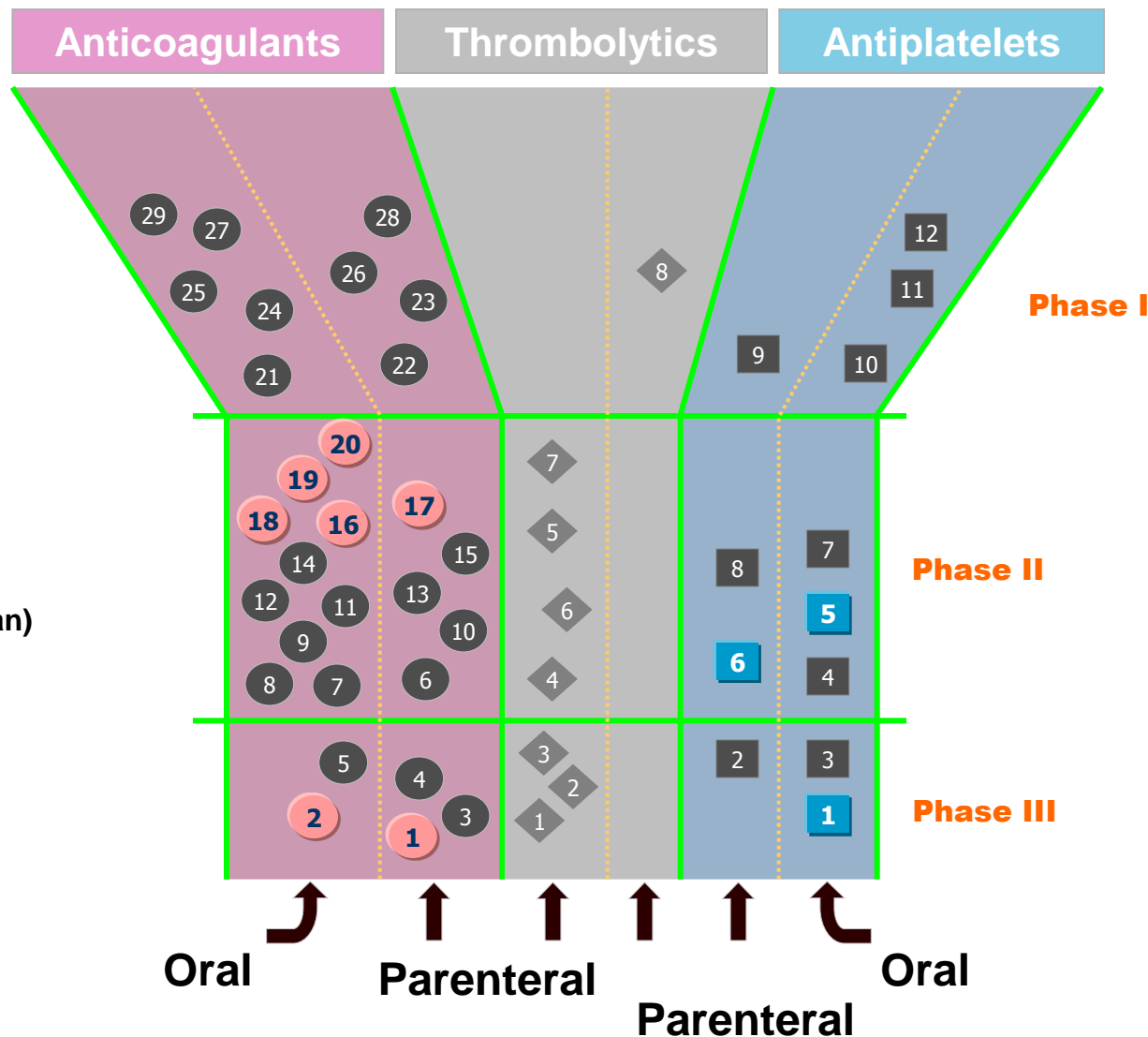
1. **Idraparinux**
2. **Dabigatran**
3. ART-123
4. Tifacogin
6. SR-123781
7. AZD-0837
8. MCC-977
9. SSR-182289
10. TGN-255
11. Odiparcil
12. TTP-889
13. rNAPc2
14. YM-150
15. DX-9065a
16. **Rivaroxaban**
17. **XRP-0673 (otamixaban)**
18. **Apixaban (BMS)**
19. **LY-517717**
20. **DU-176b**
21. TGN-167
22. AVE-5026
23. SCH-530348
24. KFA-1982
25. EMD-503962
26. SSR-126517
27. Oral heparins
28. ARC-183

Antiplatelets

1. **Prasugrel (CS-747)**
2. Ecraprost
3. S-18886
4. NCX-4016
5. **AZD-6140**
6. **Cangrelor**
7. NM-702
8. Liprostin
9. INS-50589
10. CLB-1309
11. Xemilofiban
12. SL-650472

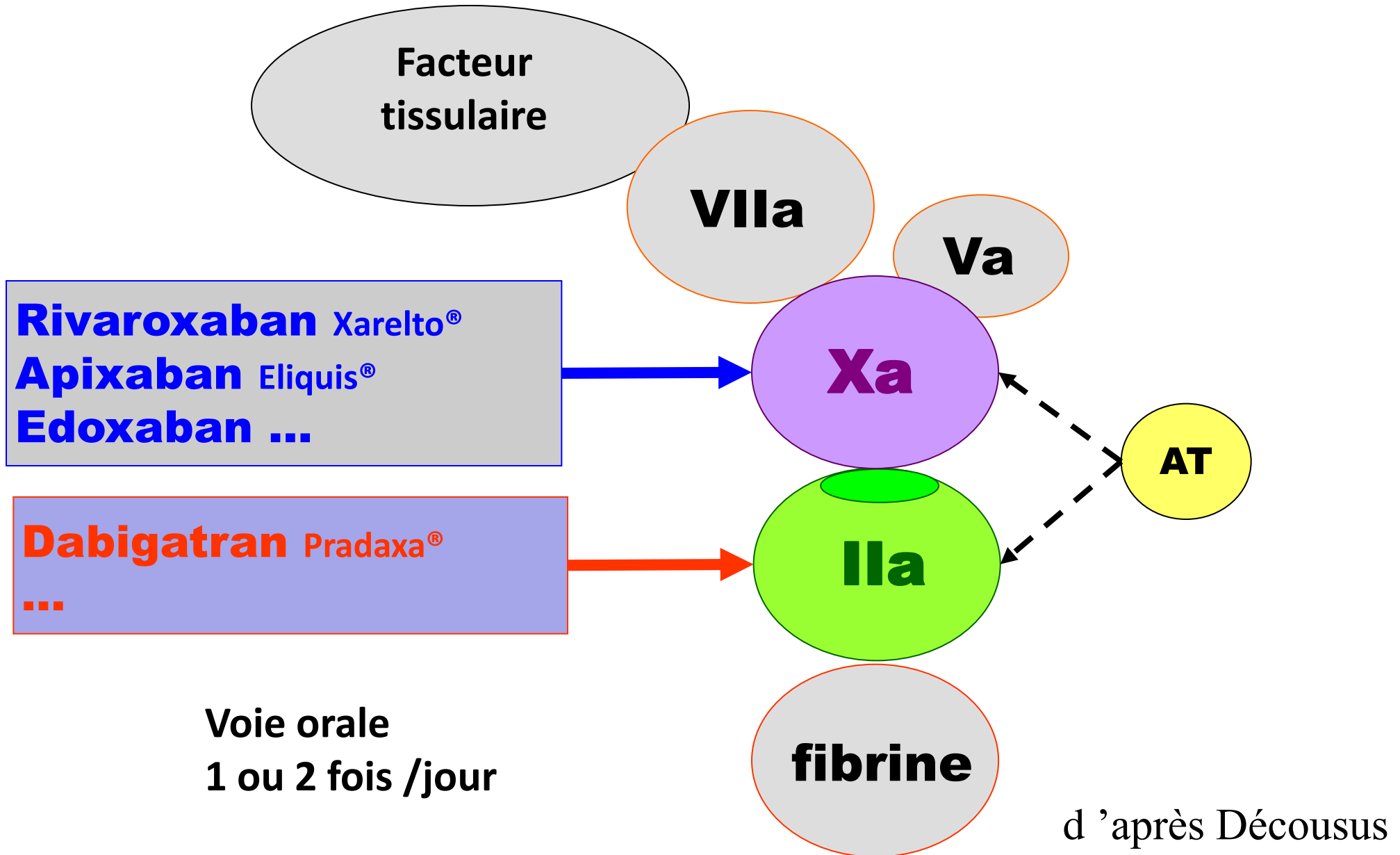
Thrombolytics

1. Amediplase
2. Alfineprase
3. Desmoteplase
4. AZD-9684
5. V-10153
6. Microplasmin
7. HTU-PA (Hybrid - 8 PA)
8. PAI-749

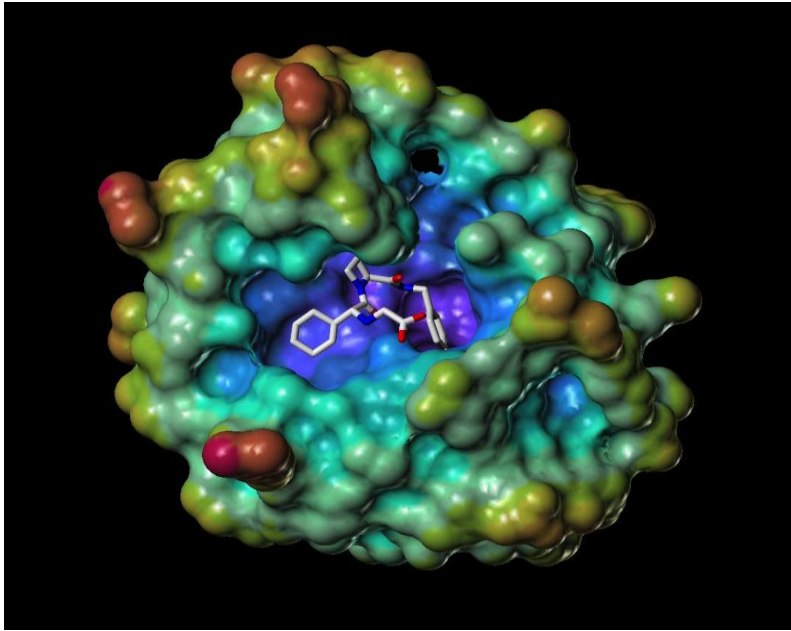


Cible	Thrombine	Anti-Xa	Facteurs vitamine-K dépendants
Voie IV	HNF Hirudine	HNF	
Voie sc	HNF HBPM très faible	HNF HBPM Pentasaccharide (Arixtra) Idraparinux Idrabioparinux	
Voie orale	Dabigatran (Pradaxa) ...	Rivaroxaban (Xarelto) Apixaban (Eliquis), Edoxaban	AVK

Nouveaux anticoagulants oraux

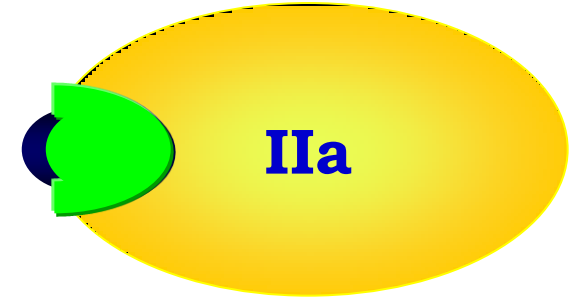


THROMBINE ou F IIa

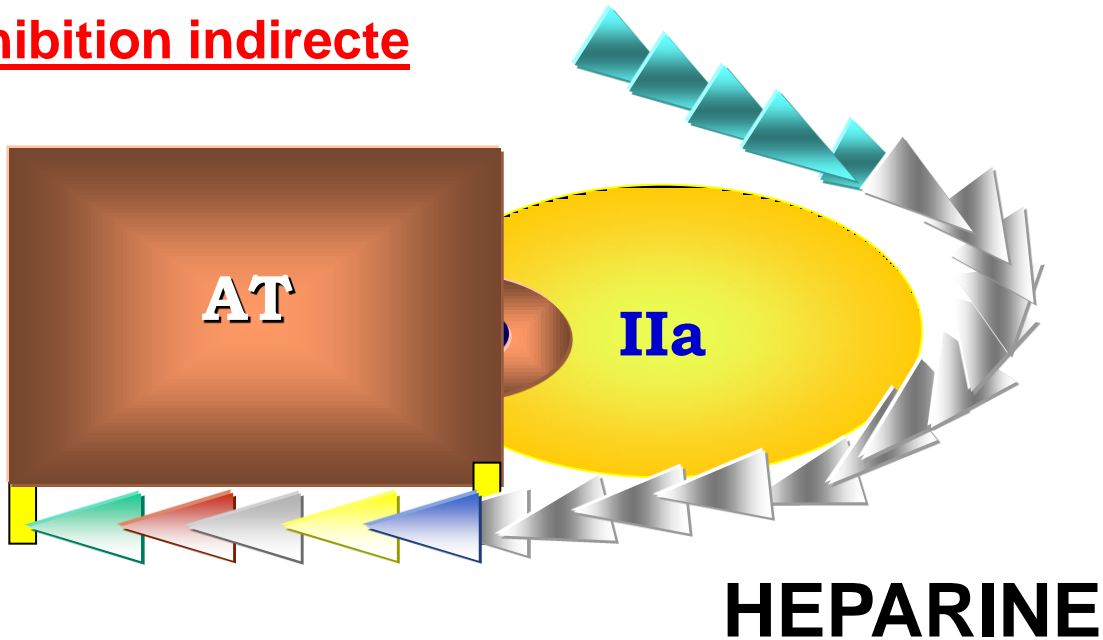


Inhibition directe

(Melagatran)
Dabigatran



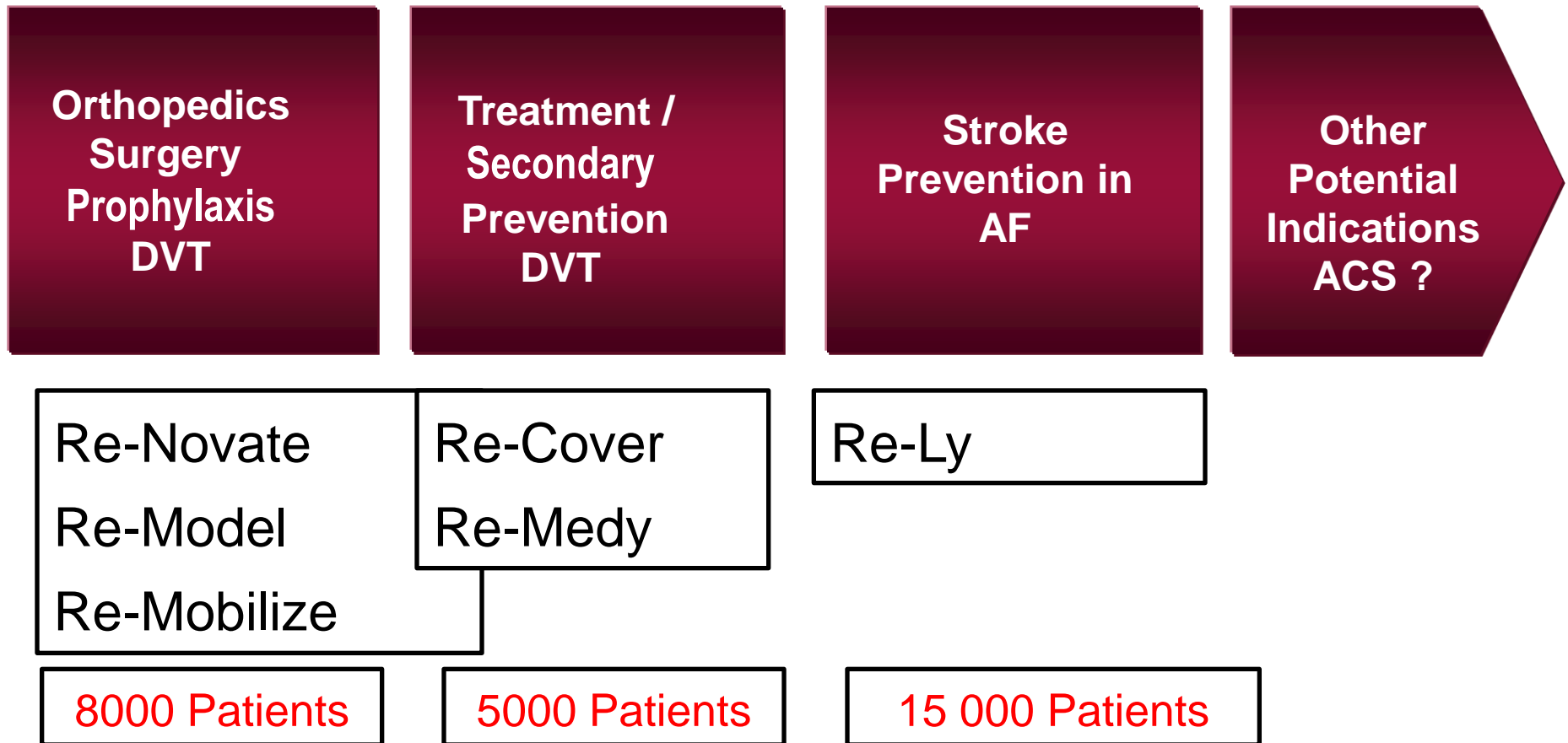
Inhibition indirecte



	DABIGATRAN Pradaxa	RIVAROXABAN Xarelto	APIXABAN Eliquis
Action	Anti-IIa (anti-thrombine)	Anti-Xa	Anti-Xa
Biodisponibilité	6.5 %	80 %	50%
Élimination rénale	> 80 %	33%	25%
Demi-vie	6-10h	7-11 h	8-14 h
Influence - alimentation	NON	NON	NON
- co-médications	Inhibiteurs P-gp Amiodarone	Inhibiteurs P-gp et CYP 3A4	Inhibiteurs P-gp et CYP 3A4
Antidote	NON dialyse	NON Fractions coag	NON

Dabigatran

Phase 3 Program



Fibrillation atriale

Fibrillation atriale avec ≥ 1
facteur de risque*
Pas de contre-indications

R

- a) ATCD d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
- b) FEVG < 40 %
- c) IC symptomatique, \geq classe II
*NYHA
- d) ≥ 75 ans
- e) ≥ 65 ans + 1 facteur de risque : diabète, insuffisance coronaire ou hypertension

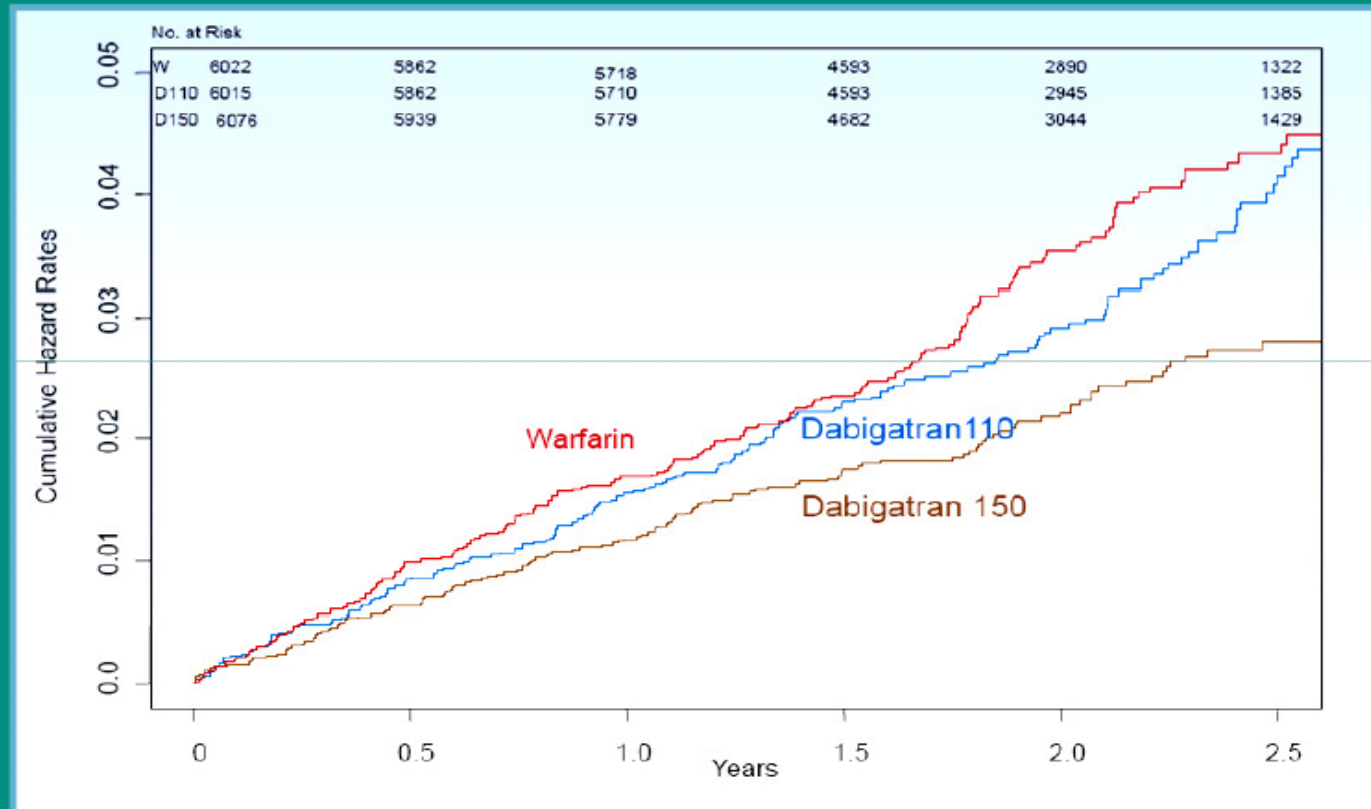
Warfarine
(INR 2,0-3,0)
n = 6 015

Dabigatran
110 mg x 2/j
n = 6 076

Dabigatran
150 mg x 2/j
n = 6 022

- Objectif principal : non-infériorité du dabigatran versus warfarine
- 1 an de suivi minimum, 3 ans au maximum (2 ans de suivi en moyenne)
- Critère principal : AVC (y compris AVC hémorragiques) et embolies systémiques

Stroke or systematic embolism



Etude RE-LY

	Dabigatran etexilate		Warfarine
	150 mg X 2	110 mg X 2	→ INR 2-3
• AVC (% par an)	1,11	1,53	1,69
• AVC hémorragique	0,12	0,10	0,38
• Infarctus du Myocarde	0,72	0,74	0,53

NB. Dyspepsie et Dabigatran

Fibrillation atriale

DABIGATRAN
Pradaxa

RIVAROXABAN
Xarelto

APIXABAN
Eliquis

RE-LY

Chads : 2,1

110 mg x2 non infériorité
150 mg x 2: supériorité
↓ saignements
AVK en ouvert

ROCKET

Chads : 3.4

20 mg x1
AVK en aveugle
Non-infériorité
↓ saignements

ARISTOTLE

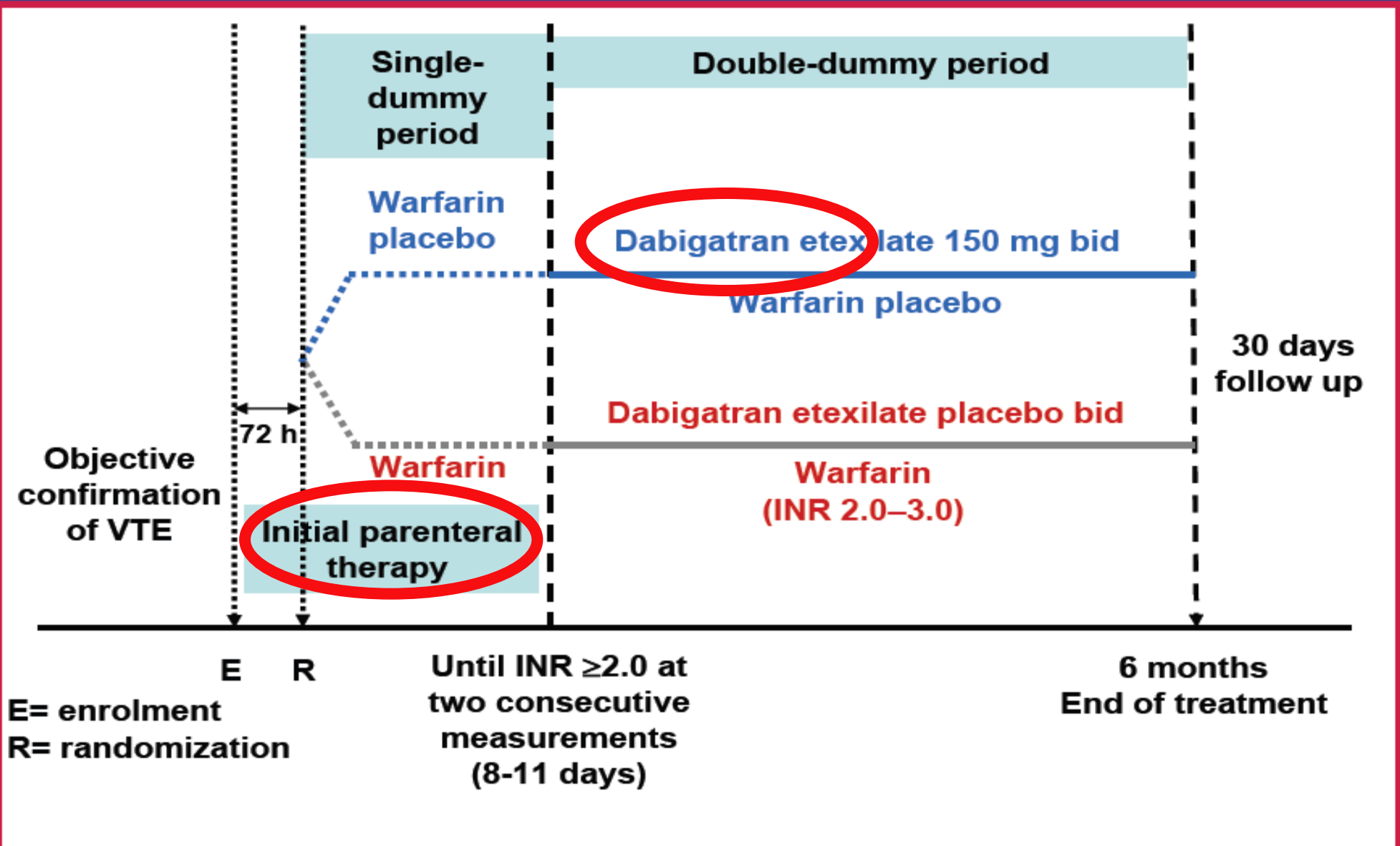
Chads : 2.1

5 mg x 2
AVK en aveugle
Supériorité sur AVC
↓ saignement 31%,
↓ DC 11%

TVP-EP

RE-COVER™ Trial Design

TVP-EP



Dabigatran TVP-EP Etude RE-COVER

Schulman et al, 2009

- 2539 patients, 29 pays, 228 centres
- Efficacité comparable
- Réduction des saignements avec Dabigatran
HR 0.71 (IC 95% 0.59-0.85)
 - Saignements majeurs : idem
 - Intra-cranien : Dabigatran : 0, Warfarine : 3
 - Gastro-intestinal : un peu plus avec Dabigatran
- Dyspepsie
 - Dabigatran : 3.1%, warfarine : 0.7% (p< 0.001)

Thrombose veineuse

DABIGATRAN Pradaxa

RIVAROXABAN Xarelto

RE-COVER	Tt classique puis Dabi 150 mg x 2 Efficacité Moins de saignements	
EINSTEIN- TVP sans EP		15mgx2 pdt 3 sem puis 20mg/jour non-infériorité
EINSTEIN-EP ± TVP		15mgx2 pdt 3 sem puis 20mg/jour non-infériorité moins de saigns
EINSTEIN- extension		après tt classique Riva vs placebo efficacité, + sgts non majeurs

Nouveaux anticoagulants par voie orale et thrombose veineuse

2 options :

- Traitement classique : HBPM
puis nouvel anticoagulant : Dabigatran
→ remplacement des AVK
- Traitement d'emblée avec nouvel anticoagulant
mais dose + élevée pendant 3 semaines
puis réduction de la dose : Rivaroxaban
→ remplacement HBPM et AVK

Les NOAC se rapprochent de l'antithrombotique idéal

- Voie orale et action rapide
- Fenêtre thérapeutique large
- Rapport Bénéfice/Risque élevé
efficacité \geq , \searrow risque hémorragique (mais existe)
- Absence d'interférence alimentation
et de co-médications \pm
- Absence de surveillance biologique oui, mais
- Pas d'antidote spécifique disponible

Interrogations

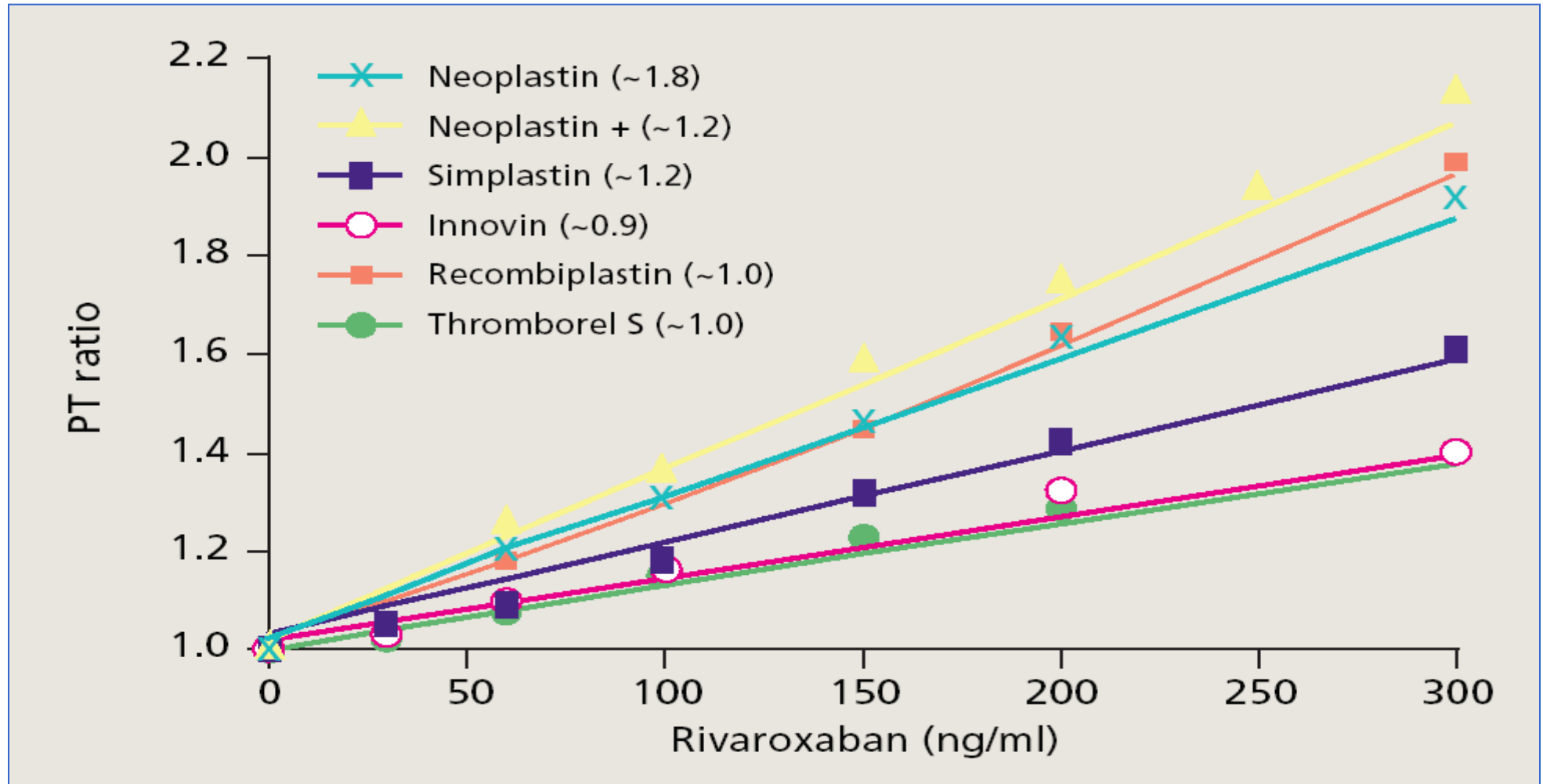
- Anti-IIa ou Anti-Xa ? lequel choisir
- Pas de surveillance biologique MAIS
 - Comment vérifier l'observance ?
 - En cas d'accident hémorragique : surdosage ou autre cause ?
- Les tests de coagulation sont modifiés, lequel demander pour juger de l'effet de l'anticoagulant?
 - Intérêt de plasmas calibrés et résultat en mg du médicament ?

Le Biologiste et les Nouveaux Anticoagulants

Quelques situations particulières

- ❖ *« Ne plus avoir besoin de tests biologiques pour adapter le dose, représente une simplification appréciable... »*
- ❖ *Toutefois, ces nouveaux médicaments mériteraient d'être assortis de **tests non pas de surveillance mais de contrôle de l'hypocoagulabilité par exemple en cas d'accidents thrombo-embolique ou surtout hémorragique** »*

PT rivaroxaban with 6 different thromboplastins

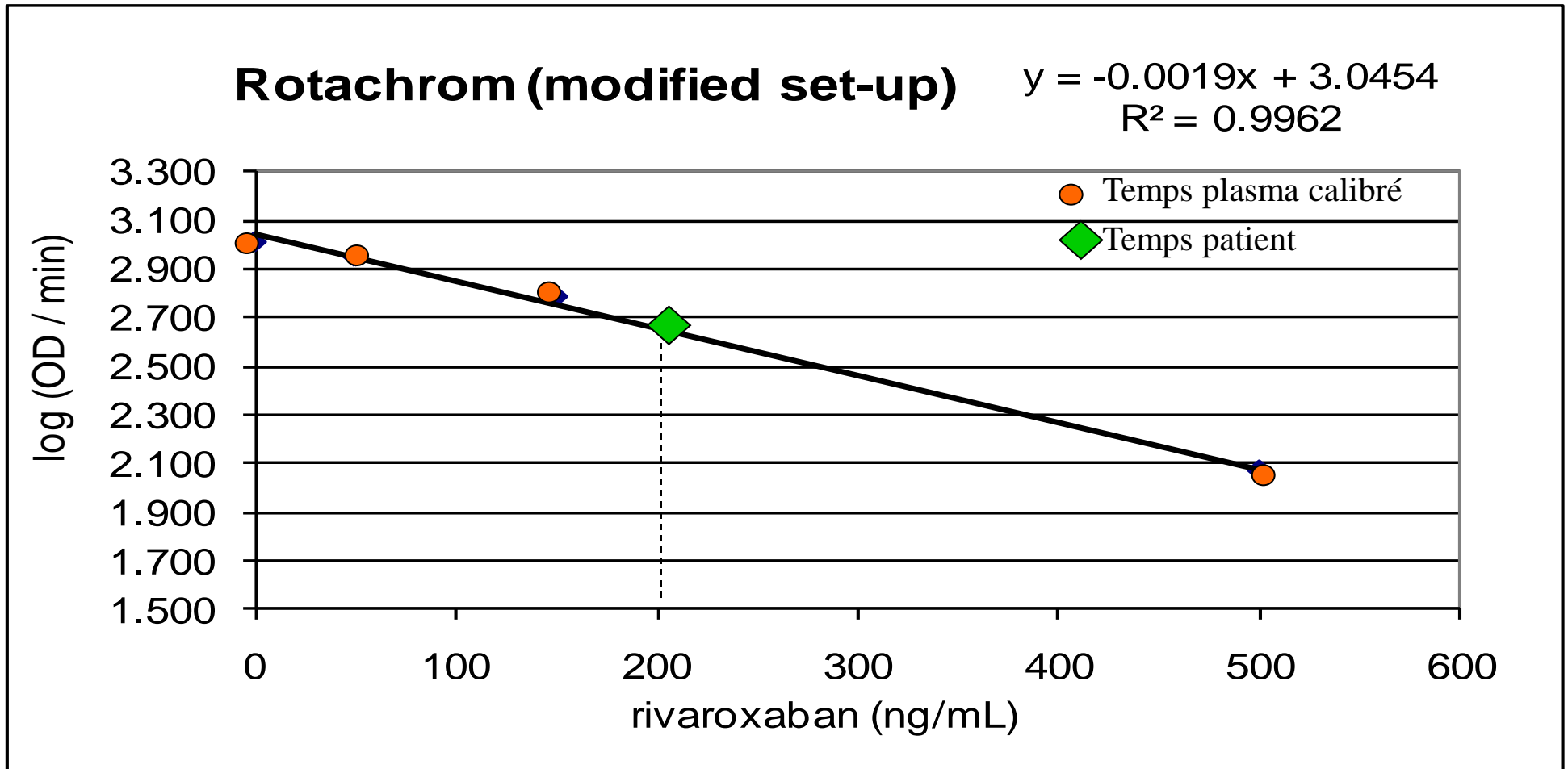


➤ Remark : Fondaparinux does not prolong PT

MM. Samama, C. Guinet, L. Leflem, F. Depasse

Calibration anti-Xa rivaroxaban

avec 4 plasmas calibrés



Accident hémorragique sous Dabigatran

Femme de **84 ans (40 kg)** admise aux urgences pour douleur abdominale et hémorragies rectales depuis 3 jours

Sous Amiodarone et sous Dabigatran 75 mg x 2 depuis 4 mois pour FA

A l'admission **Cockroft 32 ml/min**, plaquettes 360 000
TP > 60 sec, TCA très allongé

Hémorragie rectale massive après évacuation digitale d'un fécalome suivie d'arrêt cardiaque et de décès

Taux de Dabigatran 5,6 µg/ml (valeur attendue 0,03 à 0,3)

Conclusion

- **Dabigatran, rivaroxaban, apixaban** se rapprochent de l'anticoagulant idéal mais tenir compte :
 - de l'insuffisance rénale
 - de certains médicaments associés
 - de l'absence d'antidote spécifique
 - de l'insuffisance d'information concernant la biologie
- Respecter les indications
- Information indispensable du médecin, du patient, du biologiste.
- Intérêt d'un carnet pour les patients ayant ces nouveaux anticoagulants

Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant

Eliquis[®], Pradaxa[®], Xarelto[®]

Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin traitant :

Adresse :

Tel :

NOUVEAU CARNET-CONSEILS POUR VOS PATIENTS !

LIVE Ligue Française contre la Maladie
Veineuse Thrombo-embolique,

ET

GITA Groupe Interdisciplinaire Trousseau
sur les Antithrombotiques,

sont heureux de vous informer de la mise à votre disposition
d'un nouveau carnet-conseils :

VOUS ET VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Destiné à l'information de vos patients sous traitement
apixaban, dabigatran éxétilate ou rivaroxaban,
il apporte des réponses à leurs questions et permet de noter
les événements survenus éventuellement pendant le traitement.

Pour vous le procurer, contacter :

LIVE live-mvte.org

OU

GITA gita-thrombose.org