

Les anticoagulants oraux: des AVK aux « NOACs »

NOACs ou NACOs ?

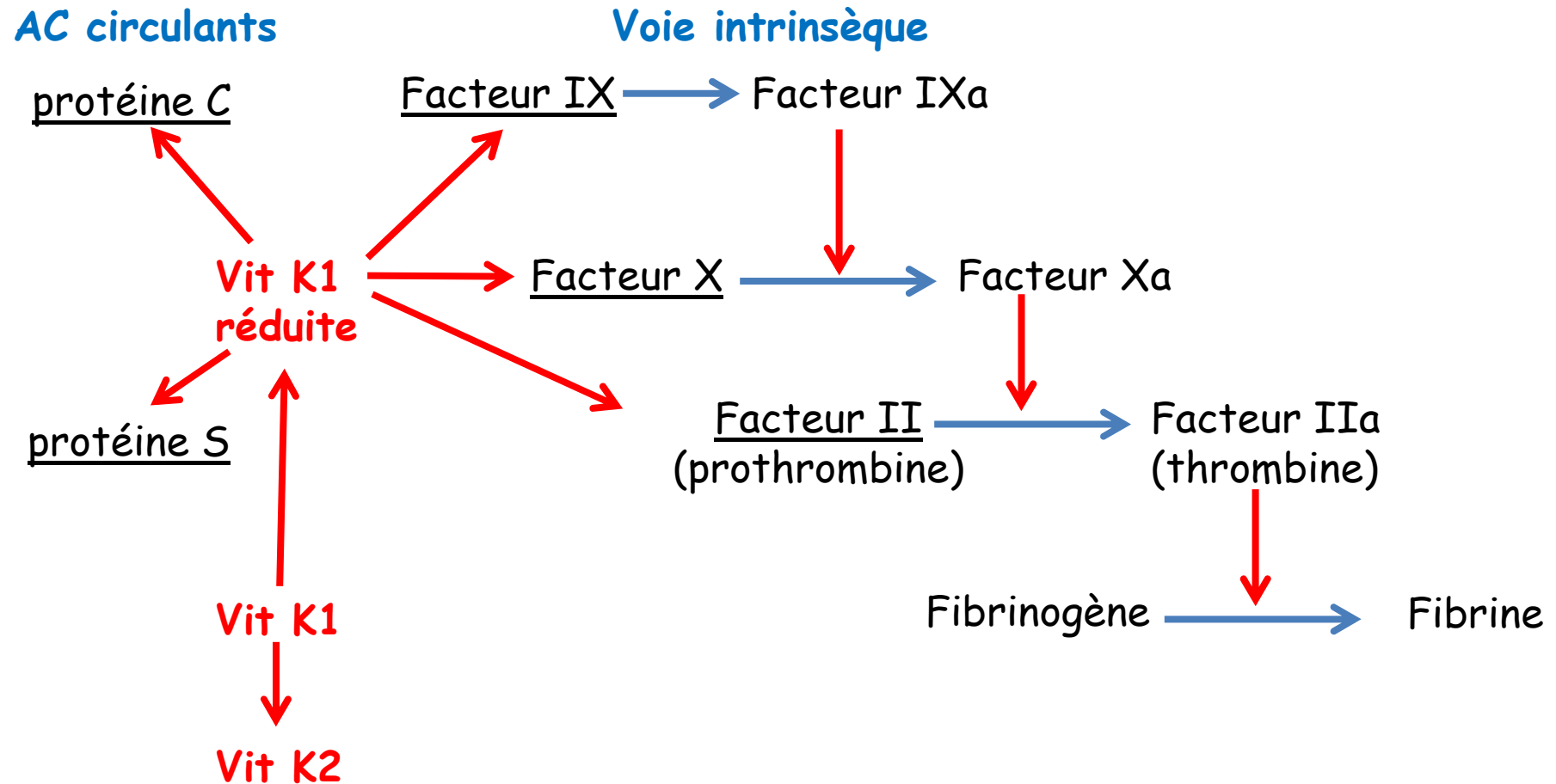
NACO: Contraction de « **N**arcissistes **c**ompacts »

Bandes des rues de Mexico responsables d'incivilités permanentes

Les Nacos ne boivent pas d'alcool sauf les jours qui se terminent en « **s** » ce qui en espagnol signifie lunes**s**, martes**s**, miercoles**s**, jueves**s**, viernes**s**, sabados**s** y domingos**s**! (<http://www.frikipedia.es/friki/Naco>)

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

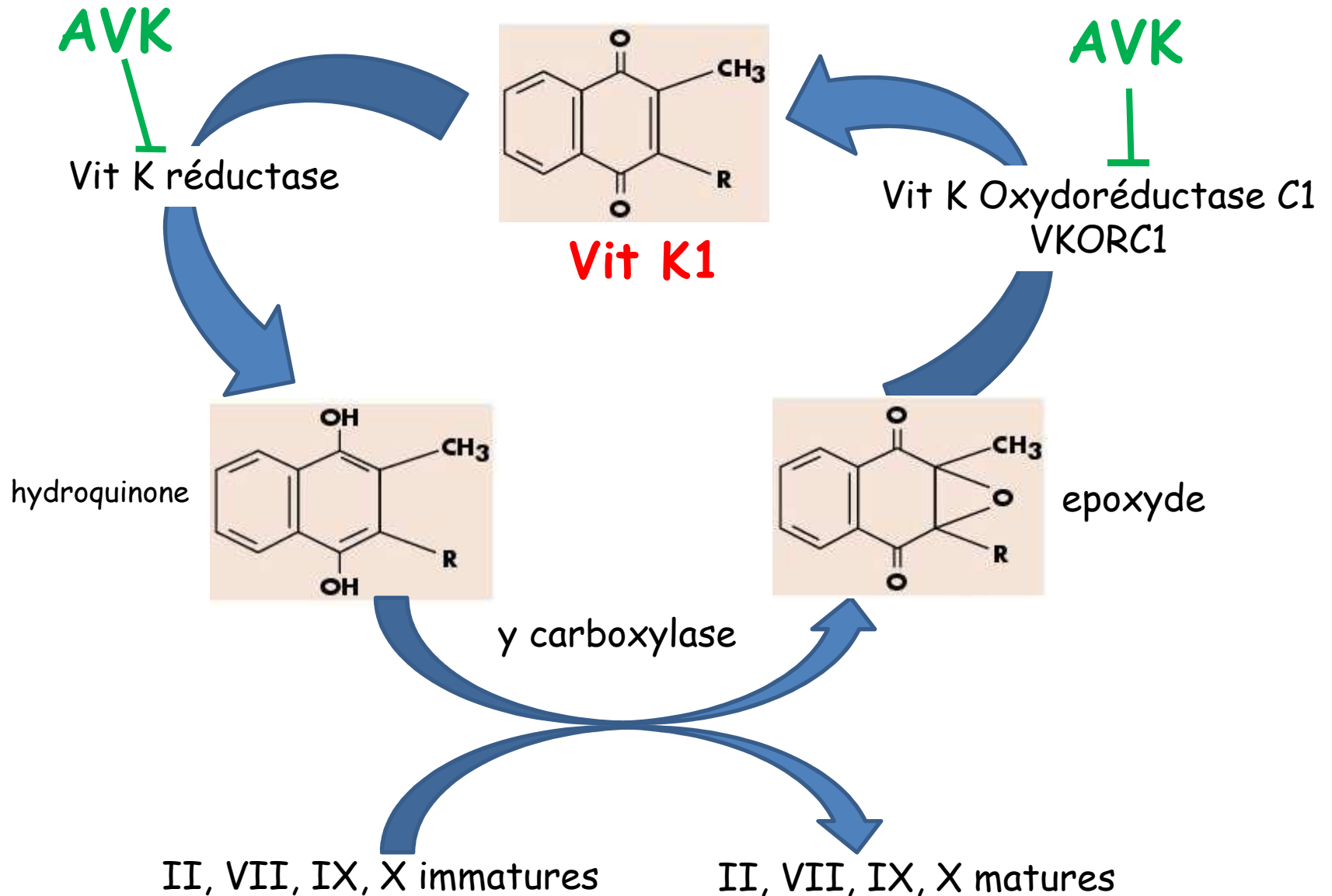
Les AVK



Vit K (koagulation): Carl Henrik Dam (1929)

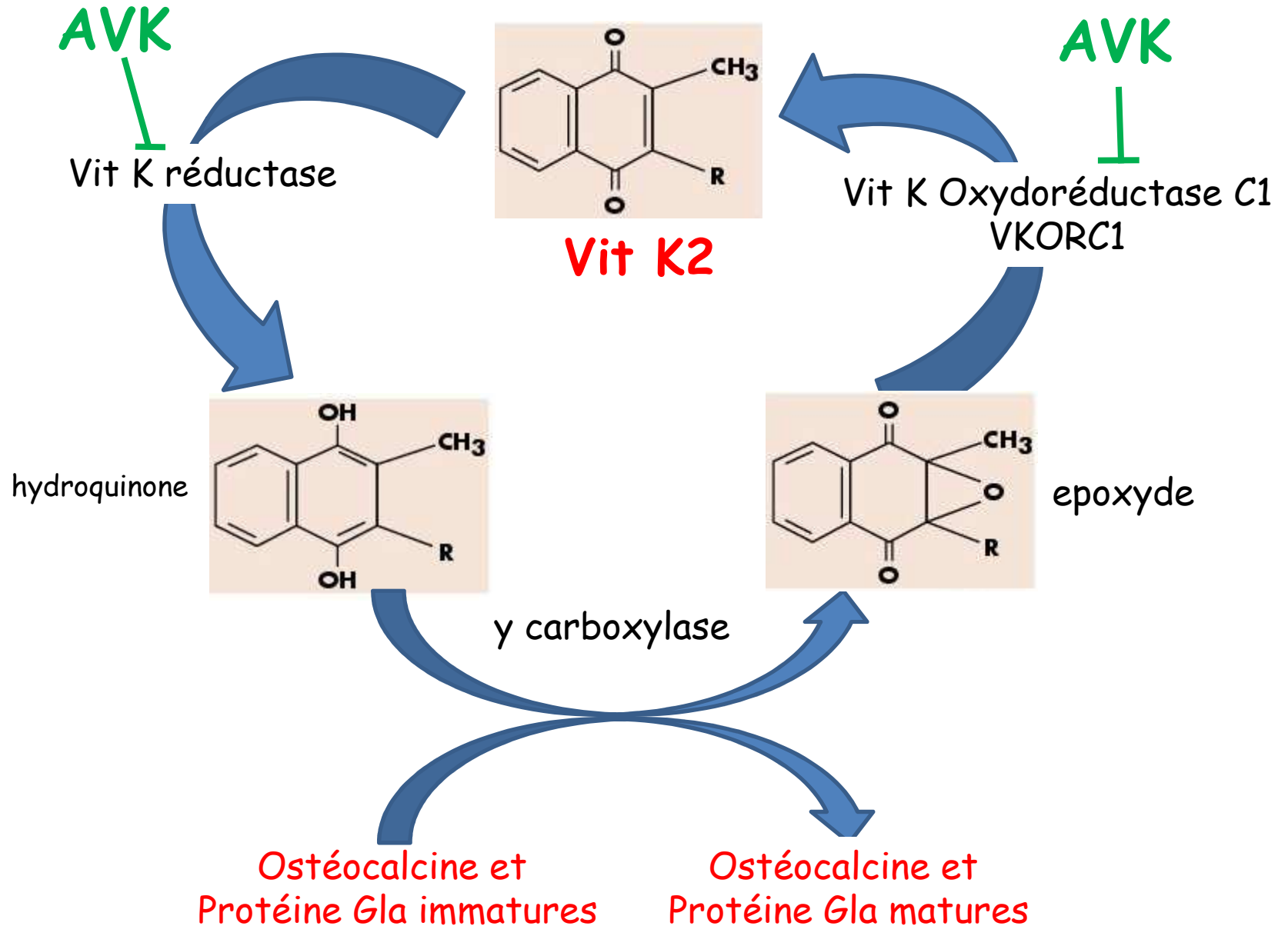
Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les AVK

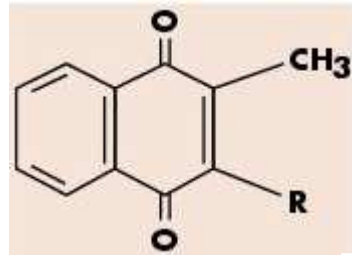


Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les AVK



Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs



Vit K2

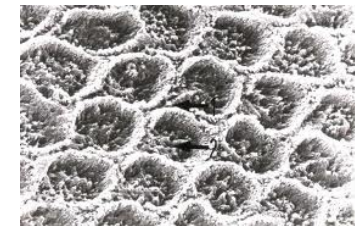
AVK

Ostéocalcine

1. AVK et ostéoprose
2. Supplémentation Vit K2 dans le traitement de l'ostéoporose (pas d'hypercoagulabilité)

Calcium

Ossification et densité osseuse



Protéine Gla

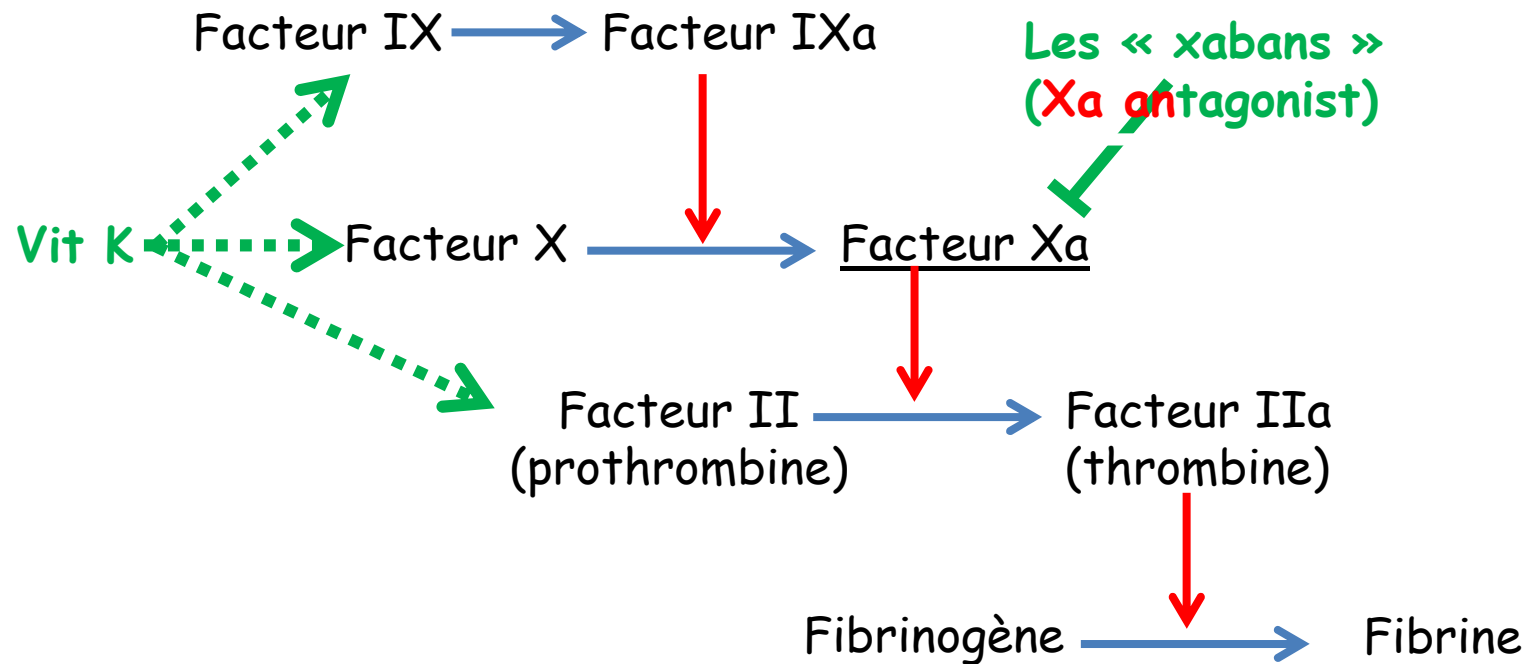
Calcium

Vaisseaux et valves cardiaques

AVK au long cours: calcifications valvulaires, coronaires et aortiques

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les « xabans »

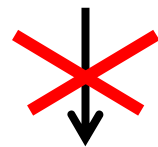
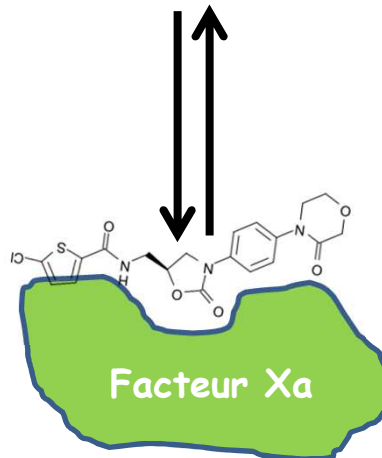
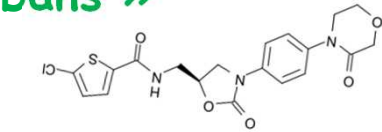


Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les « xabans »

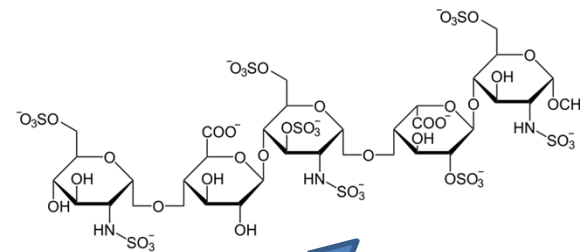
Inhibition directe du Xa

Les « xabans »



Facteur II (prothrombine) → Facteur IIa (thrombine)

Inhibition indirecte du Xa (héparines, HBPM...)

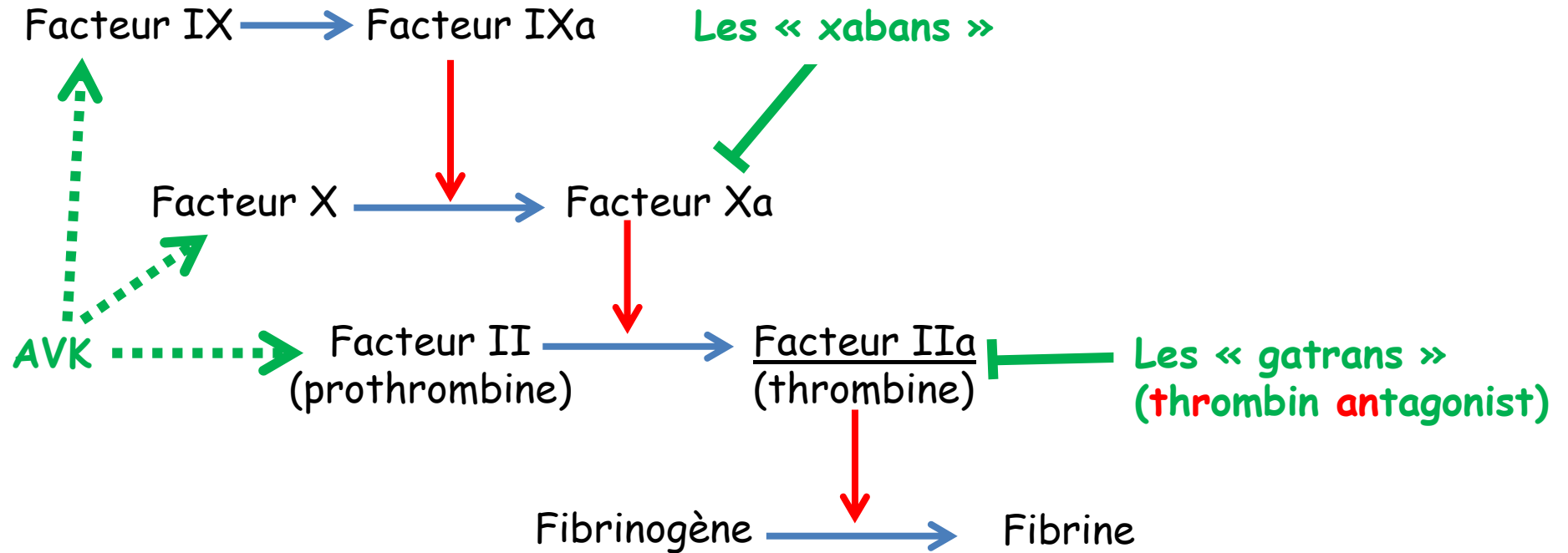


Fondaparinux



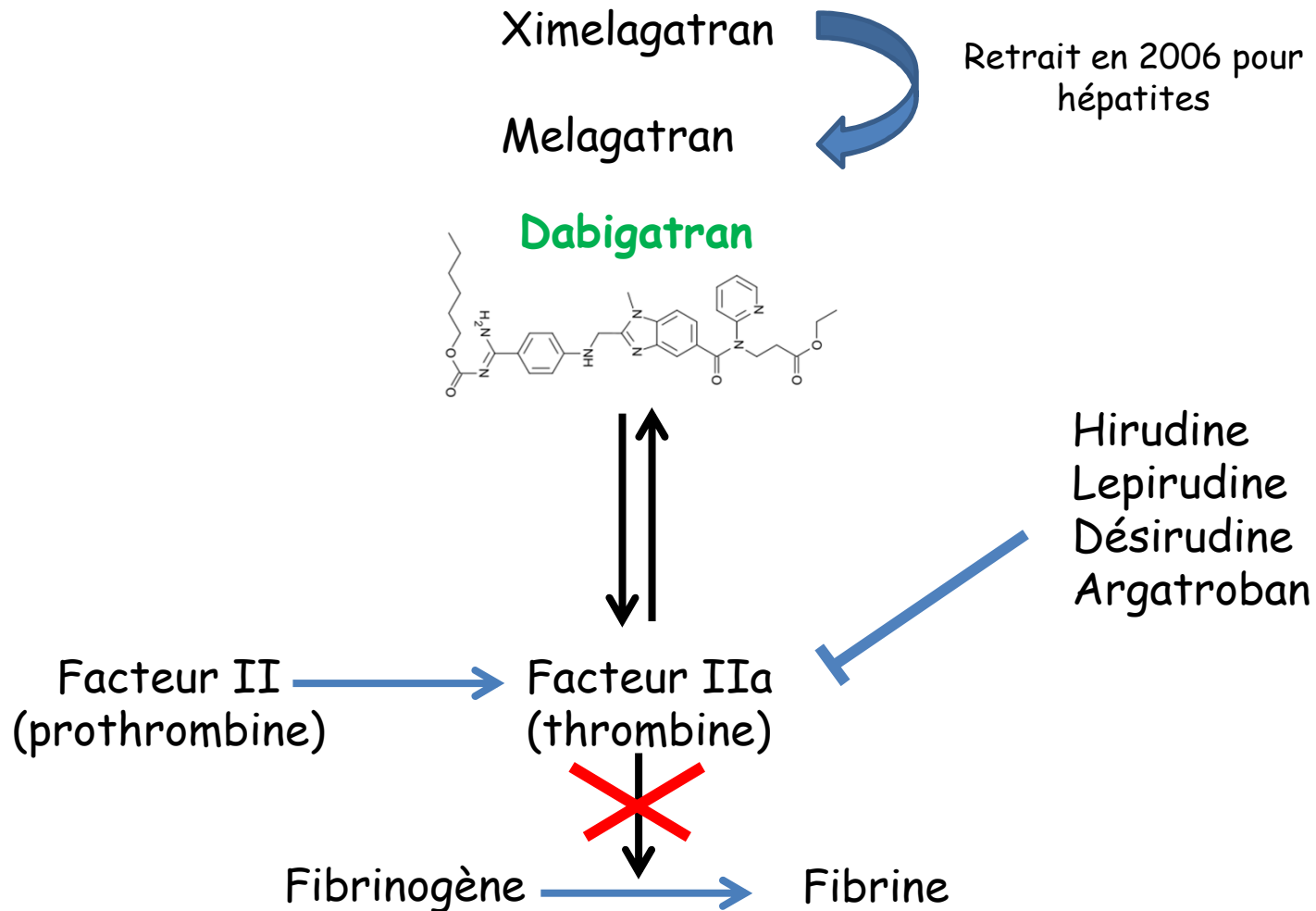
Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les « gatrans »

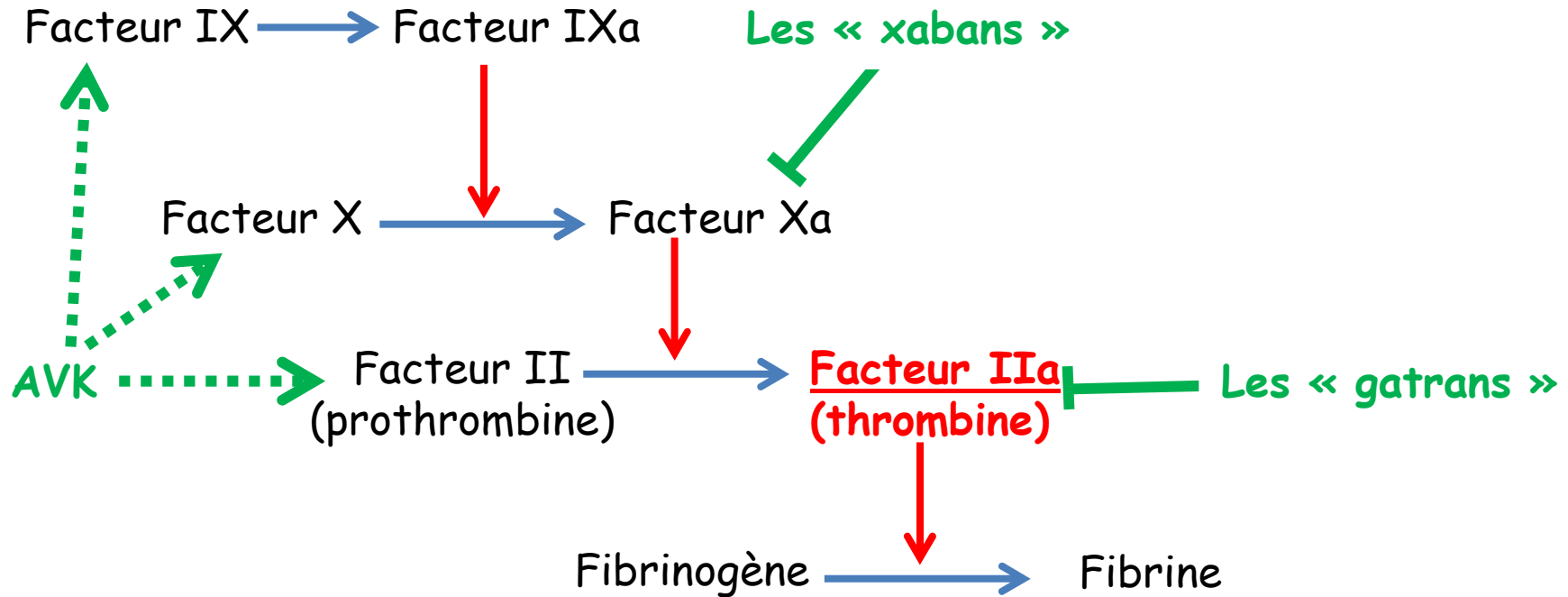


Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

Les « gatrans »



Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs



Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

NOACs vs AVK

Cibles innovantes ?

| Anti Xa | Anti IIa | Anti IX |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Rivaroxaban (Xarelto°) | Dabigatran (Pradaxa°) | Acénocoumarol (Sintrom°) |
| Apixaban (Eliquis°) | Ximelagatran* | Tiocooumarol (Préviscan°) |
| Edoxaban (Lixiana°) | Melagatran* | Warfarine (Coumadine°) |
| Fondaparinux (Arixtra°) | Argatroban (Arganova°) | |
| Indraparinux | Hirudines | |
| Danaparoïde (Orgaran°) | | |
| <i>Acénocoumarol (Sintrom°)</i> | <i>Acénocoumarol (Sintrom°)</i> | |
| <i>Tiocooumarol (Préviscan°)</i> | <i>Tiocooumarol (Préviscan°)</i> | |
| <i>Warfarine (Coumadine°)</i> | <i>Warfarine (Coumadine°)</i> | |
| Héparines | | |

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

NOACs vs AVK

Cibles innovantes ?

NON

| Anti Xa | Anti IIa | Anti IX |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Rivaroxaban (Xarelto°) | Dabigatran (Pradaxa°) | Acénocoumarol (Sintrom°) |
| Apixaban (Eliquis°) | Ximelagatran* | Tiocoumarol (Préviscan°) |
| Edoxaban (Lixiana°) | Melagatran* | Warfarine (Coumadine°) |
| Fondaparinux (Arixtra°) | Argatroban (Arganova°) | |
| Indraparinux | Hirudines | |
| Danaparoïde (Orgaran°) | | |
| Acénocoumarol (Sintrom°) | Acénocoumarol (Sintrom°) | |
| Tiocoumarol (Préviscan°) | Tiocoumarol (Préviscan°) | |
| Warfarine (Coumadine°) | Warfarine (Coumadine°) | |
| Héparines | | |

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

NOACs vs AVK

Voie d'administration innovante ?

| Anti Xa | Anti IIa | Anti IX |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Rivaroxaban (Xarelto°) | Dabigatran (Pradaxa°) | Acénocoumarol (Sintrom°) |
| Apixaban (Eliquis°) | Ximelagatran* | Tiocooumarol (Préviscan°) |
| Edoxaban (Lixiana°) | Melagatran* | Warfarine (Coumadine°) |
| Fondaparinux (Arixtra°) | Argatroban (Arganova°) | |
| Indraparinux | Hirudines | |
| Danaparoïde (Orgaran°) | | |
| <i>Acénocoumarol (Sintrom°)</i> | <i>Acénocoumarol (Sintrom°)</i> | |
| <i>Tiocooumarol (Préviscan°)</i> | <i>Tiocooumarol (Préviscan°)</i> | |
| <i>Warfarine (Coumadine°)</i> | <i>Warfarine (Coumadine°)</i> | |
| Héparines | | |

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

NOACs vs AVK

Voie d'administration innovante ?

NON

| Anti Xa | Anti IIa | Anti IX |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Rivaroxaban (Xarelto°) | Dabigatran (Pradaxa°) | Acénocoumarol (Sintrom°) |
| Apixaban (Eliquis°) | Ximelagatran* | Tiocoumarol (Préviscan°) |
| Edoxaban (Lixiana°) | Melagatran* | Warfarine (Coumadine°) |
| Fondaparinux (Arixtra°) | Argatroban (Arganova°) | |
| Indraparinux | Hirudines | |
| Danaparoïde (Orgaran°) | | |
| Acénocoumarol (Sintrom°) | Acénocoumarol (Sintrom°) | |
| Tiocoumarol (Préviscan°) | Tiocoumarol (Préviscan°) | |
| Warfarine (Coumadine°) | Warfarine (Coumadine°) | |
| Héparines | | |

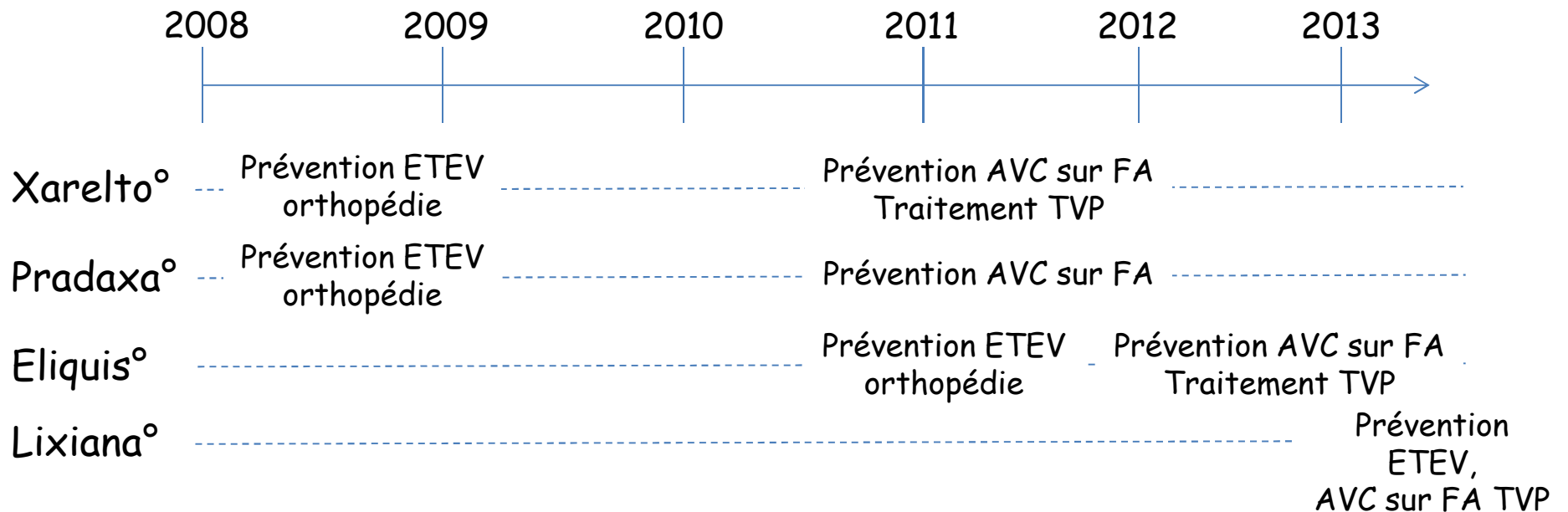
Les anticoagulants oraux: des AVK aux « NOACs »

- Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs
JM Senard
- Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs
JM Senard
- La pharmacovigilance des anticoagulants oraux
H Bagheri
- Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels
F Despas
- En pratique: quel anticoagulant pour quel patient?
A Pathak

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)



Un développement étalé dans le temps



Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)

→ Des comparateurs « comparables »

| | Prévention ETEV | Prévention AVC | TVP |
|----------|---|---|------------------------------------|
| Xarelto° | Enoxaparine (RECORD) | Warfarine (ROCKET AF) | Enoxaparine + AVK (EINSTEIN) |
| Pradaxa° | Enoxaparine (RE-MODEL, RE- MOBILIZE, RE- NOVATE) | Warfarine (RE-LY) | |
| Eliquis° | Enoxaparine (ADVANCE) | - Warfarine (AVERROES) - Aspirine (ARISTOTLE) | |
| Lixiana° | Enoxaparine (STARS) | Warfarine (ENGAGE AF-TIMI 48) | |

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)



Une méthodologie parfois originale des essais randomisés

| | AVK | NOAC |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|
| ROCKET AF (rivaroxaban) | Warfarine INR | INR factices* |
| RE-LY (Dabigatran) | Warfarine INR | Ouvert (NOAC vs AVK) Double insu (≠ doses) |
| AVERROES ARISTOTLE (apixaban) | - Warfarine INR - Aspirine | INR factices* ----- |
| ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban) | Warfarine INR | INR factices* |

*INR factice: dans groupe NOAC (algorithme reflétant la distribution des INR dans une population similaire à celle de l'essai clinique)

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)

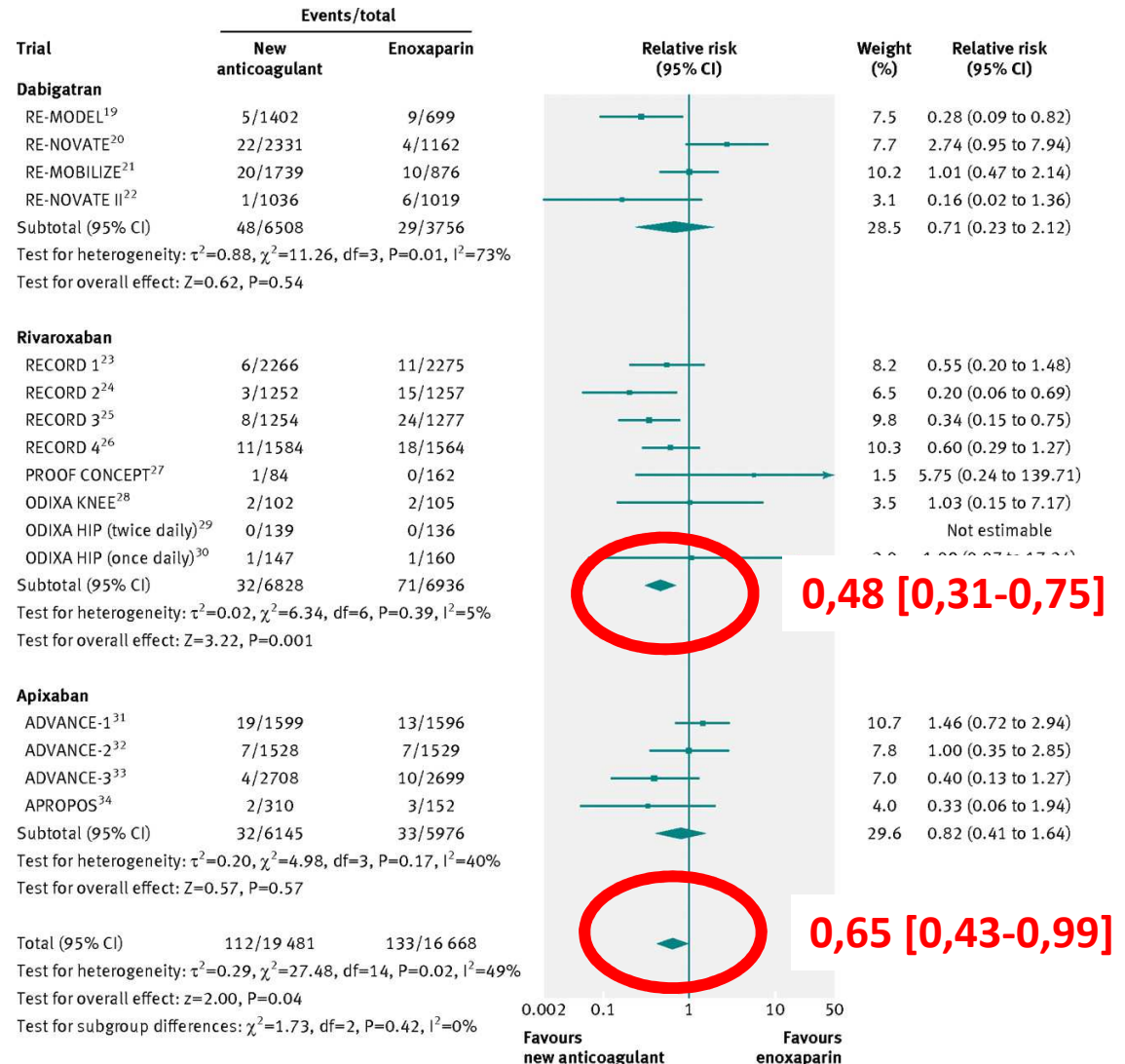


Quelle efficacité ? A/ prévention ETEV en orthopédie

1. Bénéfice brut

Riv > Dab = Api ??

NOACs vs AVK = NS



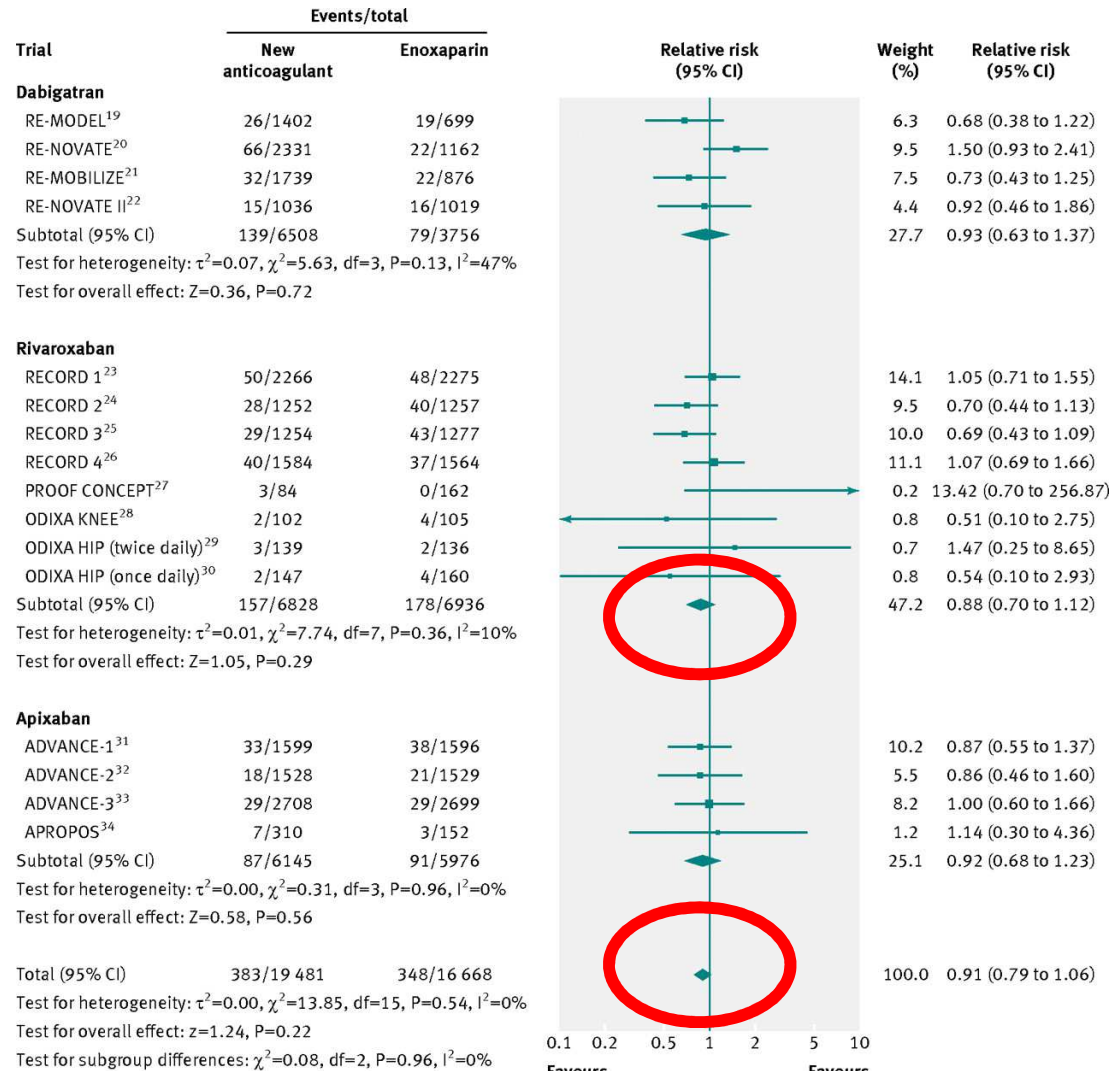
Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)



Quelle efficacité ? A/ prévention des ETEV en orthopédie

1. Bénéfice net (E - EIM)

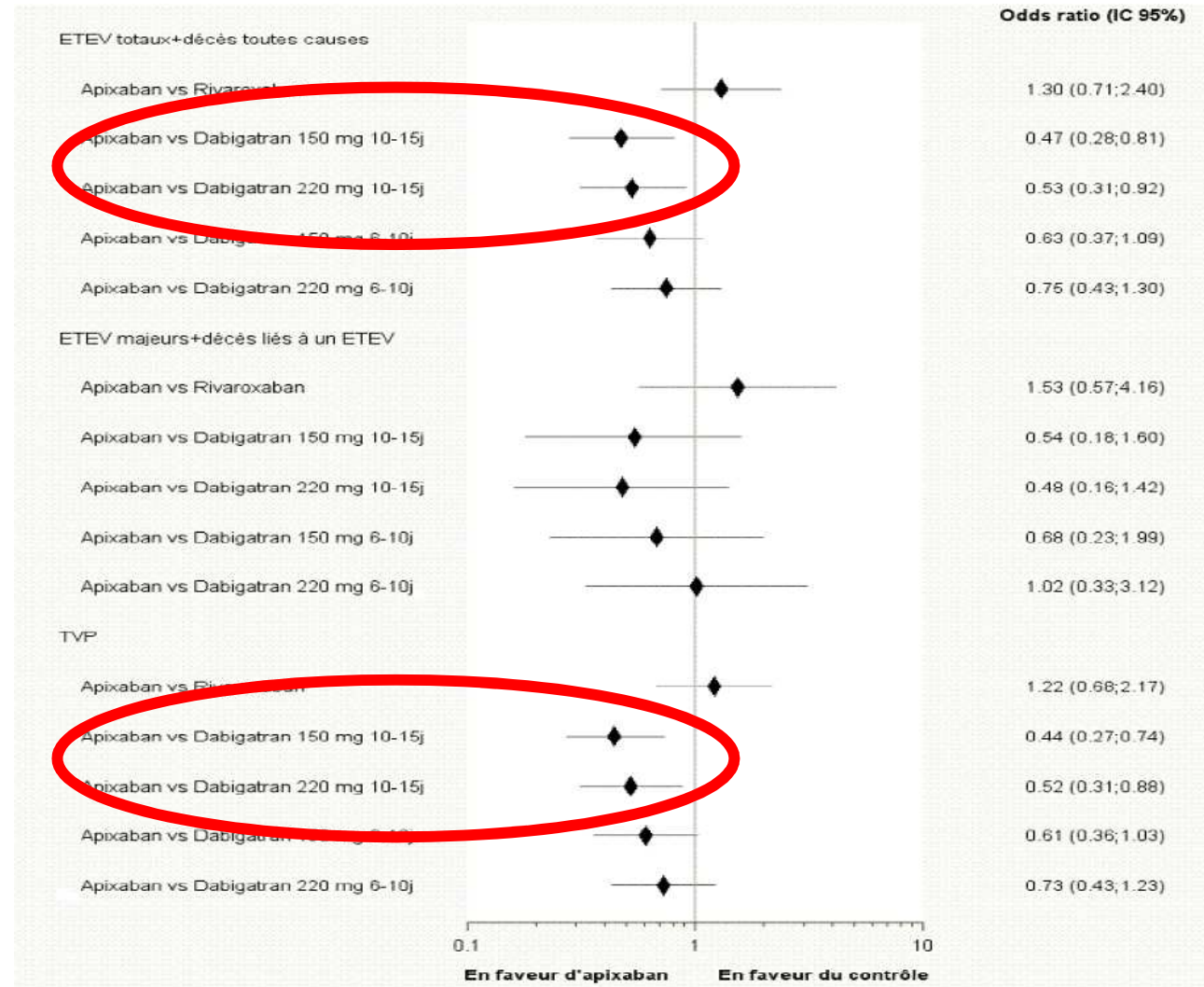
Plus un NOAC est efficace, plus il fait saigner!



Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban*)



Quelle efficacité ? A/ prévention des ETEV en orthopédie



Données Bristol-Myers Squibb produites à l'appui de la demande d'inscription de l'apixaban

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

Quelle efficacité ? B/ prévention AVC et embolie dans FA

ROCKET AF: rivaroxaban
RE-LY: dabigatran
ARISTOTLE: apixaban

AVC toutes causes et embolie



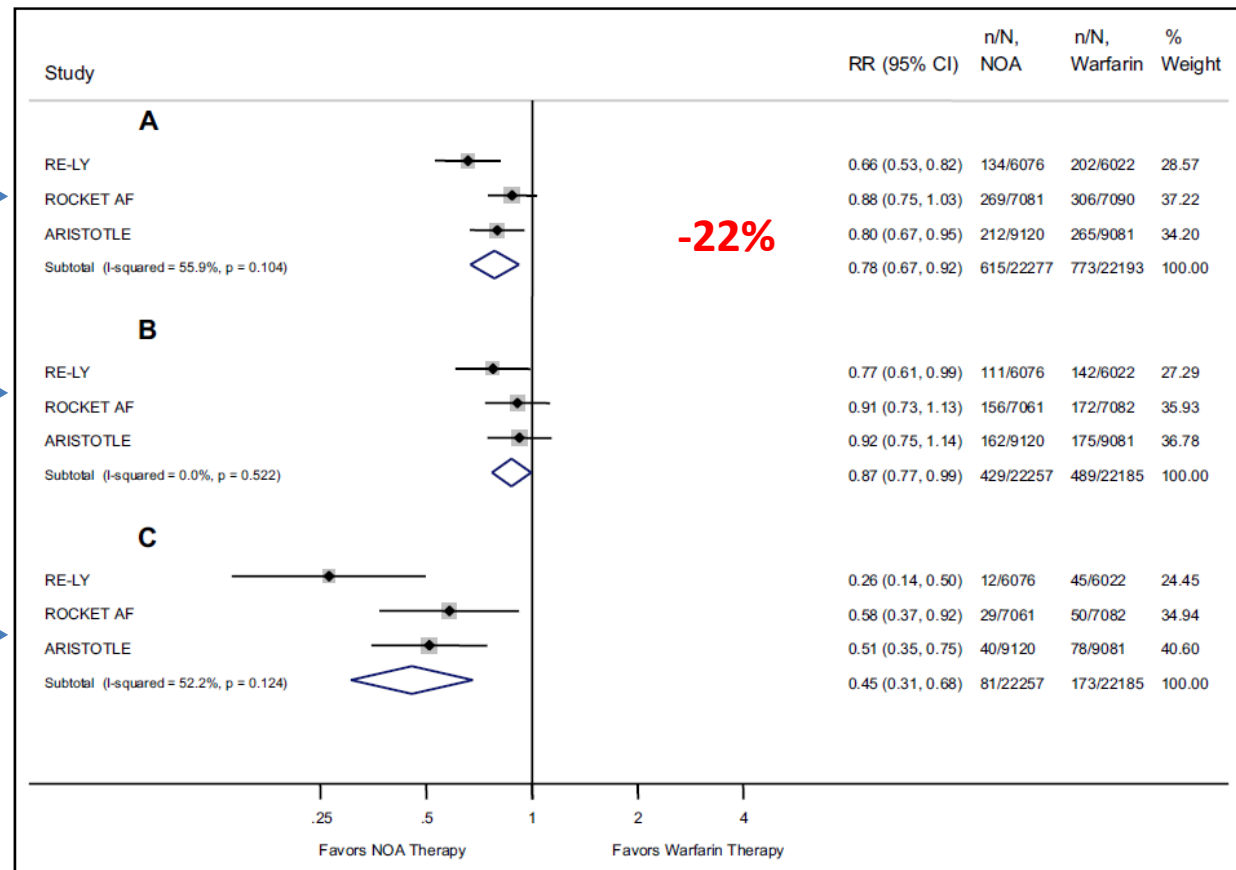
AVC ischémique



AVC hémorragique



Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation



Miller et al, Am J Cardiol 2012

Figure 2. Forest plot for (A) all-cause stroke and systemic embolism, (B) ischemic and unspecified stroke, and (C) hemorrhagic stroke, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

Quelle efficacité ? B/ prévention AVC et embolie dans FA

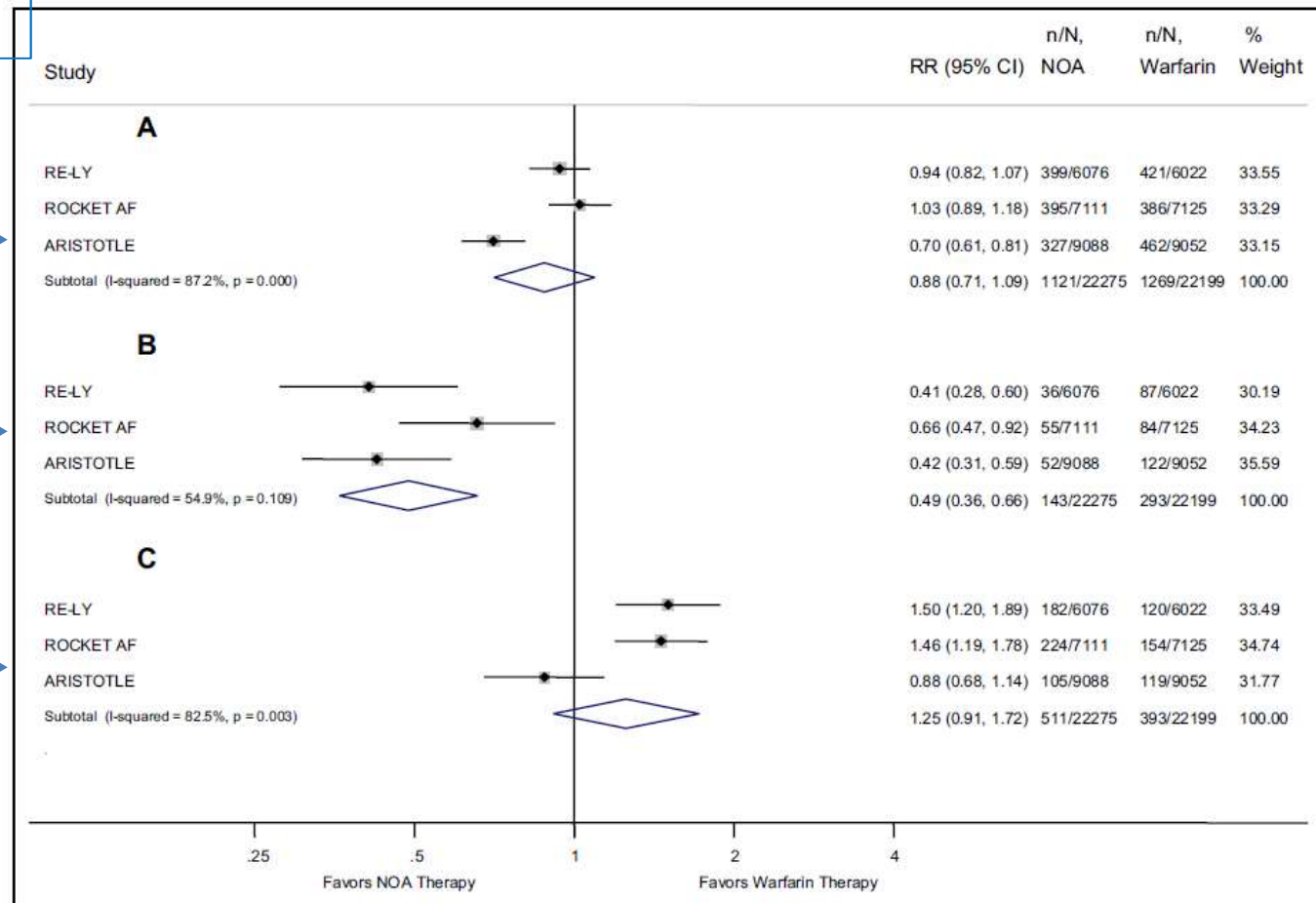
ROCKET AF: rivaroxaban
RE-LY: dabigatran
ARISTOTLE: apixaban

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

Saignement majeur →

Hémorragie intracrânienne →

Hémorragie digestive →



Miller et al, Am J Cardiol 2011 Figure 3. Forest plot for (A) major bleeding, (B) intracranial bleeding, and (C) gastrointestinal bleeding, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

PERSPECTIVE

DABIGATRAN AND POSTMARKETING REPORTS OF BLEEDING

Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*

| Analysis | Dabigatran | | | Warfarin | | |
|--|-----------------|---------------|---|-----------------|---------------|---|
| | No. of Patients | No. of Events | Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk) | No. of Patients | No. of Events | Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk) |
| Gastrointestinal hemorrhage | | | | | | |
| Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation | 10,599 | 16 | 1.6 | 43,541 | 160 | 3.5 |
| Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation | 12,195 | 19 | 1.6 | 119,940 | 338 | 3.1 |
| Intracranial hemorrhage | | | | | | |
| Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation | 10,587 | 8 | 0.8 | 43,594 | 109 | 2.4 |
| Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation | 12,182 | 10 | 0.9 | 120,020 | 204 | 1.9 |

N Engl J Med, March 2013

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

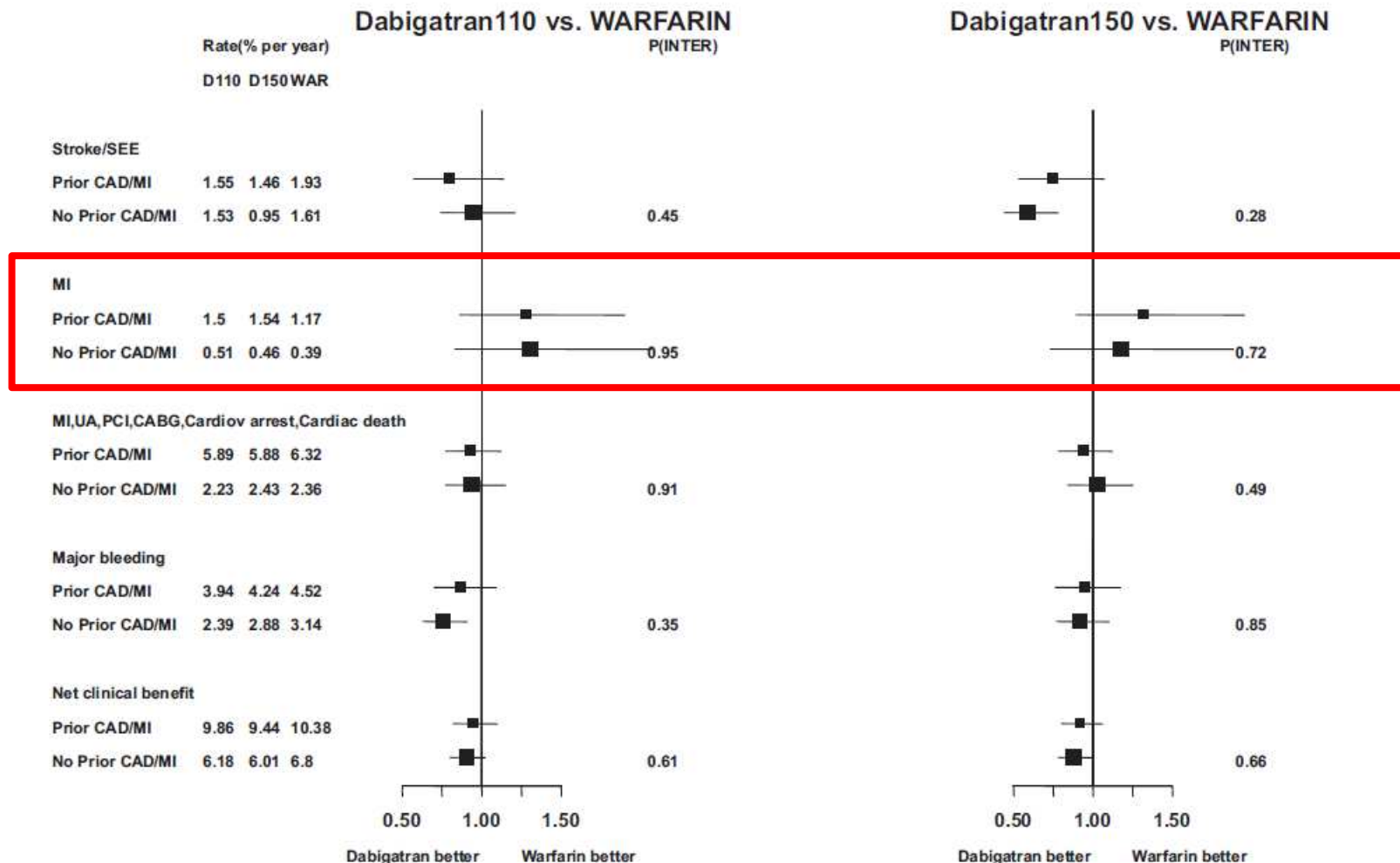


Le futur (clinicaltrials.gov): élargissement de la population cible...

| | Maladie artérielle périphérique | TVP | Autres |
|----------------------|--|----------------------------|---|
| Xarelto ^o | Syndrome coronarien aigu | | - Thrombopénies induites par héparines - Cardioversion |
| Pradaxa ^o | IDM | | - Adolescent (prévention ETEV sujet à risque) |
| Eliquis ^o | Syndrome coronarien aigu | cancer métastatique | - Forme LP - Pédiatrie (prévention ETEV) |
| Lixiana ^o | Maladie artérielle +/- angioplastie | Edoxaban Hokusai-VTE Study | |

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial



Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The Randomized, phase II study to Evaluate the sAFety and pharmacokinetics of oraL dabiGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt (RE-ALIGN)

Frans Van de Werf, MD,^a Martina Brueckmann, MD,^b Stuart J. Connolly, MD,^c Jeffrey Friedman, MD,^d Christopher B. Granger, MD,^e Sebastian Härtter, PhD,^b Ruth Harper, MD,^f Arie Pieter Kappetein, MD,^g Thorsten Lehr, PhD,^b Michael J. Mack, MD,^h Herbert Noack, PhD,^b and John W. Eikelboom, MD^c *Leuven, Belgium; Ingelheim am Rhein, Germany; Hamilton, Canada; Ridgefield, CT; Durham, NC; Bracknell, United Kingdom; Rotterdam, The Netherlands; and Plano, TX*
(Am Heart J 2012;163:931-937.e1.)

Les données de l'essai RE-ALIGN obligent les Agences de régulation à communiquer successivement sur le risque du Dabigatran (Pradaxa®)

Haleh Bagheri, Orso Lavezzi (cardiologue)

www.bip31.fr

Cet essai a été interrompu (*communiqué Boehringer du 11/12/2012*) pour un nombre plus important d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques avec le dabigatran (plus d'hémorragies aux fortes doses et plus de thromboses aux doses de l'AMM actuelle). Chez les patients en période post-opératoire récente, les saignements majeurs se sont essentiellement manifestés sous forme d'un épanchement péricardique hémorragique post-opératoire.

PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant

L'Agence Européenne a décidé de contre-indiquer l'utilisation de PRADAXA (dabigatran etexilate) chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette décision fait suite à la mise en évidence, dans une étude clinique*, d'un risque plus important d'événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique et traités par dabigatran etexilate par rapport aux patients traités par un anticoagulant de la famille des antivitamine K, la warfarine.

Les patients actuellement traités par PRADAXA et porteurs de prothèses de valves cardiaques doivent se rapprocher de leur médecin afin de réévaluer leur traitement. Le cardiologue pourra si nécessaire préconiser la réalisation d'un examen échocardiographique ou autre examen d'imagerie approprié afin de s'assurer de l'absence de caillots sanguins. Cependant, les patients ne doivent pas arrêter leur traitement anticoagulant avant de pouvoir consulter leur médecin, dans la mesure où le risque de thrombose s'en trouverait augmenté.

L'ANSM rappelle que les nouveaux anticoagulants oraux, PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban), ELIQUIS (apixaban), ne sont pas autorisés dans la prévention des complications thrombo-emboliques de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Au regard des risques d'événements thromboemboliques et hémorragiques, il est essentiel d'utiliser ces médicaments dans le cadre strict des indications et conditions de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pharmacologie clinique critique de l'efficacité des NOACs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban)

- **En guise de conclusion: quelques messages clés!**

- Les NOACs sont nouveaux mais pas forcément innovants...
- Ils sont efficaces mais sans doute pas plus que les AVK;
- Ils font saigner comme les AVK;
- Contre-indiqués dans l'anticoagulation des prothèses valvulaires;
- A utiliser avec précautions chez les sujets âgés, ATCD d'infarctus du myocarde, insuffisants rénaux...
- Il n'est pas certain que l'absence de surveillance biologique soit un avantage...

PRINCIPAL RISQUE DU TRAITEMENT : LES SAIGNEMENTS

Ce traitement peut être à l'origine de saignements minimes (dents, gencives...) , non graves et résolutifs, le plus souvent spontanément.

Parfois des saignements modérés à graves (sang dans les urines, saignements digestifs...) peuvent être observés.

• Type de saignement pouvant être observés :

| Saignements visibles | Saignements internes non visibles |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Saignement des gencives • Saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) • Apparition de « bleus » • Présence de sang dans les urines • Règles anormalement abondantes • Présence de sang rouge dans les selles ou selles noires • Vomissements ou crachats sanglants | <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue inhabituelle • Essoufflement anormal • Pâleur inattendue • Mal de tête ne cédant pas au traitement • Malaise |

Conception:

Unité de neurologie vasculaire, pôle Neurosciences
Unité d'éducation thérapeutique de médecine vasculaire et cardiologie, pôle CVM
Pôle pharmacie

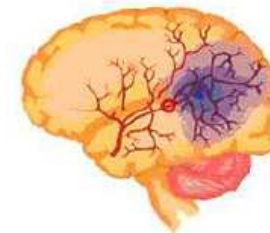
Si vous observez un saignement ne cédant pas, appelez votre médecin et ne prenez pas la prochaine prise.



• Conduite à tenir en cas d'urgence :

La survenue d'un saignement extériorisé dans un territoire inhabituel, un saignement ne cédant pas spontanément ou l'apparition d'un signe évocateur d'un saignement interne, doit vous faire conduire à consulter votre médecin traitant rapidement, dans un délai de 12 heures, ou d'appeler le SAMU en composant le 15.

Prescription d'un NOUVEL ANTICOAGULANT par voie orale dans la prévention secondaire de votre AVC induit par une fibrillation auriculaire
XARELTO® Rivaroxaban



Pour tout renseignement ou doute, contacter le service de neurovasculaire de Purpan: 05.61.77.23.50

POURQUOI VOUS A-T-ON PRESCRIT CE TRAITEMENT?

Vous venez de faire un accident vasculaire cérébral (AVC), qui a été causé par la formation d'un caillot dans votre cœur qui a endommagé votre circulation sanguine.

En fluidifiant votre sang, ce médicament permet d'éviter la formation de nouveaux caillots et vient donc en prévention des accidents vasculaires cérébraux provoqués par l'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire).

Avec ce traitement aucun test biologique de la coagulation n'est nécessaire (et en particulier la surveillance de l'INR est inutile).

Néanmoins, certaines précautions sont à prendre.

Tout oubli de dose diminue l'efficacité du produit.



Le traitement doit être pris quotidiennement et à heure fixe.

Vous devez consulter votre médecin traitant en cas de saignements. Evitez de prendre tout autre médicament ou plante sans l'avis d'un médecin.

ON VOUS A PRESCRIT DU XARELTO® Rivaroxaban



• **Posologie et mode d'administration :**

Vous devez prendre un comprimé de 20 mg par jour.

Une dose moindre de un comprimé à 15 mg par jour peut être prescrite si vous avez une insuffisance rénale.

Un comprimé, une fois par jour, à heure fixe, au cours d'un repas. (20h par exemple).

• **En cas d'oubli :**



Dès que vous constatez l'oubli, prenez immédiatement le comprimé oublié et poursuivez votre traitement avec le comprimé à l'heure habituelle.

Si vous constatez l'oubli seulement le lendemain, prenez la prise habituelle, sans doubler la dose

Ne prenez pas une double dose pour compenser l'oubli.

• **En cas de vomissements :**



Moins de 2 heures après la prise : reprenez le comprimé.

Plus de 2 heures après la prise : ne reprenez pas le comprimé.

CONSEILS POUR PREVENIR LES RISQUES ET CONSERVER L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

- De nombreux médicaments interagissent avec les anticoagulants oraux, modifient leur action et peuvent augmenter le risque de saignements. *Vous devez demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris la phytothérapie (plantes, tisane...).*

Exemples : Aspirine, anti-inflammatoires, traitements contre les mycoses (ovules, crèmes...)

- Vous pouvez pratiquer une activité physique régulière (marche, natation, course à pied...).
- *Evitez les sports violents ou à risque de chutes (sports extrêmes, VTT, équitation...)*
- Evitez les injections intramusculaires et les infiltrations.
- *Signalez systématiquement aux professionnels de santé la prise de traitement anticoagulant, en montrant la carte qui vous a été remise.*
- Informez votre médecin traitant de votre grossesse ou de votre désir de grossesse.
- *Conservez toujours sur vous une carte patient précisant le type d'anticoagulant que vous prenez.*
- **Vous pouvez manger de tout.**

Mécanismes d'action comparés des AVK et des NOACs

**Les marketeurs des NOACs seraient-ils
des cousins des NACOs ?**