

## Les "NACO"s

### L'Essentiel des NACO en 20 min



Dr Yesim Dargaud  
Unité d'Hémostase Clinique  
Université Lyon 1  
Lyon, 26 juin 2013

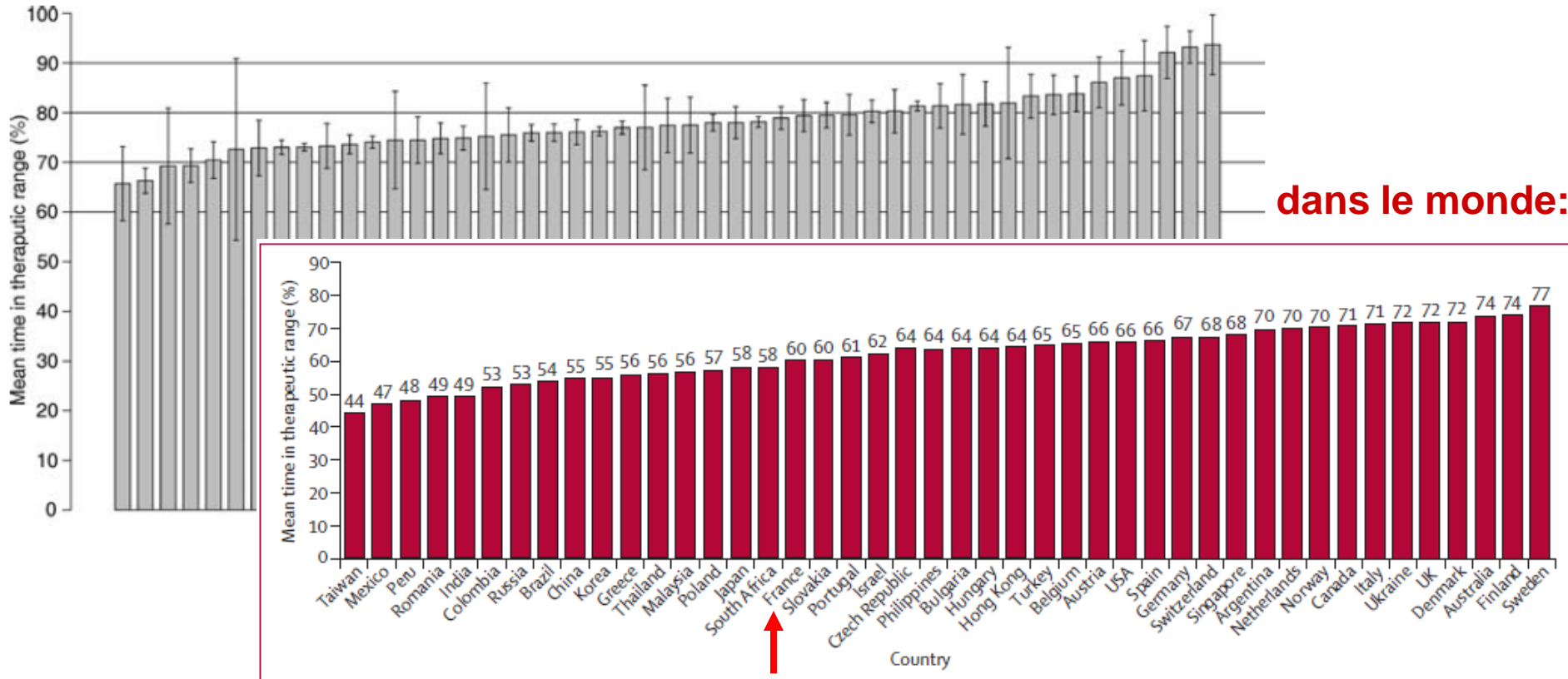
- Pourquoi nous avons besoin de nouveaux anticoagulants ?
- Mécanismes d'action des NACO
- Propriétés pharmacologiques des NACO
- Posologies Complexes: pourquoi ?
- NACO et tests de coagulation
- NACO dans la presse...
- NACO et antidotes

# Les Anti-vitamines K



en Suède :

dans le monde:



# Pourcentage de temps de l'INR dans la zone cible

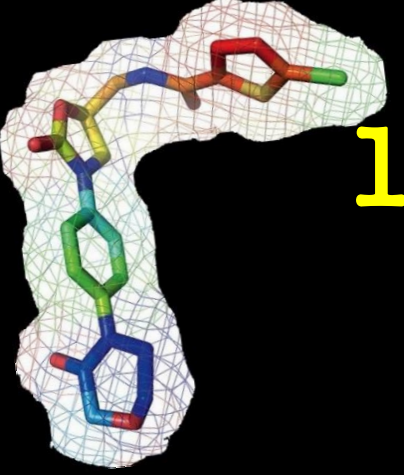
Temps dans l'INR cible: 2.0-3.0

INR	<2.0	2.0 – 3.0	>3.0
ISAM France n=278	<b>17</b> <sub>+/-22</sub>	<b>56</b> <sub>+/-26</sub>	<b>27</b> <sub>+/-27</sub>
PG N=2536	<b>14.7</b>	<b>54.4</b>	<b>30.9</b>

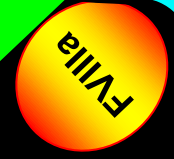
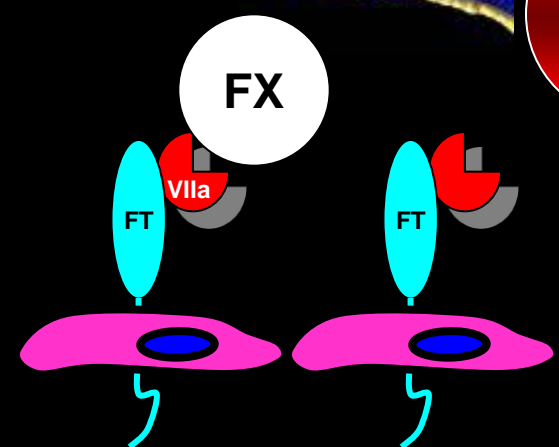
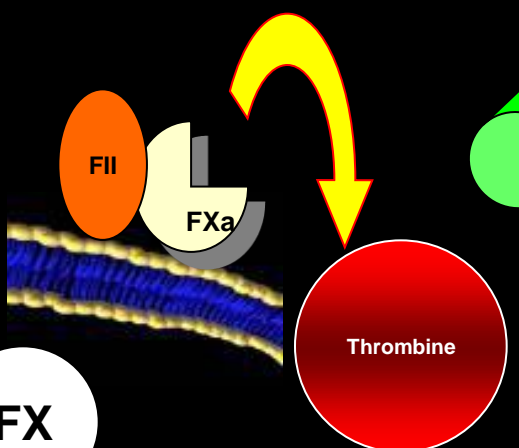
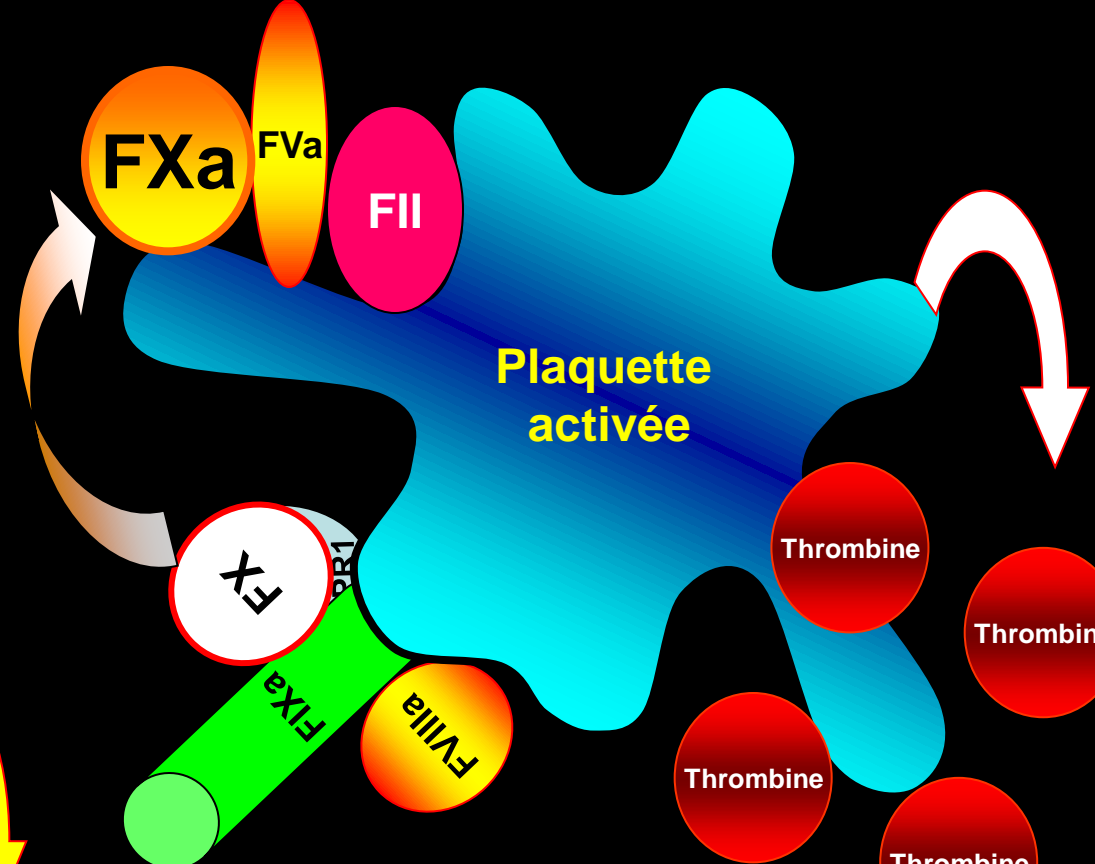
# Caractéristiques de l'anticoagulant idéal

- Fort ratio bénéfique (antithrombotique) / risque (hémorragique)
- Effet pharmacologique prévisible et reproductible
- Pas de surveillance biologique
- Administration orale
- Action rapide
- Interaction minimale avec d'autres médicaments
- Antidote disponible
- Pas (ou peu) d'effet secondaire
- Peu coûteux....

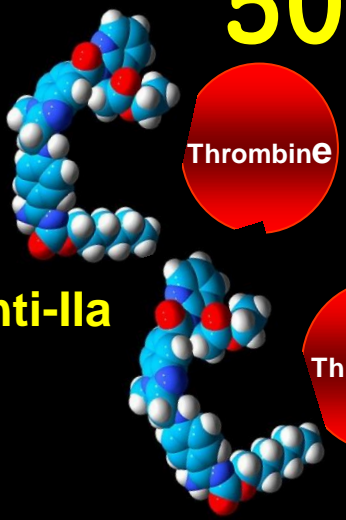
Anti-Xa



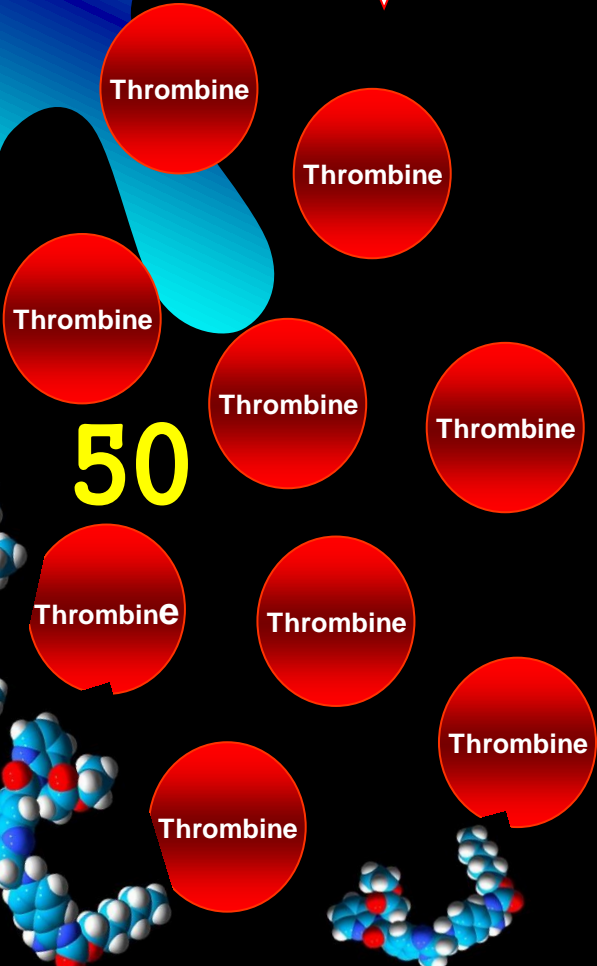
1



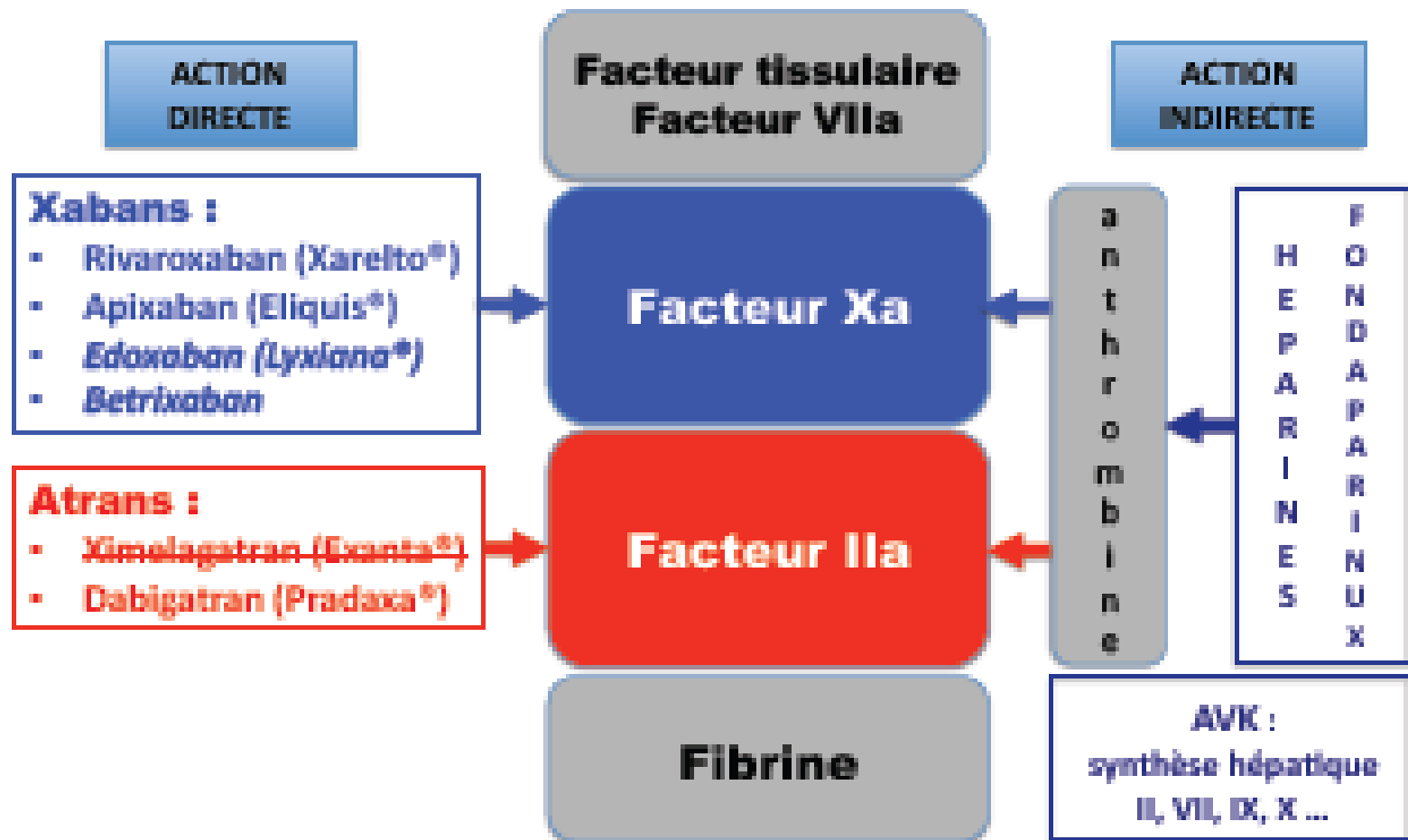
Anti-IIa



50



# NAC : anticoagulants oraux directs spécifiques



	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>
<b>Cible pharmacologique</b>	<b>F IIa</b>	<b>F Xa</b>	<b>F Xa</b>
<b>Biodisponibilité</b>	<b>6.5%</b>	<b>80 – 100%</b>	<b>60%</b>
<b>Prodrogue</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>T max (h)</b>	<b>1.5 (0.5 – 2)</b>	<b>2.5 (2-4)</b>	<b>3 (3-4)</b>
<b>Demi vie (h) pour une CC &gt;80 ml/min</b>	<b>12 – 14</b>	<b>7 – 11</b>	<b>8 – 15</b>
<b>Elimination rénale</b>	<b>80%</b>	<b>33%</b>	<b>27%</b>
<b>Interactions Médicamenteuses (se référer aux RCP correspondants pour le détail des différentes classes de médicaments)</b>	<b>inhibiteurs de P-glycoprotéine</b>	<b>inhibiteurs de P-glycoprotéine et du cytochrome CYP3A4</b>	<b>inhibiteurs et inducteurs de du cytochrome CYP3A4</b>
<b>Interactions alimentaires</b>	<b>non</b>	<b>non</b>	<b>non</b>



# Rivaroxaban: few clinically relevant interactions leading to contra-indication

Rivaroxaban	CYP3A4 inhibition	P-gp inhibition	AUC x-fold ↗	Cmax x-fold ↗	Clinically relevant
Ketoconazole	<b>strong</b>	<b>strong</b>	<b>2.6</b>	<b>1.7</b>	<b>YES</b>
Ritonavir	<b>strong</b>	<b>strong</b>	<b>2.5</b>	<b>1.6</b>	<b>YES</b>
Clarithromycin	<b>strong</b>	<b>moderate</b>	<b>1.5</b>	<b>1.4</b>	<b>NO</b>
Erythromycin	<b>moderate</b>	<b>moderate</b>	<b>1.3</b>	<b>1.3</b>	<b>NO</b>

Summary of Product Characteristics. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto>

- Few clinically relevant interactions leading to contra-indications...
  - Data on drug-drug interactions (DDI):
    - single DDI studies
    - healthy volunteers
- **patients and multiple DDI?**

# 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](#)  
[ciprofloxacine](#)  
[ciclosporin](#)  
[diltiazem](#)  
[imatinib](#)  
[echinacea](#)  
[enoxacin](#)

**40 %** de population cible >75 ans

→ au moins **1** P-gp ou CYP3A4 inhibiteurs

Jungbauer et al. J Thromb Haemost 2010.

[saquinavir](#)  
[fluoxetina/norfluoxetina](#), [fluvoxamine](#)

# P-gp inhibiteurs

## P-gp substrats

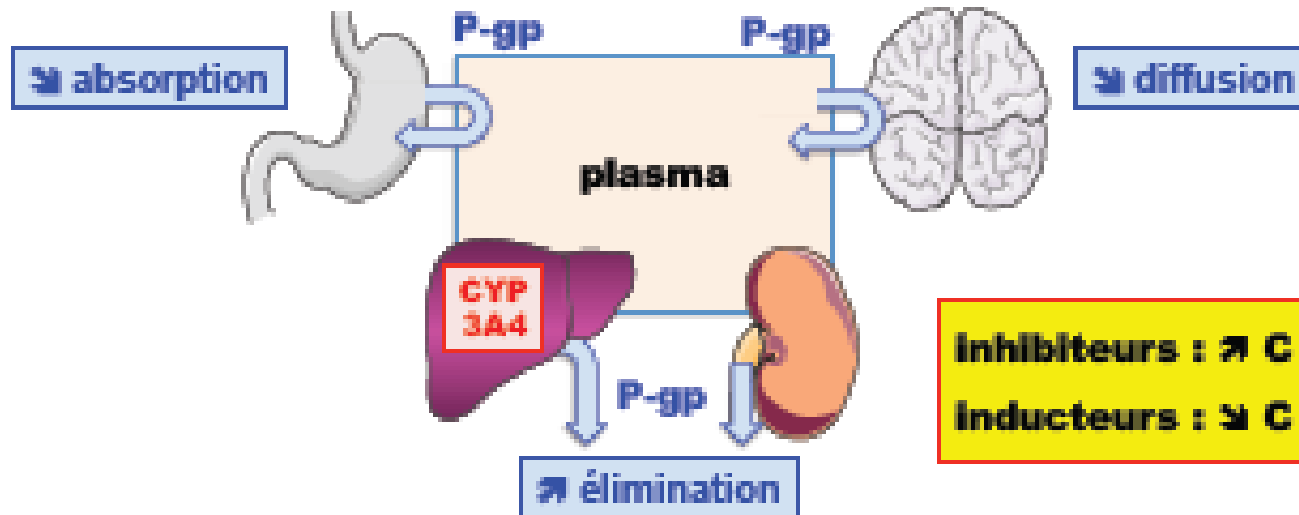
quinidine, propafénone, dronedarone  
atorvastatine, simvastatine, lovastatin  
diltiazem, verapamil, nifedipine, bepridil  
celiprolol, talinolol, carvedilol  
digoxine  
amprenavir, saquinavir,  
indinavir, nelfinavir, ritonavir  
cyclosporine, tacrolimus  
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone  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

## P-gp inhibiteurs

**Quinidine**  
**Verapamil**  
**Amiodarone**  
**Erythromycine**  
**Clarithromycine**  
**ketoconazole**  
**itraconazole**  
**ritonavir**

# NACO et INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- système protecteur associant transporteurs et enzymes : 3A4 ; P-gp ...
- gènes codants proches chromosome 7q : 22 pour CYP3A4 36 pour P-gp



- inhibiteurs et inducteurs puissants communs pour CYP3A4 et P-gp





# NACO POSOLOGIES

## Anti-Xa oral

### Rivaroxaban : XARELTO®

#### Posologie et Indications :

#### Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique

Indication	Posologie initiale	Posologie d'entretien
<b>PTG</b> (prothèse totale de genou)	 6 à 10h après la chirurgie 10mg / j	 pdt 15 jours 10mg / j
<b>PTH</b> (prothèse totale de hanche)	 6 à 10h après la chirurgie 10mg / j	 pdt 5 semaines 10mg / j

#### Prévention des AVC dans le cas de FA non valvulaire

1 cp Xarelto® 20mg / jour  
ou 15mg / jour si CC= 30 – 49 mL/min

#### Traitement des TVP et prévention secondaire de récurrence de MTEV

Posologie initiale	Posologie d'entretien
1 comprimé de 15 mg 2x/jour pdt 3 semaines	1 comprimé de 20 mg/jour

## Anti-Xa oral

### Apixaban : ELIQUIS®

#### Posologie et Indications :

#### Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique

Posologie initiale : 1 comprimé de 2.5 mg 2x/jour à débiter 12 – 14h post opératoire

Poso. d'entretien : 1 comprimé de 2.5 mg 2x/jour pendant 10-14 jours en cas de PTG pendant 32-38 jours en cas de PTH

#### Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire

1 comprimé d'Eliquis® 5 mg 2x/jour  
ou 2.5 mg 2x/jour si CC < 50mL/min

#### Traitement des TVP et prévention secondaire de récurrence de MTEV





Posologie initiale	Posologie d'entretien
1 cp 10 mg 2x/jour pdt 7 jours	1 cp 5 mg 2x/jour

## Anti-IIa oral

### Dabigatran : PRADAXA®

#### Posologie et Indications :

#### Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique

Indication		Posologie initiale	Posologie d'entretien
<b>PTG</b> pdt 10 jrs	Fonction rénale normale		
<b>PTH</b> pdt 28 à 35 jours		110 mg 1 à 4h après la chirurgie	110mg x 2/ j
<b>PTG</b> pdt 10 jrs	Insuffisance rénale modérée CC = 30-50 ml/min		
<b>PTH</b> pdt 28 à 35 jours		75 mg 1 à 4h après la chirurgie	75mg x 2/j

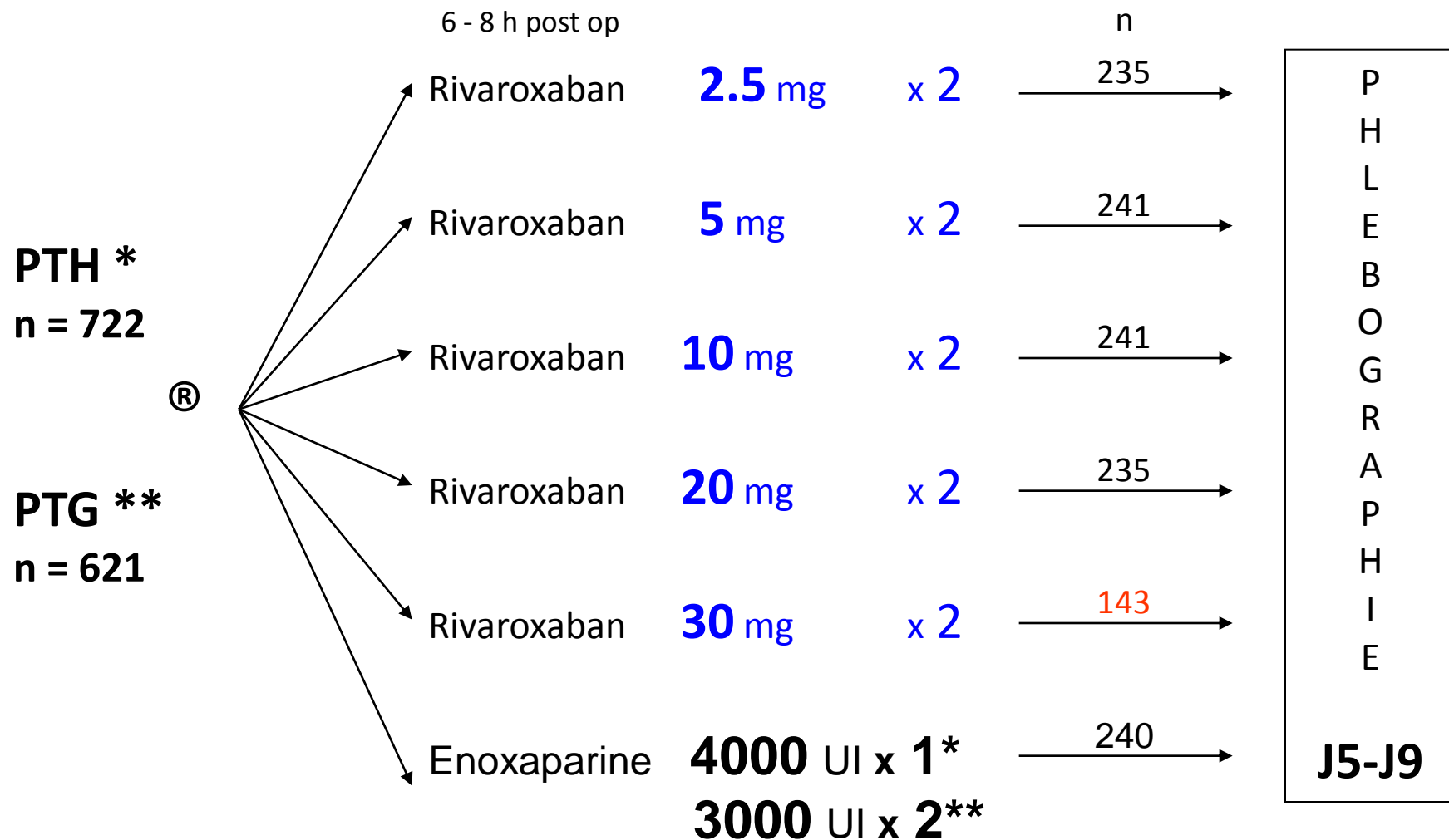
#### Prévention des AVC dans le cas de FA non valvulaire

1 gélule Pradaxa® 110 mg x2 /j  
ou 150 mg x2 /j en fonction de la CC

#### Traitement des TVP et prévention secondaire de récurrence de MTEV

Traitement initial par HBPM classique pendant 5-11 jours puis 1 gélule Pradaxa 150mg x 2/ jour

# Rivaroxaban b.i.d.: 2 études phase II

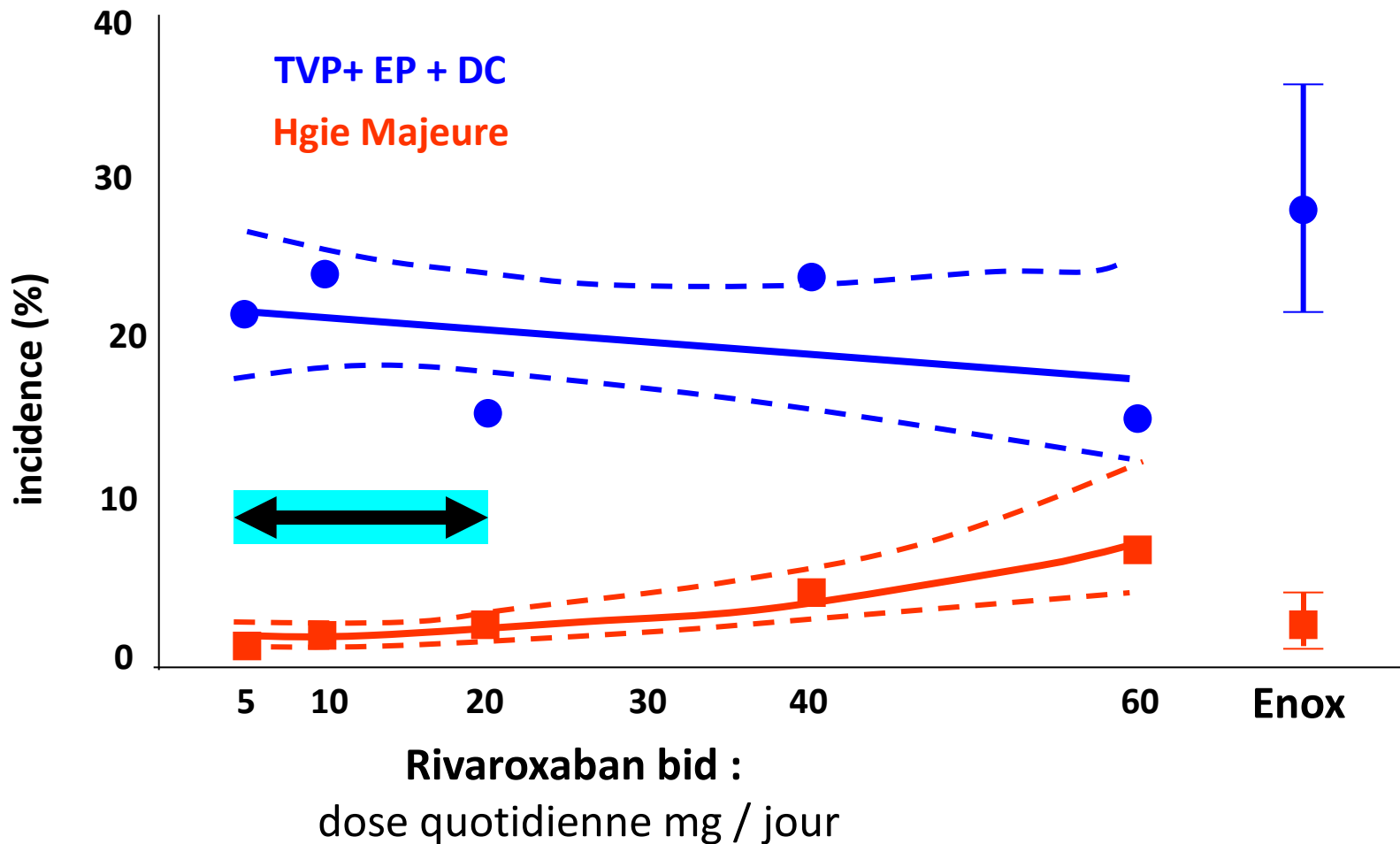


\* Eriksson et al, *J Thromb Haemost* 2006;4:121-8.

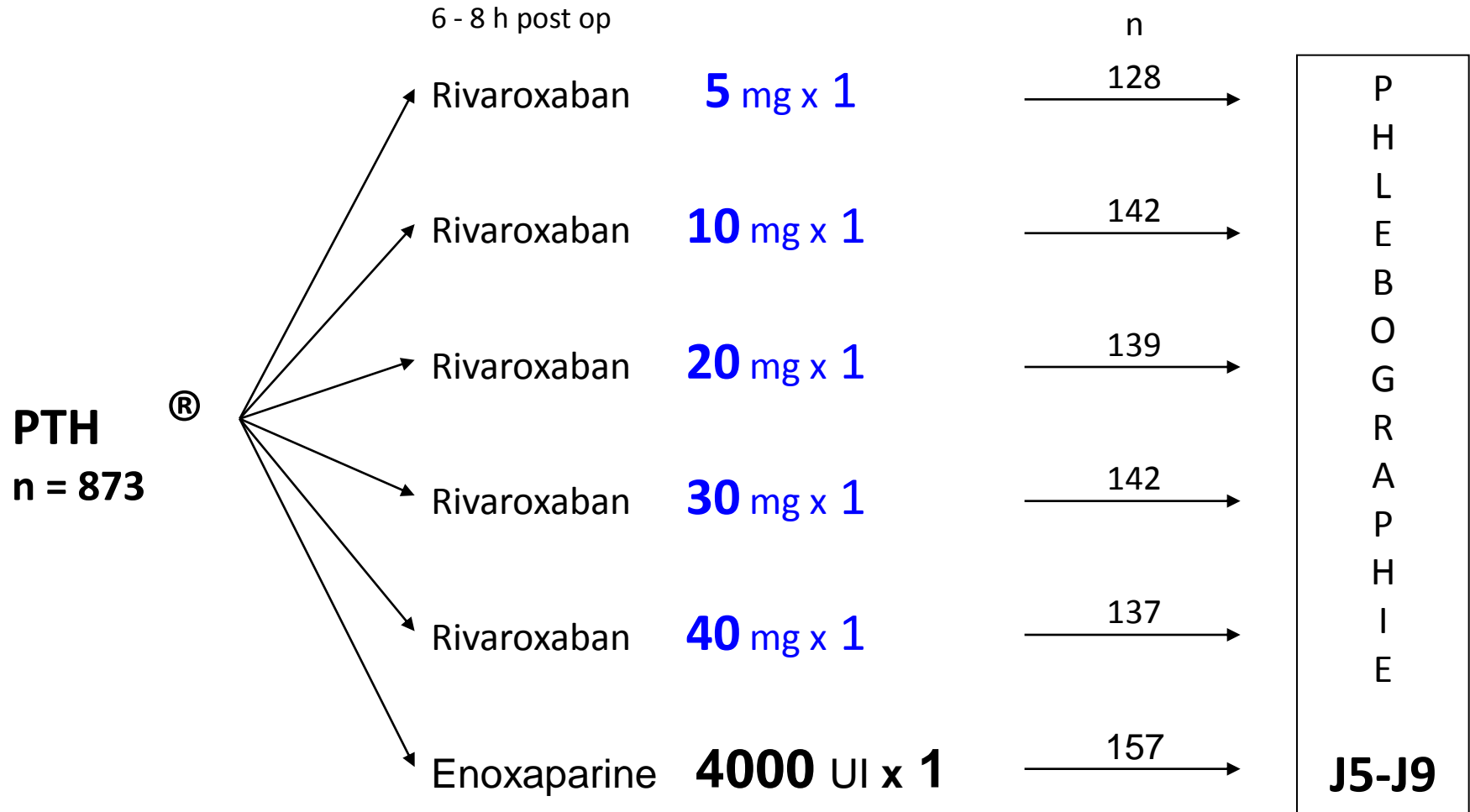
\*\* Turpie et al, *J Thromb Haemost* 2005;3:2479-86-8.

# Rivaroxaban b.i.d. : 2 études phase II

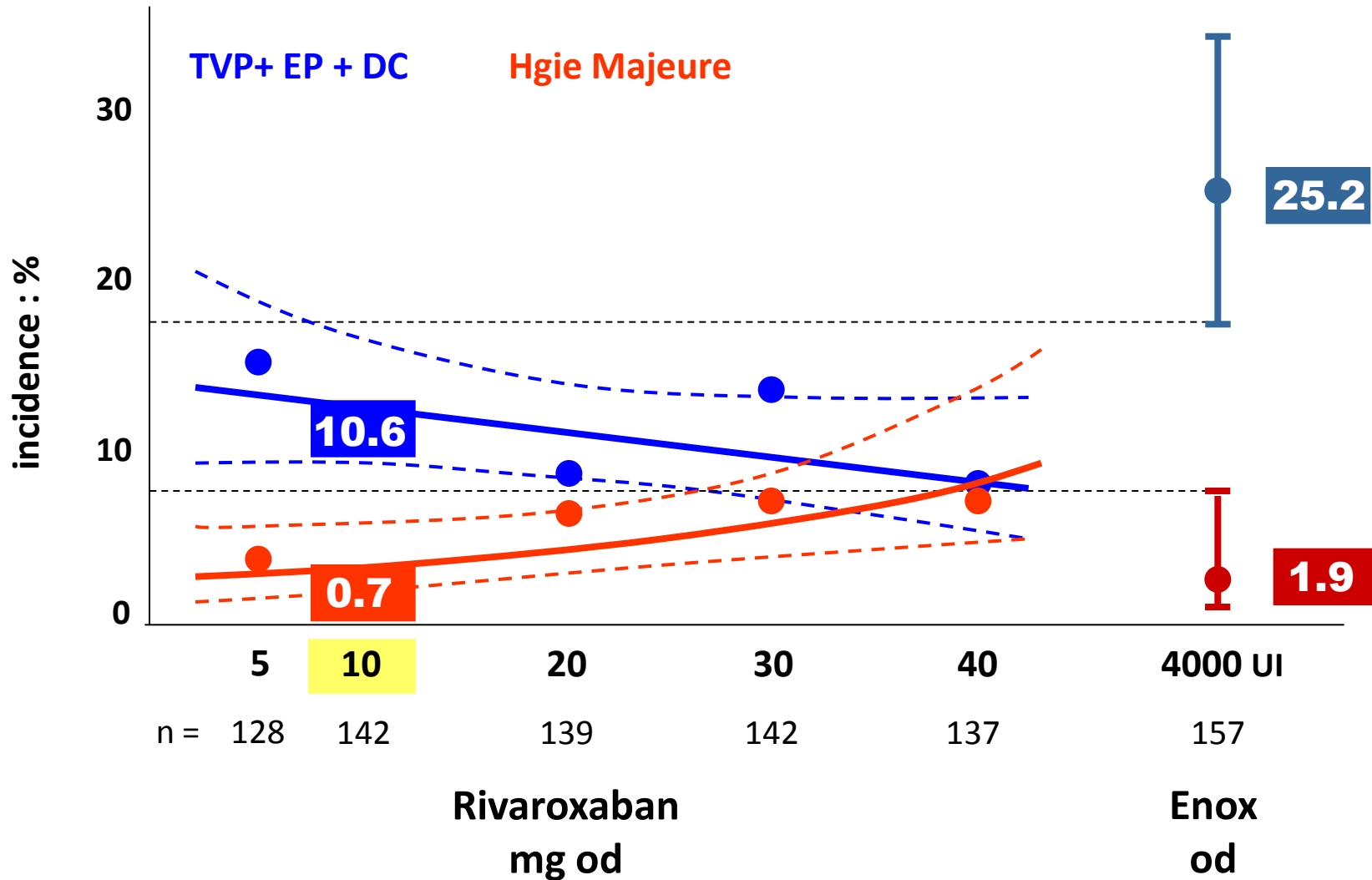
Analyse poolée planifiée a priori, n = 722 PTH n = 621 PTG



# Rivaroxaban o.d.: 1 étude phase II / PTH



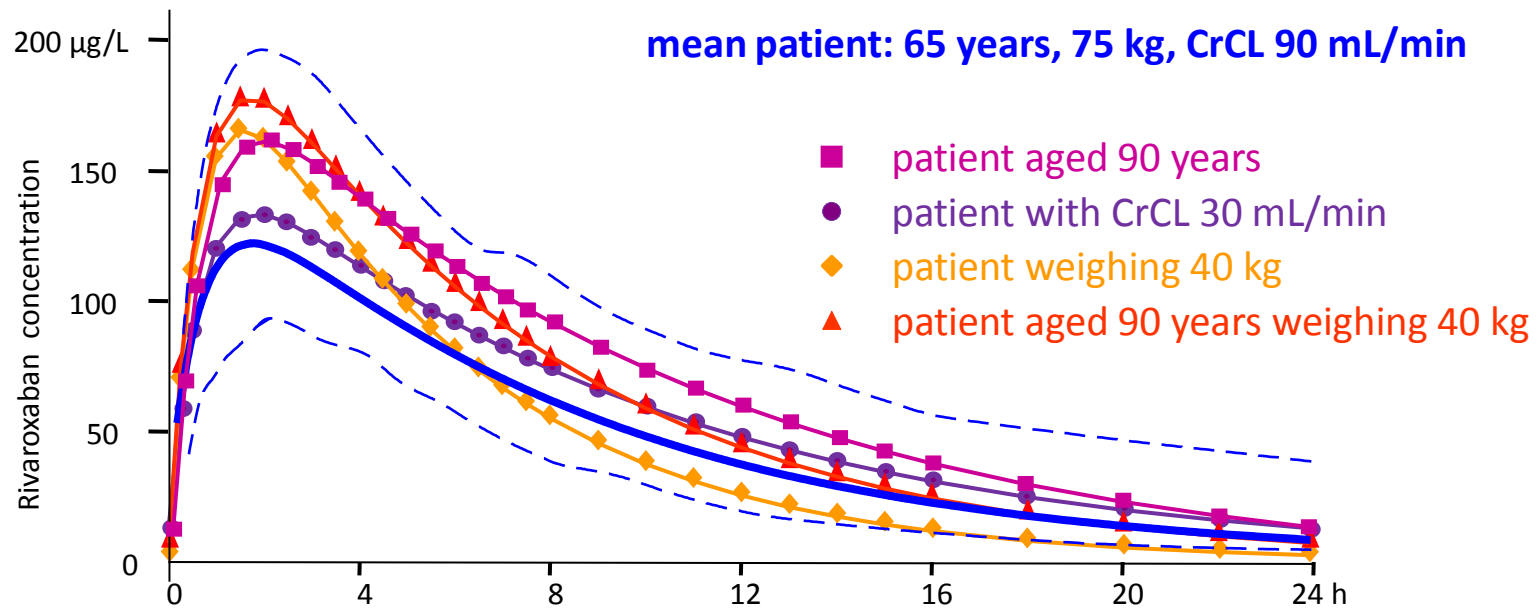
# Rivaroxaban o.d. : n = 873 PTH





# Rivaroxaban: PK variability

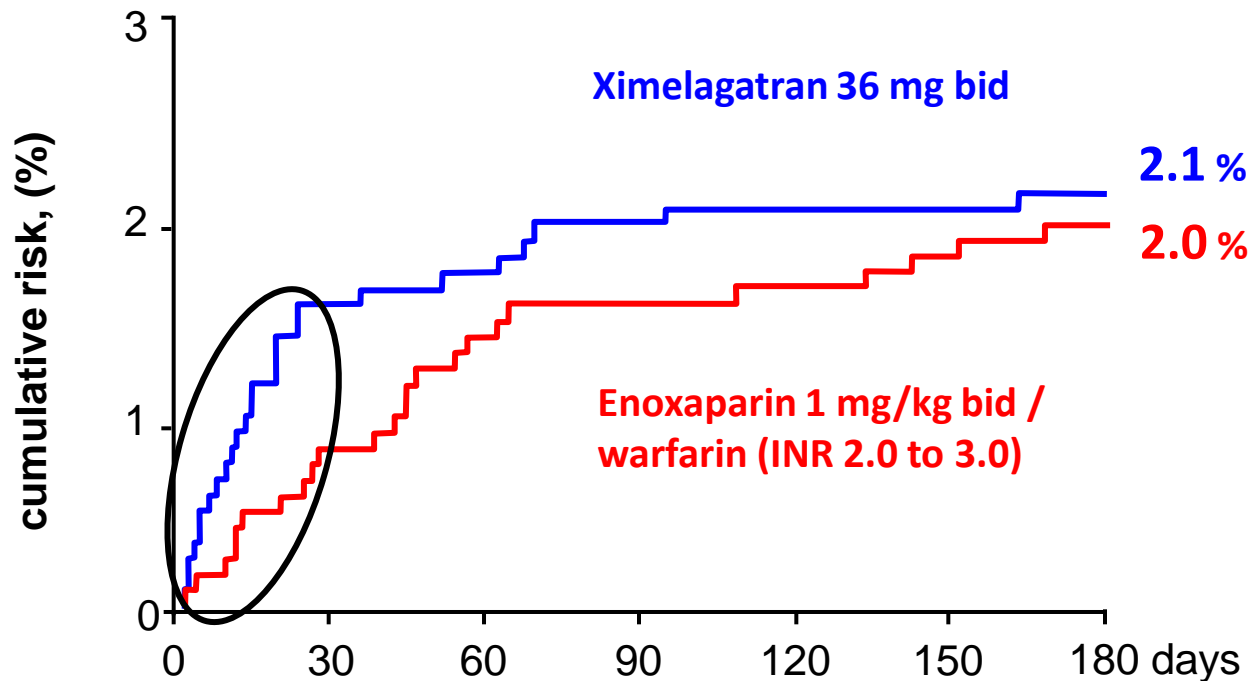
PK variability and optimal **prophylactic** dose regimen



➔ no dose adjustment for prophylactic dose regimen (10 mg od)

# Rivaroxaban and acute treatment of VTE

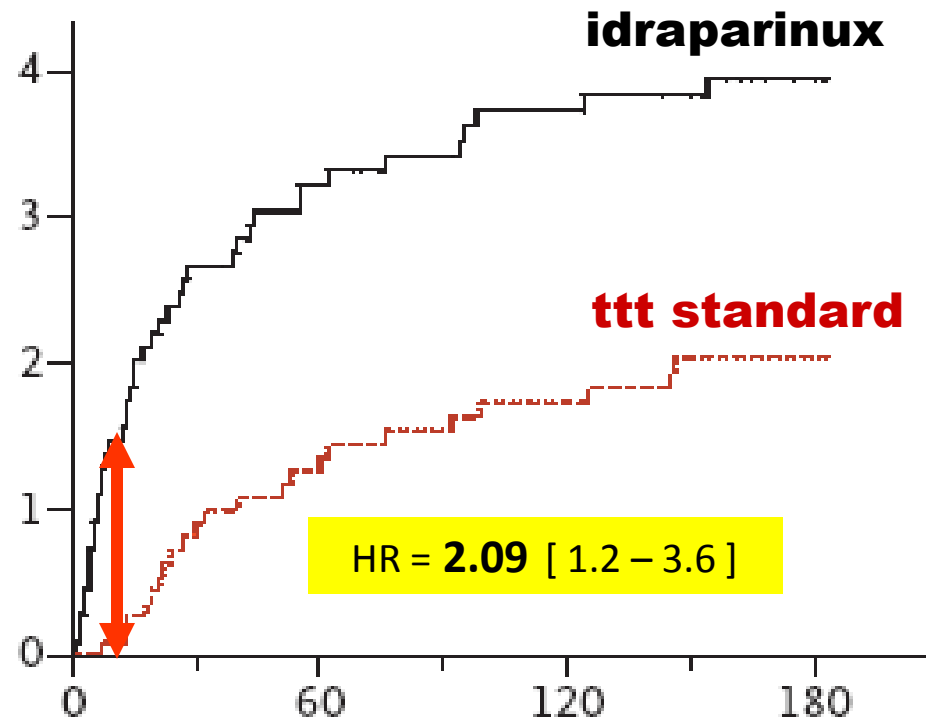
Ximelagatran story : THRIVE II-V study = acute treatment of VTE (n=2 489)



- an orally fixed dose regimen is feasible
- the 1st weeks of treatment = period at risk

# Idraparinux et traitement de la MTEV

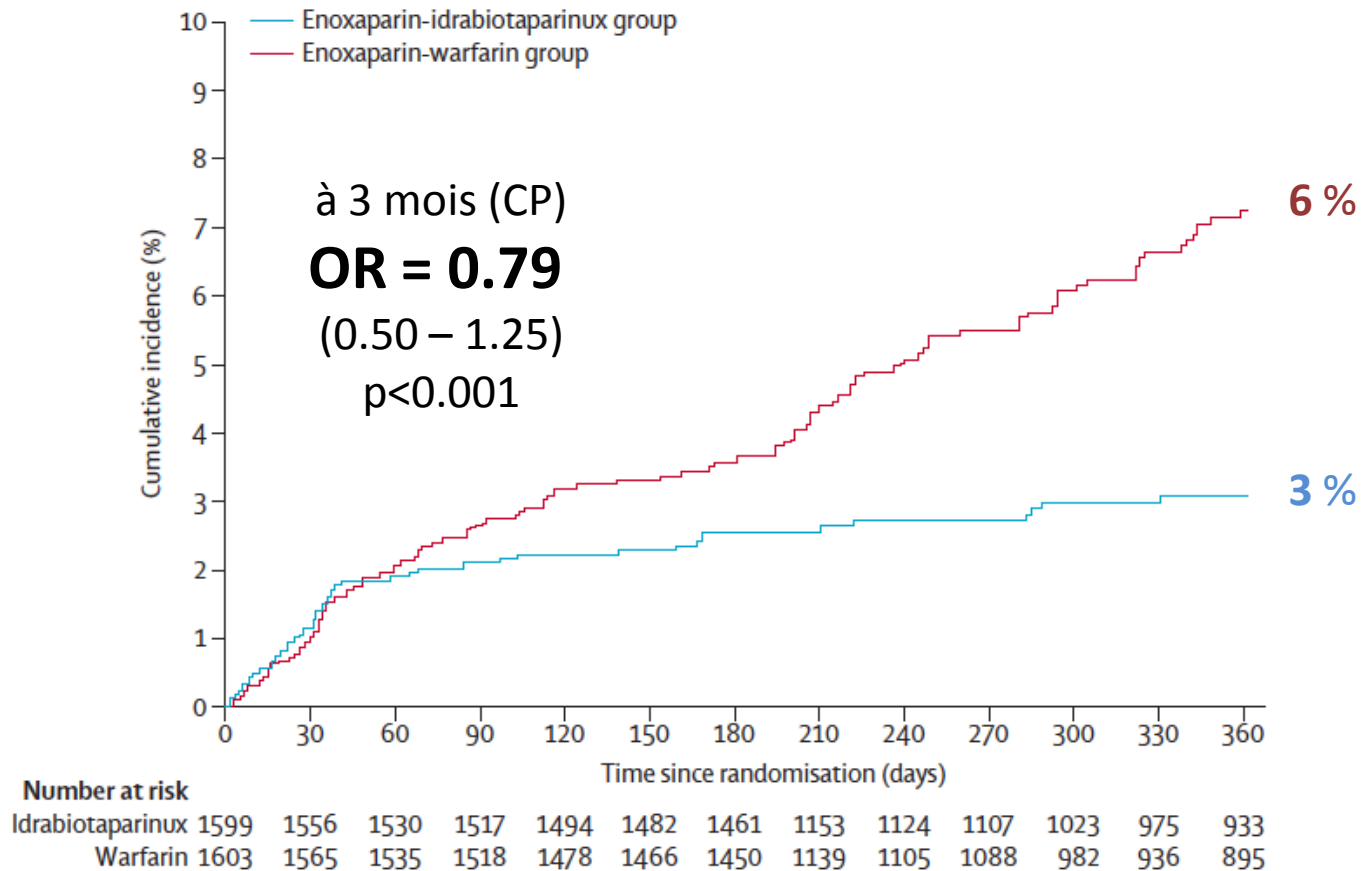
## Van Gogh PE



**Nouvelle étude avec ttt initial standrad  $\geq 5$  jours**

# Etude CASSIOPEA : résultats efficacité

incidence cumulée TVP + EP (fatale ou non)



# Rivaroxaban : traitement des TVP proximales

<b>ODIXa-DVT</b>	10 mg bid n = 100	20 mg bid n = 98	30 mg bid n = 109	40 mg od n = 112	Hep + AVK n = 109
amélioration CUS PLS à <b>J21</b>	<b>53 %</b>	<b>59 %</b>	<b>57 %</b>	<b>44 %</b>	<b>46 %</b>
Hgie totale	<b>5.0 %</b>	<b>9.4 %</b>	<b>10.7 %</b>	<b>11.6 %</b>	<b>6.3 %</b>

Agnelli et al. *Circulation* 2007;116:180-7.

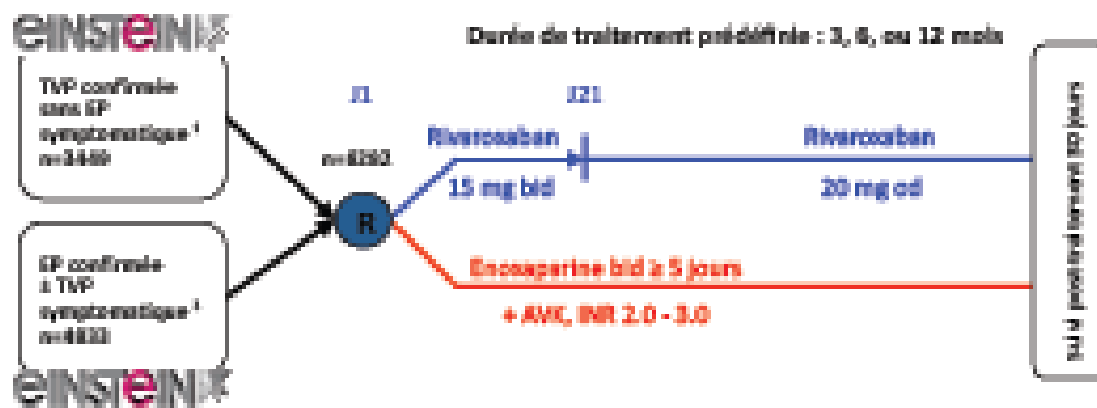
<b>EINSTEIN</b>	20 mg od n = 115	30 mg od n = 112	40 mg od n = 121	Hep. + AVK n = 101
ETE sympto/CUS/PLS à <b>3 mois</b>	<b>6.1 %</b>	<b>5.4 %</b>	<b>6.6 %</b>	<b>9.9 %</b>
Hgie Maj.	<b>0.7 %</b>	<b>1.5 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>1.5 %</b>

Büller et al. *Blood* 2008;112:2242-7.

## Rivaroxaban : EINSTEIN DVT + EINSTEIN PE

Analyse combinée pré-spécifiée de 2 études de méthodologie strictement identique :

→ hypothèse de non-infériorité, randomisée, en ouvert, effectif "event-driven"



- CP efficacité : 1<sup>ère</sup> récurrence de MTEV
- CP sécurité : 1<sup>ère</sup> HgIe Maj ou CRNM

1. EINSTEIN DVT. *N Engl J Med* 2016;365:2489-99

2. EINSTEIN-PE. *N Engl J Med* 2016;366:1287-97

# NACO et Tests de Coagulation

TCA, TP	Dosages Spécifiques	Tests Globaux Test de Génération de Thrombine, ROTEM
TCA ↗ TP ↘ (TQ, INR ↗)	Rivaroxaban: <b>anti-Xa spécifique NACO</b> Apixaban: <b>anti-Xa spécifique NACO</b>  Dabigatran: <b>Temps de thrombine dilué</b> (Hemoclot)  Mesure de la concentration des NACO par HPLC	Intérêt potentiel par rapport à l'évaluation des stratégies de réversion (en cours de validation)

# Boehringer Ingelheim: 260 décès "suspects" liés à l'anticoagulant Pradaxa



From [sante.planet.fr](http://sante.planet.fr) - November 16, 2011 3:59 PM

**LE MÉDICAMENT DANGEREUX DU MOIS**

Formation d'une plaque d'athérome dans une artère.



## Un anticoagulant sans antidote

Avec les nouveaux anticoagulants, les labos ont mis la charrue devant les bœufs, les autorités n'ont pas vu le risque venir, les médecins s'en mordent les doigts et les patients ne sont au courant de rien. Habituellement, pour prévenir la formation de caillots dans les artères chez les personnes souffrant de troubles du rythme cardiaque, on utilise des anticoagulants composés d'antivitamine K (AVK).

ces, mais si délicats à utiliser, ils doivent périodiquement être contrôlés pour éviter la thrombose en cas de surdosage, responsable de complications graves. Les nouveaux anticoagulants étaient donc prescrits à la place des AVK, plus sûrs mais aussi plus dangereux. Surtout, ils n'ont pas encore d'antidote, la situation est donc « alarmante », alerte Cholet ■ JÉRÔME VINCENT



CONTENUS ABONNÉS

LIBRE ACCÈS

QUI EST PRESCRIRE

S'ABONNER

[prescrire.org](#) > [Tous les articles en Une](#) > [Les 100 derniers](#) > Nouveaux anticoagulants : gare aux hémorragies

## Article en Une

Chaque mois, la Rédaction publie des informations en accès libre.

Les 100 derniers : 1 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90

Tous les articles en Une

• [Les 100 derniers](#)

### Nouveaux anticoagulants : gare aux hémorragies

L'absence d'antidote et de test de surveillance du traitement avec dabigatran, rivaroxaban ou apixaban justifient de préférer la warfarine, l'antivitamine K de référence.



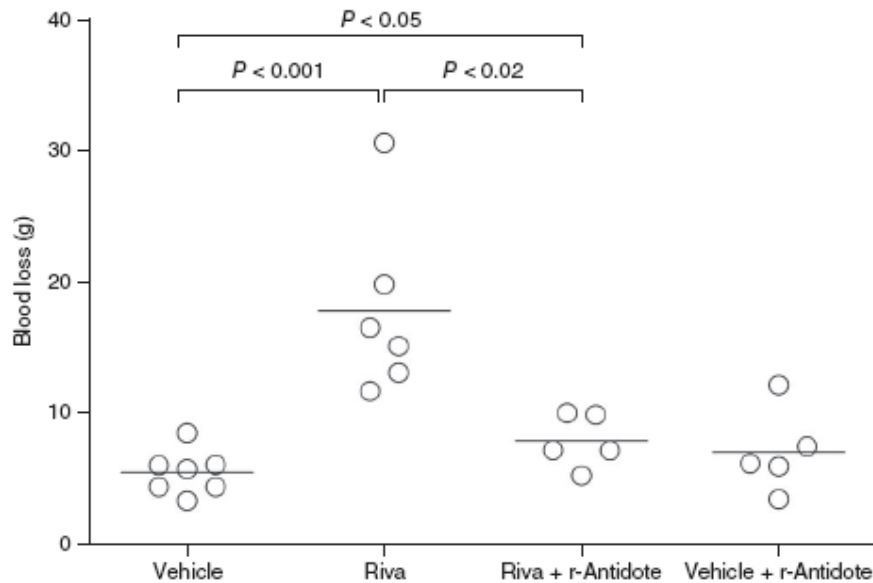
**L'Agence Européenne du Médicament met à jour les données de sécurité et actualise les règles de prescription du dabigatran (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim)**

Le Comité pour les Produits Médicaux à Usage Humain (CHMP) recommande dorénavant **d'évaluer systématiquement la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement**, et de la **réévaluer chaque année chez les patients de plus de 75 ans, ou lorsqu'une dégradation est suspectée, quel que soit l'âge du patient.**

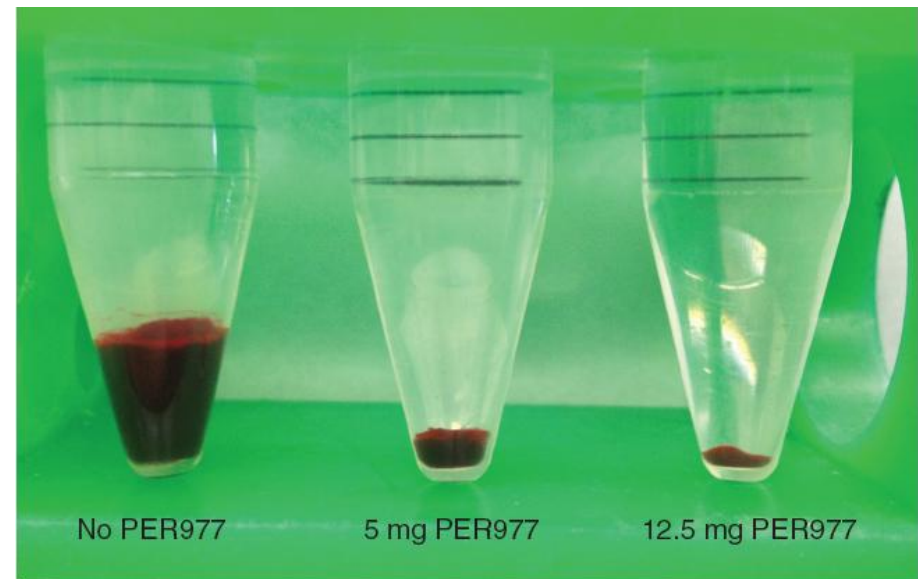
L'insuffisance rénale sévère faisait déjà partie des contre-indications au traitement, qui doit par ailleurs être utilisé prudemment et à faible dose en cas d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés.

# Antidotes edge closer to reversing effects of new blood thinners

A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa



Portola Therapeutics  
PRT064445 specific reversal agent for anti-Xa  
Human phase II study (2013)



Perosphere Inc  
PER 977 reversal agent for anti-Xa, anti-IIa, LMWH  
Human phase I study (2013)

# Points Forts A Retenir en 2013

1- NACO plusieurs avantages pratiques:

- voie orale
- pas de surveillance biologique
- pas d'adaptation de doses
- action rapide

2- Médicament anticoagulant → Risque Hémorragique

- ✓ Pas d'antidote spécifique, mais  $\frac{1}{2}$  vie courte !
- ✓ Moins d'accidents hémorragiques que les AVK (dans les études)
- ✓ Respect des indications et des contre indications
- ✓ Attention aux patients fragiles (Fonction Rénale +++)
- ✓ Il n'y a pas lieu de prescrire de NACO chez des patients bien équilibrés sous AVK

3- Attention aux patients coronariens avec les anti-IIa