

Les AVK et nouveaux anticoagulants oraux : une iatrogénie évitable... si on connaît les particularités pharmacologiques

- Dr Annie-Pierre JONVILLE-BERA (*Chef de service Pharmacologie Clinique – Centre Régional de Pharmacovigilance – Tours*)



Characteristics of an ideal anticoagulant.

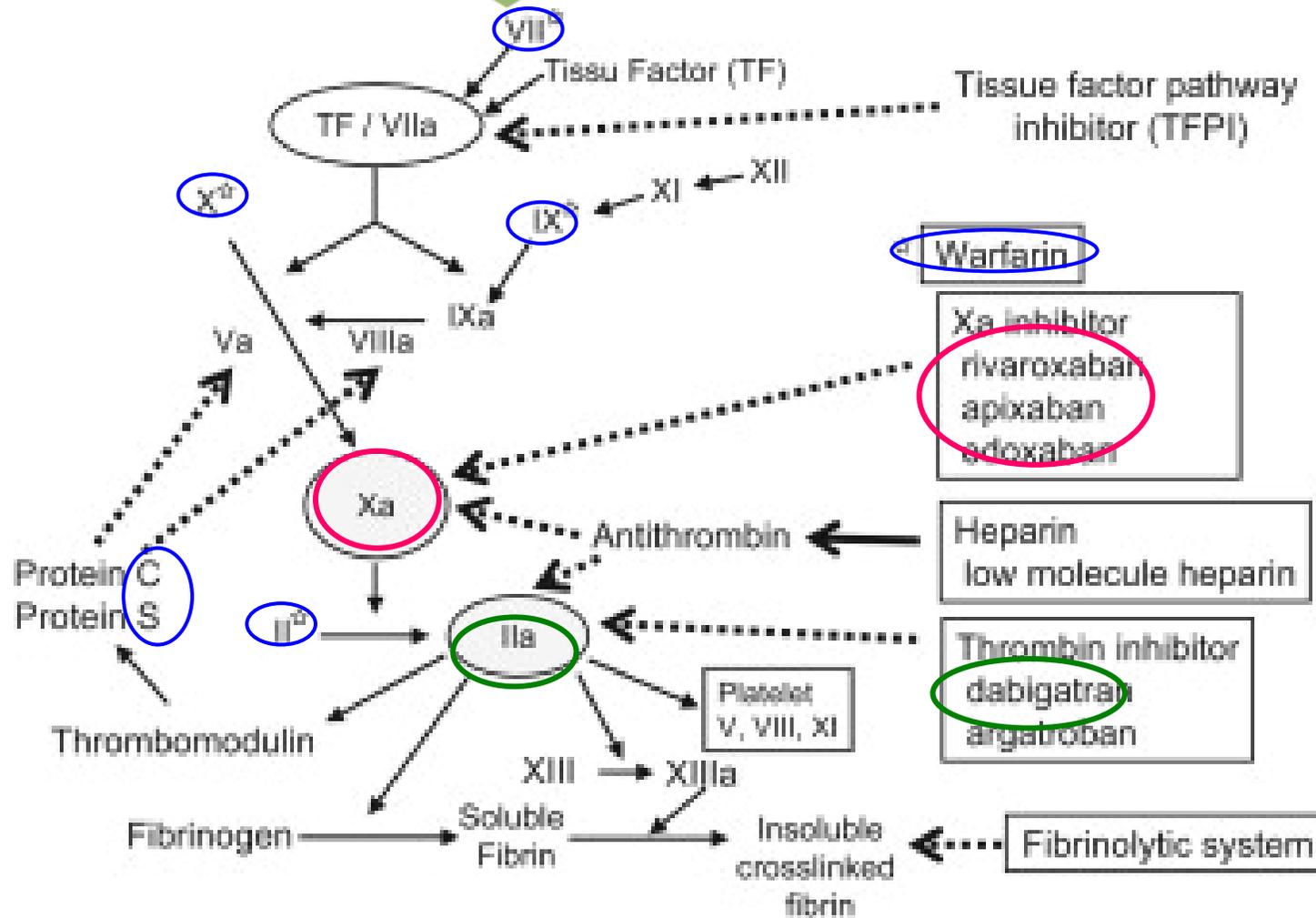
- High efficacy
- Low rate of bleeding
- Rapid onset of action
- Rapid offset of action
- Predictable dose response and pharmacokinetics
- Wide therapeutic window
- Oral administration with fixed dosing
- Minimal food or drug interactions
- No monitoring
- Low cost

The promise of novel direct oral anticoagulants

Ron Hoffman, MD, Head of In-patient Hematology Unit^{a,b,*},
Benjamin Brenner, MD, Director^{a,b}

Best Practice & Research Clinical Haematology 25 (2012) 351–360

Cascade de la coagulation



Profil pharmacocinétique des AVK

	Acénocoumarol Sintrom*	Warfarine Coumadine*	Fluindulone Préviscan*
Mécanisme	Inhibition de la carboxylation des facteurs II, VII, IX X, prot C et S		
T1/2 élimination	8h	36-42h	31 h
Fixation protéique	97%	97%	95%
Métabolisme	hépatique		
Élimination	urinaire faible	en partie urinaire	
Contre Indications	Ins. Hép sévère ; AAS > 1g ; miconazole ; AINS pyrazolés ; millepertuis		
Interactions	<p>pharmacocinétiques</p> <p>↑ AVK : Inhibiteurs enz, ATB, allopurinol, amlodérone, statines, colchicine, tramadol, IRS,...</p> <p>↓ AVK : Inducteurs enz, apréptant, azathioprine, bosentan,...</p> <p>pharmacodynamiques : AINS, HNF, HBPM, IRS</p>		



Risque hémorragique des AVK

- **Hémorragies dues aux AVK dans TVP**
- **Incidence annuelle : 7 - 17%**
 - dont hémorragies fatales : 0.2 - 0.7% (77% par HIC)
 - majeures : 1 - 3% (*hosp, transf, HIC, oph, articulaire...*)
 - mineures : 6 - 14 %
- **Quels sont les facteurs de risque ? (Pinède EJIM 2001)**
 1. observance : erreurs de prise
 2. interactions : **médicaments** / aliments
 3. valeur INR : incidence hémorragie si **INR**
 - 2 = 4%
 - 2.5 - 4.5 = 22%
 - si INR > 4 : ↑↑
 4. variabilité de l'effet dans le temps : choisir T1/2 longue
 5. durée de traitement : hémorragies + fréquentes en début de tt et ↓ après 3 mois
 6. **âge** > 75 ans mais controversé sauf pour HIC
 7. **pathologies associées** : K, chir récente, HTA sévère,...
 8. sensibilité du patient : VKORC1 génétiquement déterminée
warfarine : mutation CYP 2C9 (dosage selon génotype)

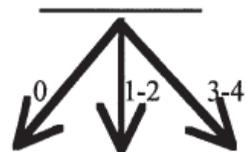
Peut on prédire le risque hémorragique ?

The Outpatient Bleeding Risk Index

What risk factors are present?
(check all that apply)

- Age ≥ 65 years
- History of stroke
- History of GIB
- Recent MI, Hct $< 30\%$
Cr > 1.5 mg/dl, or
Diabetes Mellitus

Sum the risk factors:



Classify your patient:

	Low Risk	Intermed Risk	High Risk
Estimated Risk for Major Bleeding*			
- in 3 Months	2%	5%	23%
- in 12 Months	3%	12%	48%

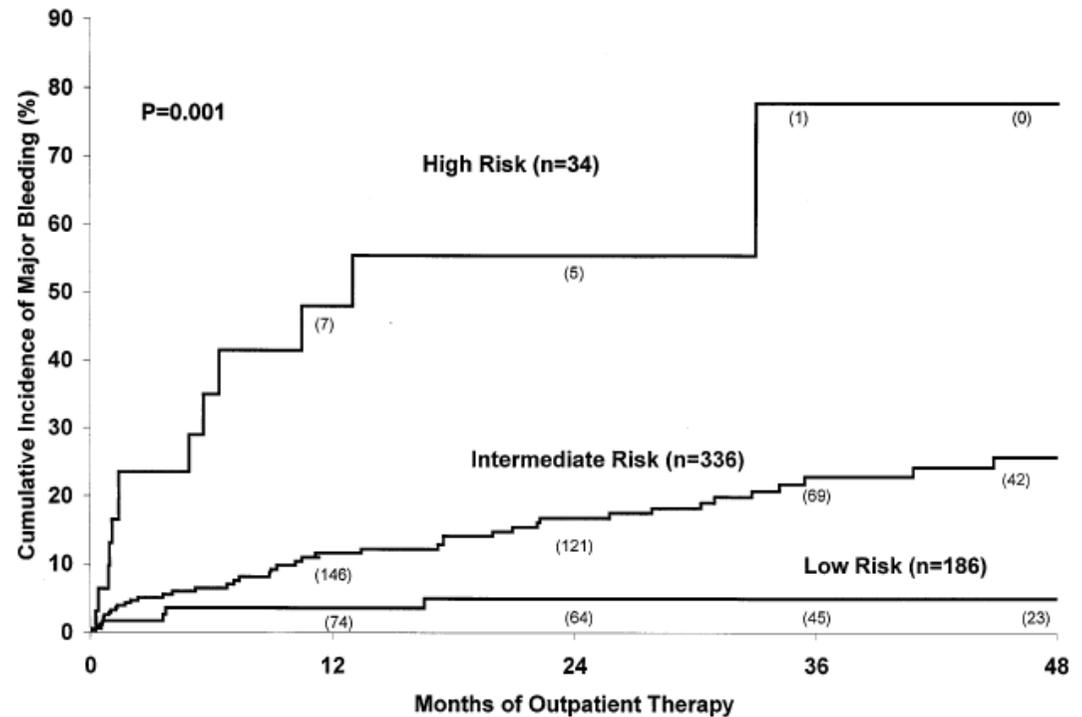


Figure 2. Cumulative risk of major bleeding during outpatient warfarin therapy in the derivation cohort (n = 556) and the validation cohort (n = 264). Numbers in parentheses are the numbers of patients without bleeding who were still treated warfarin at that time.

Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. Beyth (Am J Med 1998)

Les autres EI (moins connus) des AVK

- **Les EI communs aux AVK :**

- Nécrose (peau, muscle, uterus,...) si déficit prot C (anti T III, S ou SAP)
- Éruptions allergiques, diarrhées
- Vascularites, atteintes hépatique, arthralgies, alopecie (rares)



- **Les EI spécifiques à la fluindione (Préviscan®) :**

= **manifestations immuno-allergiques** au cours du 1^{er} mois de tt

- fièvre, hyperéosinophilie
- agranulocytose, pancytopenie, thrombopénie
- néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (1 série récente de 24 cas) avec IR
- hépatite
- pneumopathie interstitielle
- DRESS syndrome (1 série récente de 36 cas)

Pharmacocinétique des NOAC

	dabigatran Pradaxa®	rivaroxaban Xarelto®	apixaban Eliquis®
Activité inhibitrice directe	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	7% prodrogue	90%	66%
T_{1/2}	7-17h	5-13h	8-15h
Métabolisme hépatique	UGT - Prodrogue	Oui - CYP 3A4, 2J2	Oui - CYP 3A4
Substrat transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp
Excrétion rénale active	>85% IR légère AUC x 1.5 IR modérée AUC x 3.2 IR sévère AUC x 6.3	33%	30%
Variabilité			
-âge > 65 ans	AUC X 2	AUC x 1.5	AUC x 1.3
- Sexe	femmes : AUC x 1.35	femmes = hommes	femmes: AUC x1.2
- Poids	< 50 kg		
Contre indications	Maladie hépatique DFG <30 ml/min	Maladie hépatique	Maladie hépatique
Associations contre indiquées	Kétoconazole/itraconazole ciclosporine/tacrolimus	-	-

Interactions des NOAC

- **Communes :**
 - ➔ **pharmacodynamiques** = médicaments qui modifient la coagulation
AAS, antiagrégants, héparines, AINS, IRS
 - ➔ **inducteurs puissants** : anti-épileptiques anciens, rifampicine
 - ➔ **inhibiteurs puissants 3A4** : azolés, inh protéases, certains macrolides
- **Dabigatran : inhibiteurs / substrats de la PgP**
amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil, ciclosporine, tacrolimus

The screenshot shows the Drugs.com website interface. At the top, there is a logo for 'Drug Information Online Drugs.com' and a search bar with the text 'enter a search term'. Below the logo, there is a navigation bar with links for 'Home', 'Drugs A-Z', 'Pill Identifier', 'Interactions Checker', 'News', and 'Health Profes'. The main content area displays the title 'Dabigatran Drug Interactions' and a sub-section 'Drug Interactions (305)'. Below this, a summary states: 'A total of 305 drugs (1345 brand and generic names) are known to interact with dabigatran.' A list of interaction types is provided: 48 major drug interactions, 248 moderate drug interactions, and 9 minor drug interactions.

Etudes dans la FA

3 études de non infériorité versus warfarine

	Dabigatran (150 mg) RE-LY	Rivaroxaban Rocket-AF	Apixaban Aristotle
Nombre d'inclus	18 113	14 264	18 201
Age moyen (ans)	71	73	70
AVC + embolies systémiques	0.66 (0.53-0.82) 	0.88 (0.75-1.03)	0.79 (0.66-0.95) 
Infarctus	1.38 (1.00-1.91)	0.81 (0.61-1.06)	0.88 (0.66-1.17)
EP	1.61 (0.76-3.42)	-	0.78 (0.29-2.10)
Hémorragies Intracérébrales	0.40 (< 0.60)	0.67 (0.47-0.93)	0.42 (0.30-0.58)
Hémorragies Digestives	1.50 (1.19-1.89)	1.46 (>1.00)	0.89 (0.70-1.15)
Hem digestives et > 75 ans	1.80 (1.3-2.4)		
Bénéfice clinique = bénéfice + risque	0.91 (0.82-1.00) 	?	0.85 (0.78-0.92)



Le risque hémorragique des NOAC est globalement similaire à celui des AVK

- **Dans essais cliniques :**

Incidence des saignements # dabigatran, rivaroxaban et warfarine
mais < avec apixaban

- **Avec dabigatran et rivaroxaban :**



- risque d'hémorragies digestive > warfarine,
- risque d'hémorragies intracrâniennes < warfarine.

Pas d'étude comparative avec la fluindione ou l'acénocoumarol !





Bilan des complications hémorragiques

- **Bilan dabigatran :**

FDA 2011 : 2367 hémorragies graves dont 542 DC

Nouvelle Zélande 2011 : 124 hémorragies / 10 000 patients

Australie 2011 : 70 hémorragies (48 digestives et 6 cérébrales)

France 2010 : 50 hémorragies dont 6 DC

- **Circonstances (Harper NEJM 2012)**



- altération Fonction rénale même minime (32/44)

- âge > 80 ans (2/3)

- poids < 60 kg (1/2)

- ouverture de la gélule : AUC +75%



Les patients inclus dans les essais sont différents de ceux qui seront traités !

Characteristic	Dabigatran, 150 mg BID	Warfarin
Age, y	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight, kg	82.5±19.4	82.7±19.7
Male sex, No./total No. (%)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)

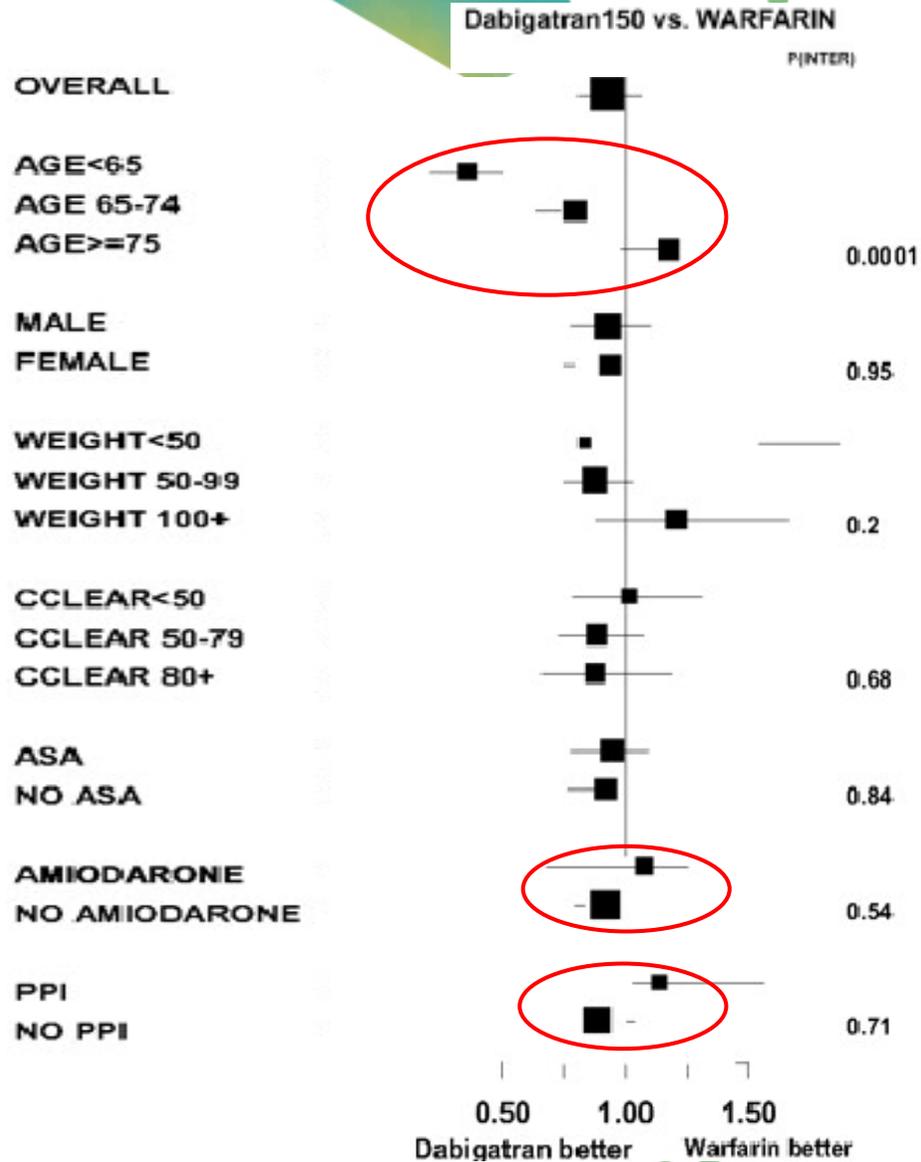
Caractéristiques des patients inclus dans Re-LY

An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial
Eikelboom. Circulation 2011





Risk of major bleeding with dabigatran 150 mg versus warfarin in key subgroups according to baseline characteristics.

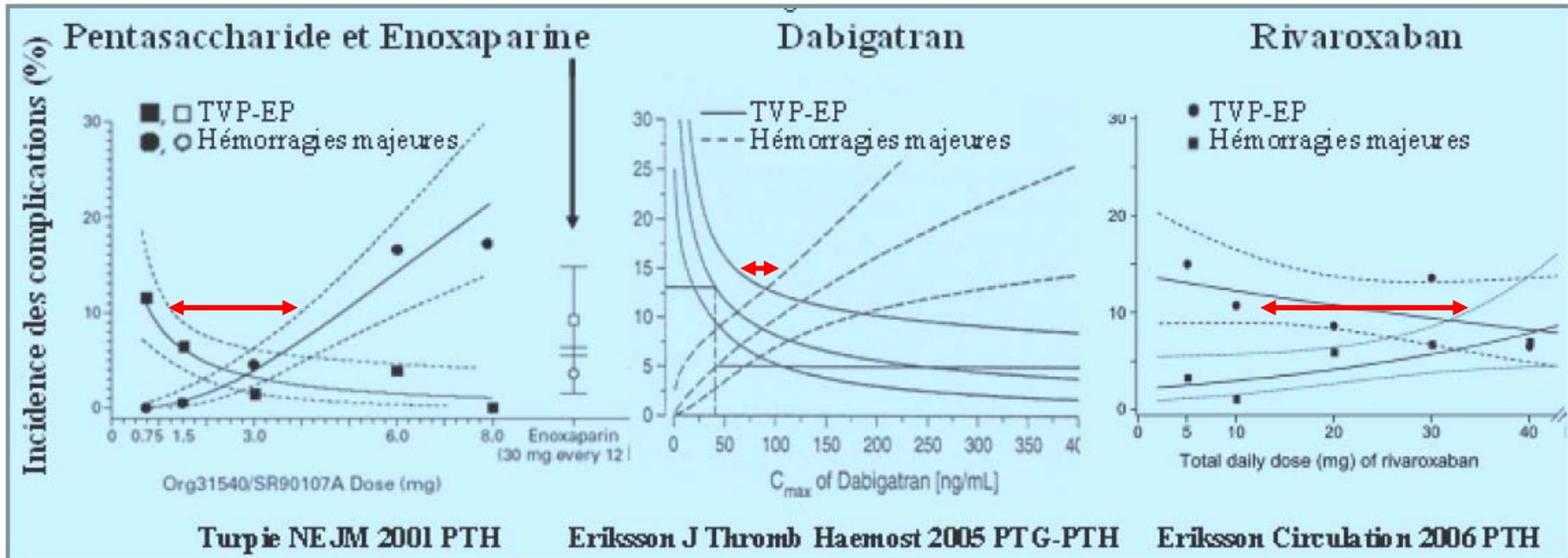


elboom. Circulation 2011





La marge thérapeutique diffère



Overall effect of NOAC versus warfarin

in primary prevention subgroup
(no previous stroke)

in secondary prevention
(previous stroke)

Outcome	Any NOAC (dabigatran 150 mg twice daily, apixaban, rivaroxaban*) v warfarin		Any NOAC (dabigatran 150 mg twice daily, apixaban, rivaroxaban*) v warfarin	
	Weighted average effect—hazard ratio (95% CI)	P value	Weighted average effect—hazard ratio (95% CI)	P value
Stroke or systemic embolism	0.74 (0.63 to 0.85)	<0.001	0.86 (0.73 to 1.00)	0.047
Stroke	0.73 (0.63 to 0.85)	<0.001	0.86 (0.74 to 1.01)	0.070
Ischaemic or uncertain type of stroke	0.84 (0.71 to 1.00)	0.043	0.98 (0.82 to 1.17)	0.825
Haemorrhagic stroke	0.46 (0.33 to 0.66)	<0.001	0.51 (0.35 to 0.75)	0.001
Disabling or fatal stroke	0.60 (0.48 to 0.75)	<0.001	0.87 (0.70 to 1.07)	0.174
Death from any cause	0.88 (0.81 to 0.96)	0.003	0.94 (0.84 to 1.07)	0.350
Death from vascular causes	0.85 (0.77 to 0.95)	0.003	0.98 (0.84 to 1.14)	0.793
Myocardial infarction	0.95 (0.79 to 1.15)	0.625	1.06 (0.80 to 1.40)	0.682
ISTH major bleeding	0.86 (0.78 to 0.95)	0.003	0.91 (0.79 to 1.06)	0.221
Intracranial bleeding	0.47 (0.36 to 0.60)	<0.001	0.53 (0.39 to 0.73)	<0.001
Gastrointestinal bleeding	1.17 (0.97 to 1.41)	0.094	1.34 (0.94 to 1.90)	0.106
Other location bleeding	0.88 (0.78 to 0.99)	0.031	1.05 (0.84 to 1.31)	0.675

Bénéfice NOAC > warfarine mais dans population de l'essais
avec risque HIC plus faible mais risque H Digestive plus élevé

BMJ

5 November 2012



Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir

Le changement de traitement d'un patient sous AVK est-il justifié ?

- ▶ **Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement par AVK en cas de :**
 - INR³ stable sous AVK
 - dyspepsie, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent⁴
 - insuffisance rénale sévère
 - patient coronarien⁵
- ▶ **Un relais par nouvel anticoagulant oral peut être envisagé en cas de :**
 - difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. Il est à noter que, contrairement aux AVK, l'absence de test biologique de routine avec ces nouveaux anticoagulants ne permet pas de contrôler l'observance au traitement.

⁴ Effets indésirables plus fréquents dans les études cliniques avec dabigatran et rivaroxaban par rapport à l'AVK.

⁵ Dans l'étude RE-LY, l'incidence annuelle des infarctus du myocarde est plus élevée avec le dabigatran qu'avec la warfarine (Connolly SJ et al : *The RE-LY steering committee and investigators. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51* – Uchino K et al : *Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012*).

 **Attention aux risques d'erreur médicamenteuse :**

- Les indications diffèrent selon l'anticoagulant et son dosage
- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication

Facteurs de risques d'hémorragie avec dabigatran

Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Veuillez également vous référer aux contre-indications de la rubrique 4.3.

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age \geq 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) • Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (certains inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiqués, voir rubriques 4.3 et 4.5) <p><u>Mineur</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faible poids (< 50 kg)
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINS • Clopidogrel • IRS ou IRSNA • Autres traitements susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation • Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes • Biopsie récente, traumatisme majeur • Endocardite bactérienne • Oesophagite, gastrite ou reflux gastro-oesophagien

Conclusion

- **NOAC versus warfarine** : bénéfice clinique non inférieur

Si - Respect strict les indications

- Limitation aux patients sans FDR hémorragique
- Information des patients ++ (cf info ANSM)
- Suivi des patients ++

car l'absence de contrôle biologique n'exonère pas d'un suivi régulier !

- Suivi particulier du dabigatran ++++

+++ > 75 ans, ou altération f rénale, ou < 50 kg, ou interaction, ou risque hémorragique

- évaluer régulièrement la fonction rénale (> 1/an)
 - + si FDR : deshydratation, hypovolémie, AINS, ...
 - + si patients fragilisés (grand âge, comorbités,...)
- survenue de troubles digestifs
- niveau d'anti-coagulation (thrombose, hémorragie, surdosage,...)