

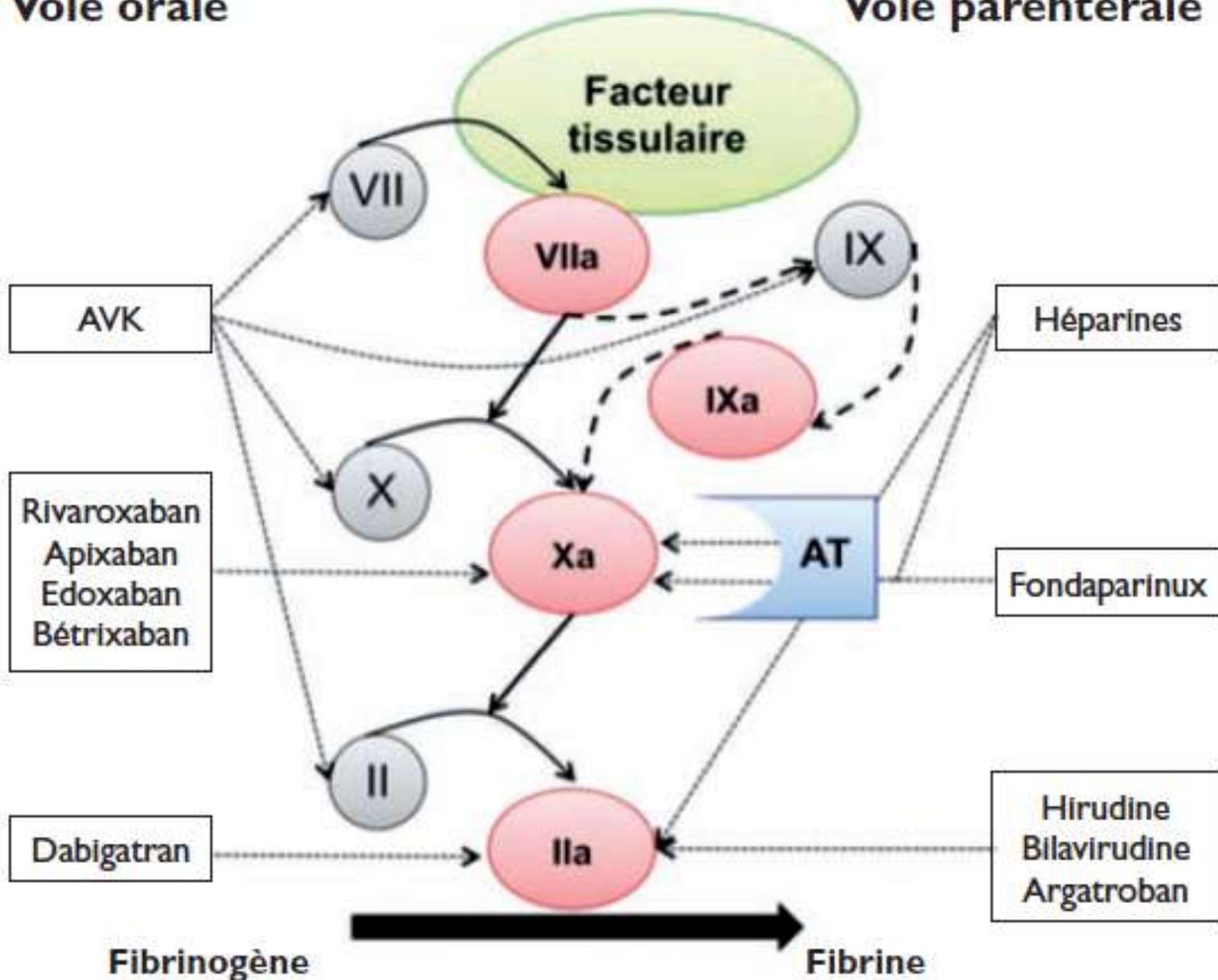
**Les NACO vont-ils ou non
remplacer les AVK dans le
traitement de la MTEV ?**

Dr P Ieger Clinique Pasteur Toulouse

Oui mais pas pour tous les patients

Voie orale

Voie parentérale



Anticoagulants oraux

AVK

Anti-vitamine K

- Demi vie longue
- Dose variable
- Mécanisme d' action complexe
- Variabilité intra- et inter-individuelle
- Index thérapeutique étroit
 - Nécessité d' un suivi biologique attentif (INR)
- Inhibition possible

Anticoagulants oraux

AVK

Anti-vitamine K

- Demi vie longue
- Dose variable
- Mécanisme d' action complexe, durée prolongée
- Variabilité intra- et inter-individuelle
- Index thérapeutique étroit
 - Nécessité d' un suivi biologique attentif (INR)
- Inhibition possible

AOD

Anticoagulant oraux direct

- Demi vie courte
- Dose fixe
- Variabilité intra- et inter-individuelle
- Index thérapeutique large
 - Pas de suivi biologique
- Pas d'antidote
 - pas pour longtemps

Principales caractéristiques des AODs

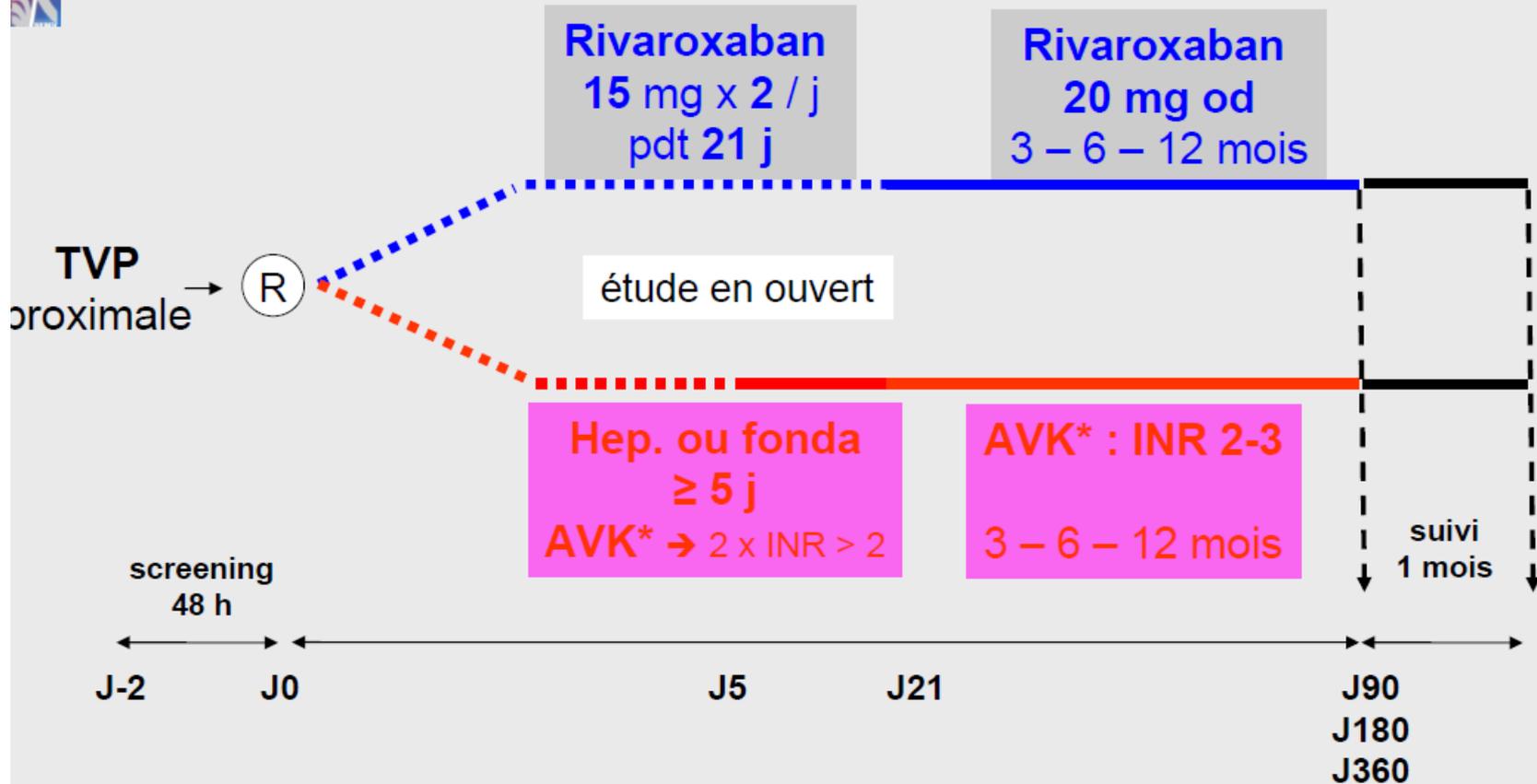
	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

Meme famille mais Mollecules differents

Facteur influant sur le risque hémorragique

- L'âge > 75-80 ans
- Faible poids corporel (< 60 kg)
- Insuffisance rénale (clairance < 30 ml/min, Cockcroft)
- Insuffisance hépatique
- Interactions médicamenteuses

Rivaroxaban et TVP et/ou EP : EINSTEIN



* Warfarine ou acenocoumarol

Büller et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

Rivaroxaban dans le traitement initial et d'entretien de la MTEV : programme EINSTEIN

	EINSTEIN-TVP			EINSTEIN-EP		
	Rivaroxaban n = 1731	Enoxaparine/AVK n = 1718	p	Rivaroxaban n = 2419	Enoxaparine/AVK n = 2413	p
Population						
Âge moyen	56 ans	56 ans	NS	58 ans	58 ans	NS
Cancer	6,8 %	5,2 %	NS	4,7 %	4,5 %	NS
<i>Clearance</i> de la créatinine > 80 mL/min	69 %	69 %	NS	64 %	67 %	NS
Résultats						
Récidives de MTEV (à 1 an)	2,1 %	3,0 %	< 0,05 ¹	2,1 %	1,8 %	< 0,05 ¹
Hémorragies majeures	0,8 %	1,2 %	NS	1,1 %	2,2 %	< 0,05
Hémorragies majeures + cliniquement significatives	8,1 %	8,1 %	NS	10,3 %	11,4 %	NS

	RE-COVER et RE-COVER II		
	Dabigatran n = 2553	AVK n = 2554	p
Résultats			
Récidives de MTEV (à 6 mois)	2,7 %	2,4 %	< 0,05 ¹
Hémorragies majeures	1 %	2 %	< 0,05

AOD	Schema posologique
Dabigatran Pradaxa®	150mg X2/ 110mg X 2
Rivaroxaban Xarelto®	15mg x 2 semaines puis 20 mg /j
Apixaban Eliquis®	10 mg pendant 7 jour puis 5 mg/ jour
Edoxaban Lixiana®	HBPM 5 jour puis 60 mg/ j

AOD	Schema posologique
Dabigatran Pradaxa®	150mg X2/ 110mg X 2
Rivaroxaban Xarelto®	15mg x 2 semaines puis 20 mg /j
Apixaban Eliquis®	10 mg pendant 7 jour puis 5 mg/ jour
Edoxaban Lixiana®	HBPM 5 jour puis 60 mg/ j

Long cours

	EINSTEIN-EXTENSION		RE-SONATE		AMPLIFY-EXTENSION		
	Rivaroxaban n = 602	Placebo n = 594	Dabigatran n = 681	Placebo n = 662	Apixaban 2,5 n = 840	Apixaban 5 n = 813	Placebo n = 829
<i>Résultats</i>							
Récidives de MTEV	1,3 %	7,1 % ¹	0,4 %	5,4 % ¹	1,7 %	1,5 %	8,2 % ¹
Hémorragies majeures	0,7 %	0 %	0,3 %	0,0 %	0,2 %	0,1 %	0,5 %
Hémorragies majeures + cliniquement significatives	6 %	1,2 % ¹	5,3 %	1,8 % ¹	3,2 %	4,3 %	2,7 %

Dabigatran dans le traitement au long cours de la MTEV : RE-MEDY

	RE-MEDY		Hazard ratio [IC 95 %]	p
	Dabigatran n = 1430	AVK n = 1426		
<i>Résultats</i>				
Récidives de MTEV (dont fatales)	1,8 %	1,3 %	1,44 [0,78–2,64]	< 0,05 ¹
Hémorragies majeures	0,9 %	1,8 %	0,52 [0,27–1,02]	0,06
Hémorragies majeures + cliniquement pertinentes	5,6 %	10,2 %	0,54 [0,41–0,71]	< 0,05
Syndromes coronaires aigus	0,9 %	0,2 %		0,02

Recommandations

Académie de médecine 2014

En l'état actuel des données de la littérature et au vu de celles résultant des pratiques encore récentes, les anticoagulants directs oraux non **AVK (AOD) doivent être considérés comme peu différents des AVK aussi bien en termes d'efficacité que de risque en particulier hémorragique**: ils en représentent donc une alternative

Ne pas utiliser un AOD en traitement initial

- Thrombophilie acquise ou héréditaire
- Contre-indication à l'anticoagulation
- • Cancer
 - Actif
 - Sauf cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau
 - Traitement du cancer dans les 6 derniers mois
 - Récurrente ou cancer métastatique
- Age <18 ans
- Allaitement
- bithérapie antiplaquettaire
- Obésité
- Post-thrombolyse
- Femme enceinte
- Localisation atypique de TVP
 - Distale , splanchnique, thrombose cérébrale
- Insuffisance rénale (ClCr <25-30ml / min) ou risque élevé d'insuffisance rénale
- Filtre cave

Indication de passer d'AVK à AOD

- Patient avec un INR très fluctuant avec une bonne observance
- Difficulté de contrôle
- Patients pour lesquels les AVK (hors risque hémorragique) sont contre-indiqués ou mal tolérés

Tableau 6. Recommandations des doses en fonction de la fonction rénale dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

CICr: clairance de la créatinine; ^apeu de données cliniques, utiliser avec prudence.

	Insuffisance rénale terminale CICr < 15 ml/min	Insuffisance rénale sévère CICr 15 à 30 ml/min	Insuffisance rénale modérée CICr 30 à 50 ml/min	Insuffisance rénale légère ou fonction rénale normale CICr > 50 ml/min
Rivaroxaban (Xarelto)	Contre-indiqué	15 mg 2x/jour pendant 21 jours 15 mg 1x/jour ensuite ^a	15 mg 2x/jour pendant 21 jours 15 mg 1x/jour ensuite	15 mg 2x/jour pendant 21 jours 20 mg 1x/jour ensuite

Tableau 2. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran donnant lieu à des recommandations

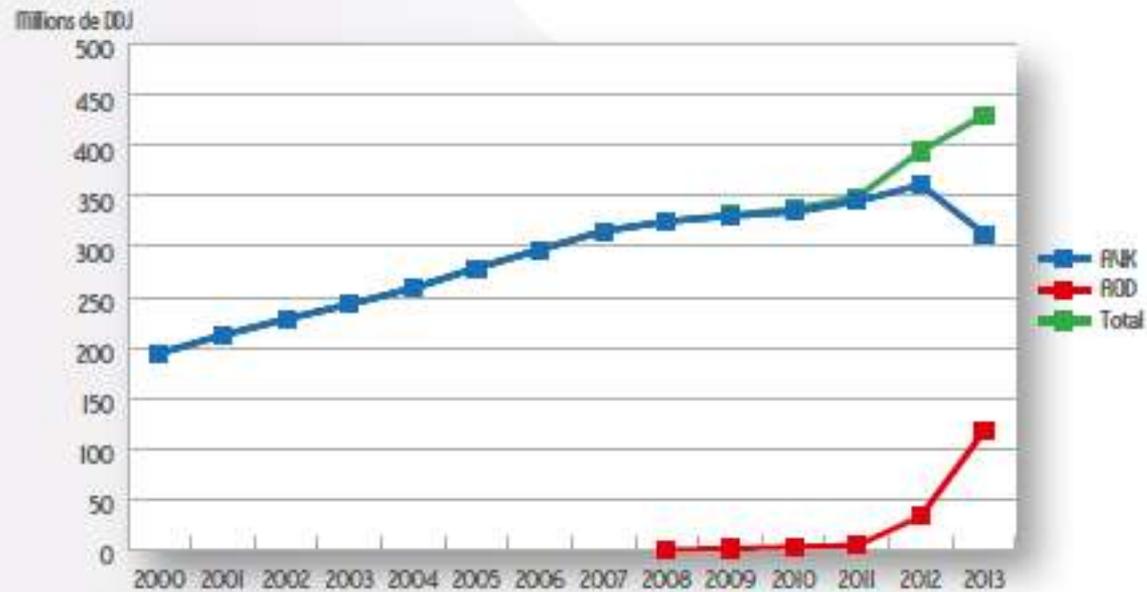
Médicaments	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques	Recommandations
Amiodarone Quinidine Vérapamil	↑ 60% ↑ 50% ↑ 70-150%	Réduction de dose
Clarithromycine	↑ 2%	Surveillance
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	↓ 70%	A éviter

Tableau 3. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban

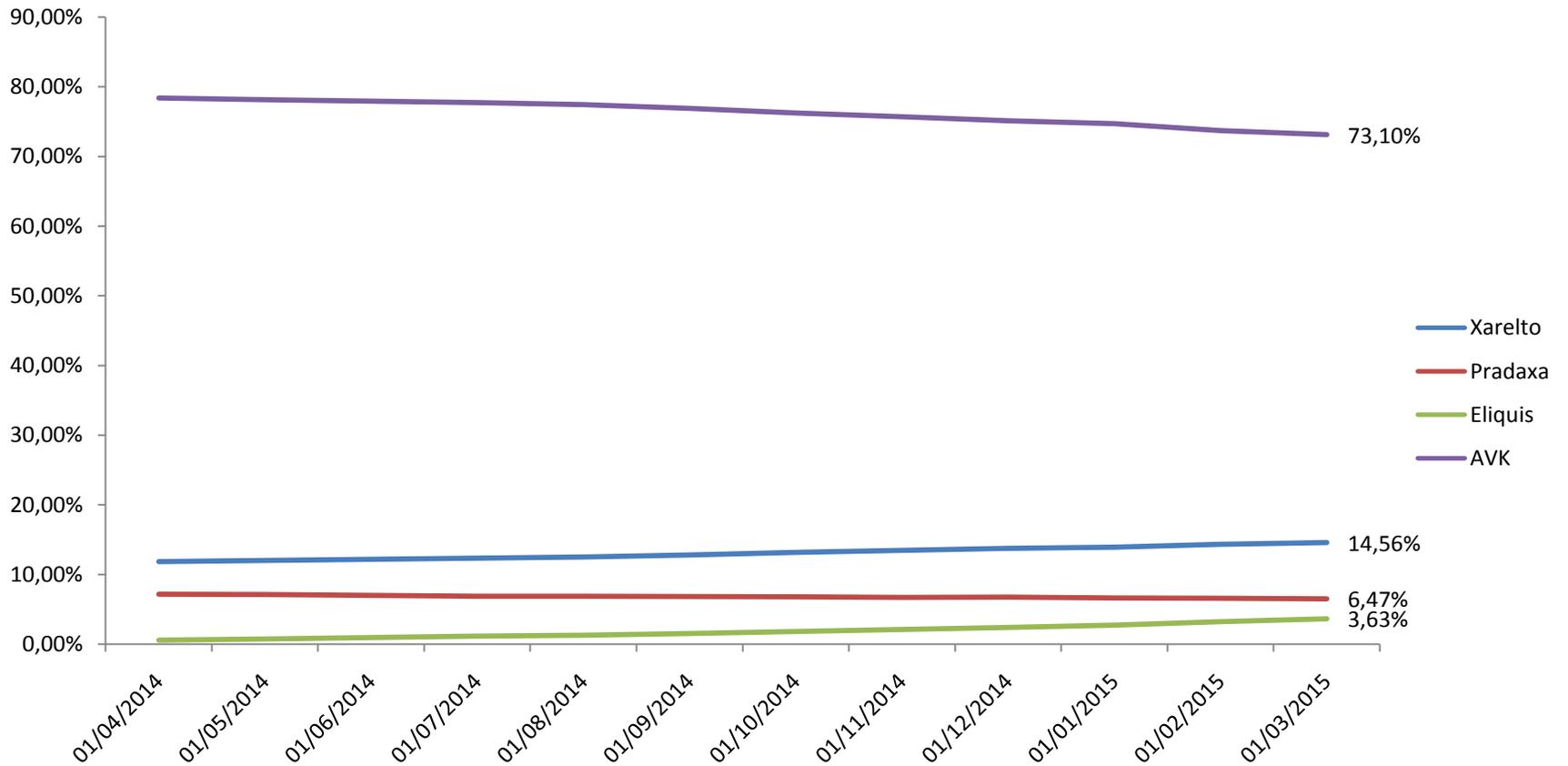
Médicaments	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques		Recommandations
	Rivaroxaban	Apixaban	
Kétoconazole Ritonavir Antiprotéases Itraconazole Voriconazole Posaconazole	↑ 160% ↑ 150%	↑ 100%	A éviter
Clarithromycine Erythromycine Diltiazem	↑ 50% ↑ 30%	↑ 40%	Aucune recommandation
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	↓ 50%	↓ 54%	Précautions d'emploi

Vrai vie?

Figure 1 : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



Market Share (DOT)



Source : IMS SDM 03/2015

Nouveaux anticoagulants et risques associés (NACORA)

Tableau VII. Accident vasculaire cérébral ischémique ou embolie systémique : 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 [IC à 95%] ^d
1. Analyse principale (FA totale)						
DABIGATRAN	8 443	33	1 687	19,6	1,09 [0,72 - 1,64]	1,18 [0,78 - 1,78]
RIVAROXABAN	4 651	12	851	14,1	0,78 [0,43 - 1,45]	0,87 [0,46 - 1,61]
AVK	19 713	73	4 061	18,0	1	1

Tableau V. Hémorragies majeures ou décès toutes causes : 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 ^c [IC à 95%]	HR ajusté ^d [IC à 95%]
DABIGATRAN ^e	12 403	209	2 475	84,4	0,83 [0,71 - 0,96]	0,82 [0,70 - 0,95]
RIVAROXABAN ^e	10 436	140	1 917	73,0	0,72 [0,60 - 0,85]	0,87 [0,73 - 1,04]
AVK	48 750	1 026	10 047	102,1	1	1

a Exprimée en personnes-années ; b Exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=ratio des taux bruts d'incidence ; d Ajustement sur âge, sexe, indice de défavorisation, spécialité du primo-prescripteur, indication, ensemble des comorbidités et comédications (sauf tabac, éthylisme chronique et interactions pharmacologiques); e Analyse toutes indications confondues (FA+TVP/EP) et tous dosages confondus de NACO

Tableau X. Littérature comparative NACO *versus* AVK : risques relatifs ajustés des évènements thrombotiques artériels et hémorragiques.

Nom de l'étude	Type d'étude	N*	CHADS ₂ moy [§]	HAS-BLED [¶] moy (%)	HRa/RRa 'Hémorragies majeures'			HRa/RRa 'AVC ischémique ou ES'		
					Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban	Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban
RE-LY⁴	RCT	D110=6015, D110=6076 vs 6022	2,1	NA	0,80 [0,69;0,93]	0,93 [0,91;1,07]	NA	0,91 [0,74;1,11]	0,66 [0,53;0,82]	NA
ROCKET-AF⁵	RCT	R=6958 vs 7004	3,5	NA	NA	NA	1,04 [0,90;1,20]	NA	NA	0,79 [0,66;0,96]
Larsen TB <i>et al</i>¹⁷	OS	D=4978 vs 9289	1,3 (D110) vs 0,96 (D150) vs 1,2	NA	0,82 [0,59;1,12]	0,77 [0,51;1,13]	NA	0,73 [0,53;1,00]	1,18 [0,85;1,64]	NA
Sorensen R <i>et al</i>¹¹	OS	D=2726 vs 49640	1,8 (D110) vs 1,0 (D150) vs 1,5	2,3 (D110) vs 1,9 (D150) vs 2,1 (40vs26vs32%)	1,13 [0,69;1,85]	0,79 [0,41;1,54]	NA	0,95 [0,47;1,91]	1,14 [0,60;2,16]	NA
Larsen TB* <i>et al</i>¹⁸	OS	D=7063 vs 14126	1,9 (D110) vs 0,94 (D150) vs 1,3	2,3 (D110) vs 1,7 (D150) vs 1,9 (40vs26vs32%)	0,91 [0,73;1,14]	0,67 [0,53;0,85]	NA	NA	NA	NA
Liberté F <i>et al</i>¹⁹	OS	R=3654 vs 14616	2,0 (R) vs 2,0	1,9 vs 1,9 (18,4vs18,9%)	NA	NA	1,08 [0,71;1,64]	NA	NA	0,77 [0,55;1,09]
NACORA BR	OS	D=12403, R=10436 vs 48750	2,1 (D110) vs 1,4 (D150) vs 1,8 (R) vs 2,0	(D110=51% vs D150=33% vs R=35% vs 35%)	0,75 [0,56;1,00]	0,52 [0,29;0,93]	0,95 [0,73;1,24]	1,24 [0,80;1,93]	0,82 [0,32;2,09]	0,87 [0,46;1,61]

¶ Effectifs patients donnés pour chaque groupe NACO *versus* AVK ; § Score de risque thrombotique artériel (moyen par cohorte) ; ¶ Score de risque hémorragique (moyen et % ou part des 'scores élevé' par cohorte) ; Les références bibliographiques sont celles indexées en bibliographie ; AVC=accident vasculaire cérébral ; ES=embolie systémique ; D=dabigatran ; HRa=Hasard Ratio ajusté ; OS=étude observationnelle sur base de donnée ; RCT=essai clinique randomisé ; R=rivaroxaban ; RRa=risque relatif ajusté.

Dosages biologiques

[Dabigatran] \leq 30 ng /ml

- Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran] \leq 200 ng/ml

- 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

- 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

- Surdosage – Risque hémorragique majeur
- Discuter la dialyse avant la chirurgie

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

Antidotes

- andexanet-alpha:
 - protéine recombinante dérivée du facteur Xa
 - Aucune activité anticoagulante
 - même affinité pour les molécules d'anti-Xa circulantes
 - Tous les anti X A

- idarucizumab
 - Antidote de Dabigatran
 - Anticorps
 - Phase III

Oui mais pas pour tous les patients

Attention:

Des différences entre les molécules

Education thérapeutique

- **Jeudi 4 juin 2015**
-
- **Fausse vérité et vraie nouveauté**
- **dans la maladie thromboembolique veineuse**
-
-
-
-
- **Les NACO vont-ils ou non remplacer les AVK dans le traitement de la MTEV ?**
- **Dr**
-
-
- La contention veineuse des membres inférieurs est-elle réellement utile ? Peut-on et doit-on lever précocement un patient ayant une MTEV ?
L'héparinothérapie prophylactique en secteur médical : quand ? comment ? combien de temps ?
- Dr Géraldine PAOLI CAZANAVE Médecine Vasculaire, CARCASSONNE
-
- ,
-
- Une angio-TDM normale élimine-t-elle formellement le diagnostic de MTEV ? Les faux positifs existent-ils ?
- Dr C Sylvester (à confirmer)
-
-
-
- Que reste-t-il des indications de la scintigraphie pulmonaire ?
- Dr Philippe GRANIER
- Isotopes, CARCASSONNE
-
-
- Que reste-t-il des indications des filtres caves ?
- Dr PM GARCIA, chir vasc, Carcassonne
-
-
- **Les personnels médicaux et paramédicaux (*Infirmières, Aides-soignantes, Manipulateurs, Kinésithérapeutes, Sage-femmes, Secrétaires, Elèves IFSI...*) sont cordialement invités.**
- *Apéritif et lunch offerts*