



LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX AUX TROIS TEMPS DE LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

Pierre-Marie Roy

Professeur de Thérapeutique & Médecine d'Urgence

L'UNAM Université d'Angers

Département de Médecine d'Urgence

CHU Angers

JIFA 2014

Symposium Boehringer Ingelheim

Actualités thérapeutiques en thrombose veineuse et artérielle

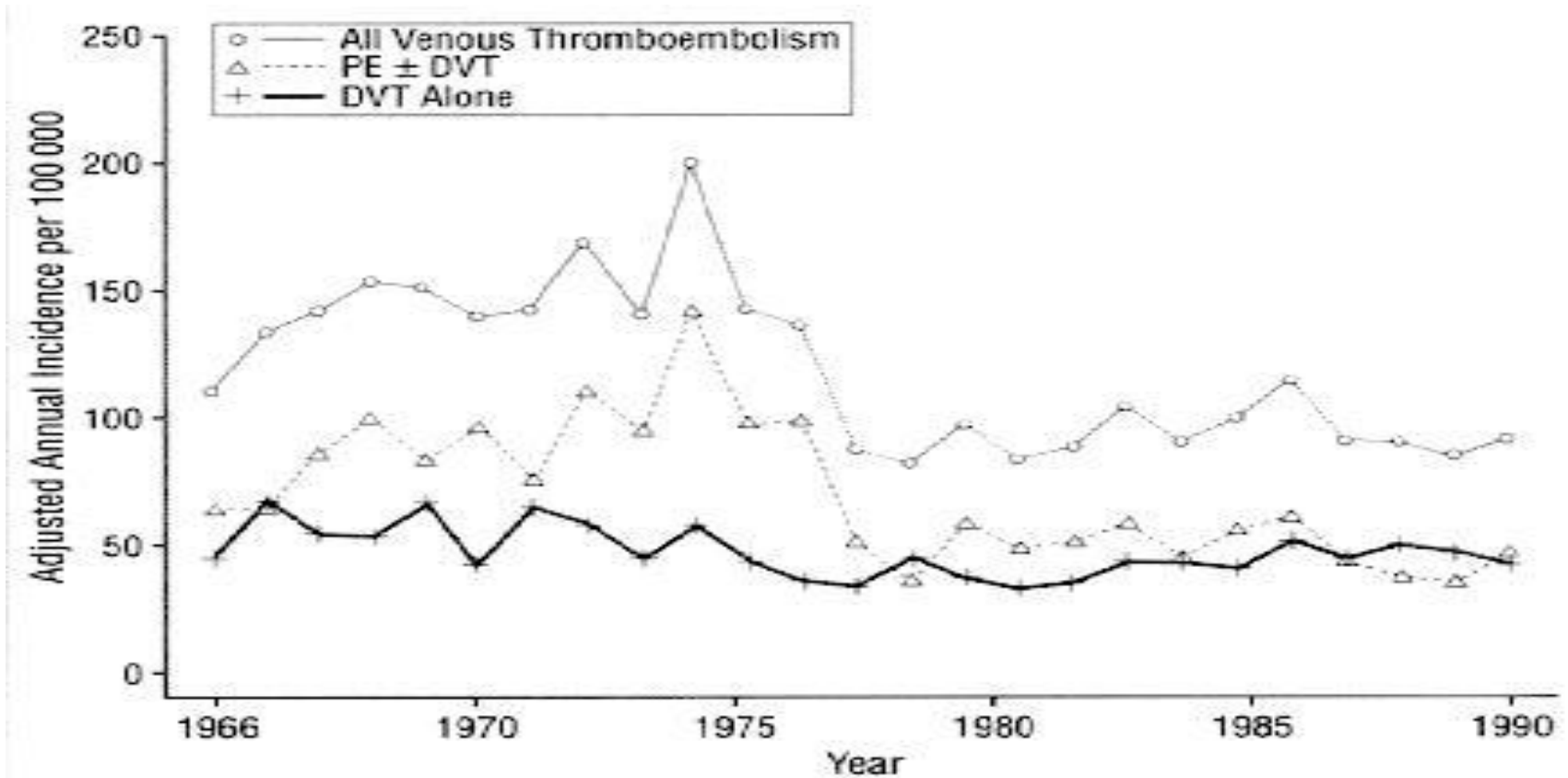
Déclaration des liens d'intérêt (loi du 4 mars 2002)

Maladie thromboembolique veineuse

non.....

1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié	
2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique	➤ Sanofi-Aventis, Lilly, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Bayer Shering Pharma
3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	➤ Bayer Shering Pharma, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, LFB biomédicaments, Lilly, Sanofi-Aventis
4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	➤ Bayer Shering Pharma, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, LFB biomédicaments, Lilly, Sanofi-Aventis
5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	➤ Sanofi-Aventis, Bayer Shering Pharma, GlaxoSmithKline,
6 – Co-Investigateur d'une étude clinique	➤ GlaxoSmithKline, Bayer Shering Pharma, Boehringer-Ingelheim, LFB biomédicaments, Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo

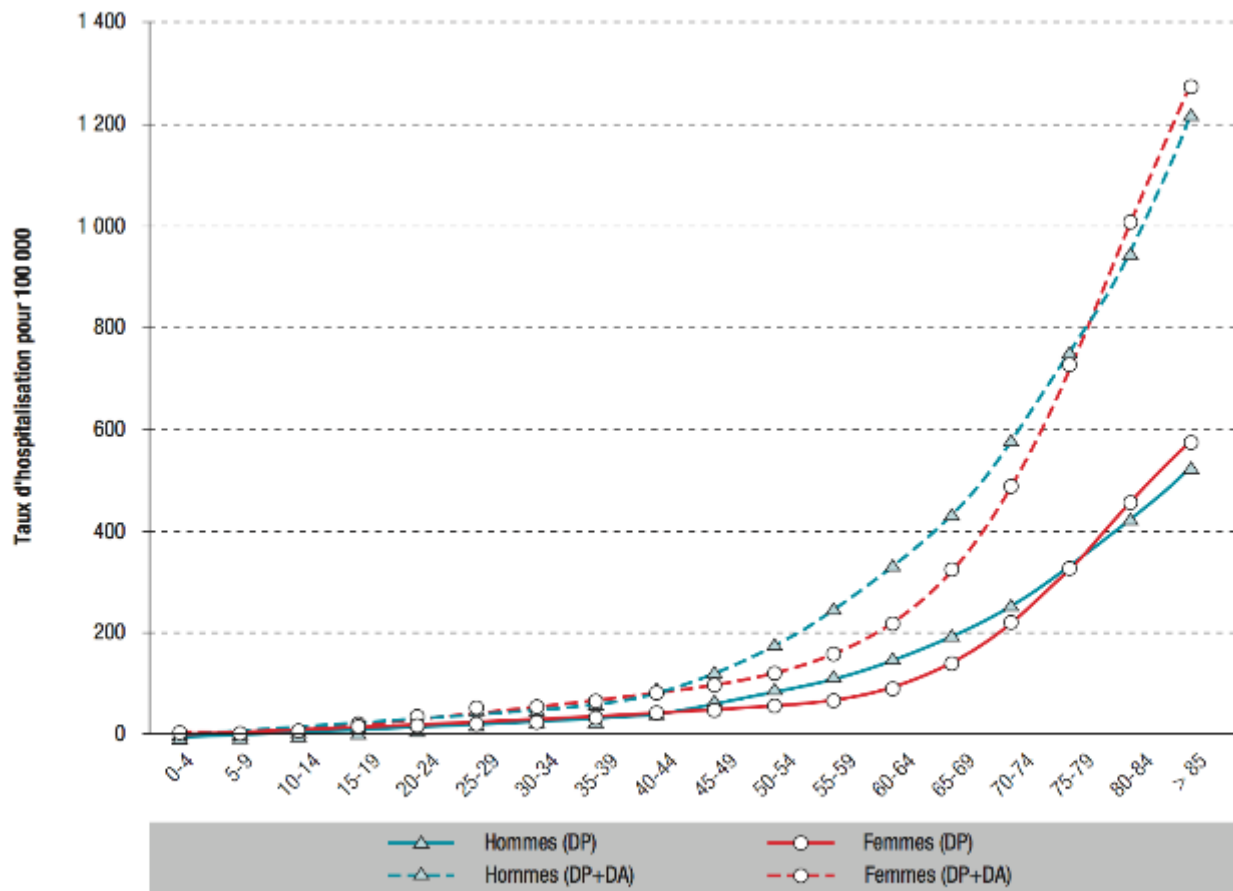
La MTEV avant les NACO



Incidence annuelle ajustée sur l'âge et le sexe 1966-1990
Olmsted County, Minnesota, USA

Hospitalisation pour MTEV en France

Taux d'hospitalisation avec une maladie veineuse thromboembolique (MTEV) en fonction de l'âge et du sexe, France, 2010



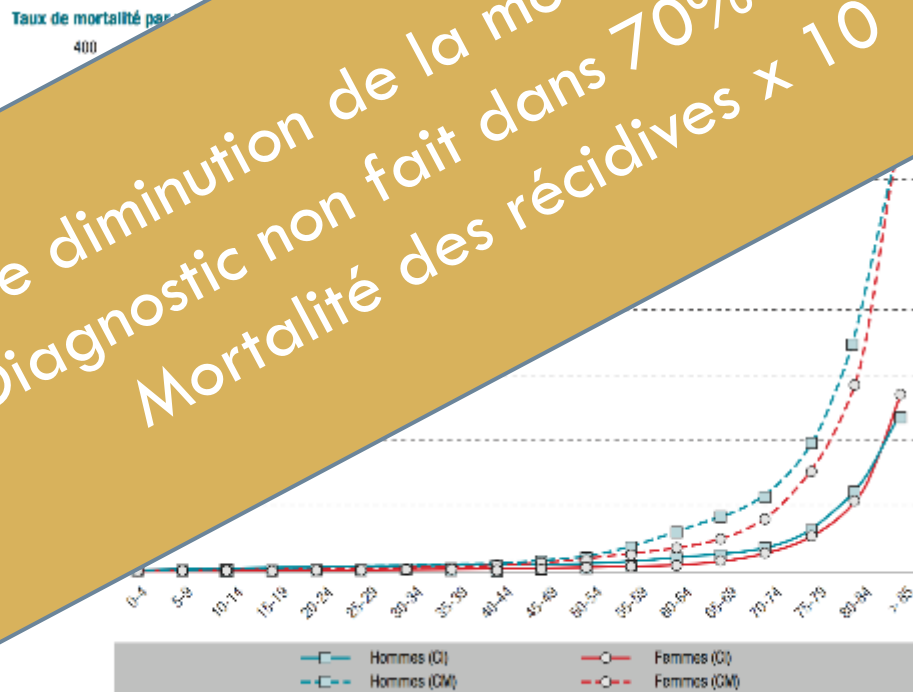
DP : diagnostic principal ; DA : diagnostic associé.

Source : PMSI, base nationale 2010 (ATIH). Champ : France entière, tous âges.

Une pathologie grave

Létalité hospitalière (%)	DP		
	Hommes	Femmes	Total
TV	1,6	1,1	
EP	5,2	5,6	
MVTE	3,8		

Pas de diminution de la mortalité (autopsie)
 Diagnostic non fait dans 70% des cas
 Mortalité des récidives x 10



CI : cause initiale ; CM : causes multiples.

Source : Base des causes médicales de décès 2010 (Inserm-DépIdc). Champ : France entière, tous âges.

Morpurgo et al. *Int J Cardiol* 1998 ; 65 : S79-82

Stein et al. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 1197-9

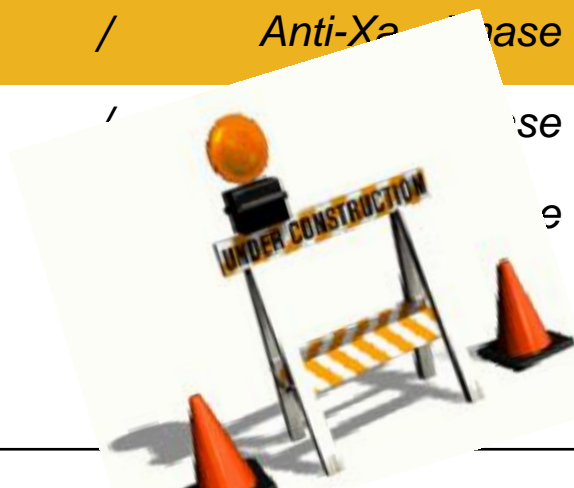
Olié V . *Bull Epidémiol Hebd.* 2013;(33-34):

Faire mieux ?







- Prévention primaire
 - Chirurgie orthopédique vs. HBPM
 - Milieu médical vs. HBPM ou vs. (0)
- Traitement
 - Traitement initial vs. HBPM
 - Traitement suite vs. AVK
- Prévention secondaire
 - Traitement vs. AVK vs. ASA ou vs. (0)

Les « nouveaux » anticoagulants = AOD







Ximélagatran	Exanta®	Anti-IIa	Retired	AstraZeneca
Dabigatran etexilate	Pradaxa®	Anti-IIa	Approved VTEp	Boehringer Ingelheim
<i>Sofigatran</i>	/	<i>Anti-IIa</i>	<i>Phase II OAC</i>	<i>AstraZeneca</i>
<i>AZD-0837</i>	/	<i>Anti-IIa</i>	<i>Phase II DVT</i>	<i>AstraZeneca</i>
Rivaroxaban	Xarelto®	Anti-Xa	Approved VTEp	Bayer Schering Pharma
Apixaban	Eliquis®	Anti-Xa	Approved VTEp	Bristol-Myers Squibb & Pfizer
Edoxaban	/	Anti-Xa	<i>Phase III OAC</i>	<i>Daiichi-Sankio</i>
<i>Betrixaban</i>	/	<i>Anti-Xa</i>	<i>Phase III OAC</i>	<i>Portola Pharmaceuticals</i>
<i>Erixaban</i>	/		<i>Phase II VTE</i>	<i>Pfizer</i>
<i>YM150</i>			<i>Phase II OAC</i>	<i>Astellas</i>
<i>LYS 17717</i>			<i>Phase II VTE</i>	<i>Eli Lilly</i>
<i>TAK-442</i>			<i>Phase II VTE</i>	<i>Tkeda Pharmaceutical</i>



Les AOD et MTEV

Prévention en chirurgie orthopédique vs Enoxaparine 40 mg			AMM
Dabigatran e.	110 mg à 1-4h	220mg x 1	
Rivaroxaban	10 mg à 6-8h	10mg X 1	
Apixaban	2.5mg à 12-24h	2.5mg x 1	
Prévention médicale étendue vs. Enoxaparine 40 mg pdt 5 à 14j			
Apixaban	2.5 mg x2 – 14 j	Id. => 30 j	
Rivaroxaban	10 mg x 1 – 14j	Id. => 35 j	
Traitement MTEV vs warfarine (+/_ HBPM - héparine ou fondaparinux)			
Dabigatran e.	Hep ou Fx 5 à 15j	150 mg x 2	
Rivaroxaban	15 mg x 2 - 21j	20 mg x 1	
Apixaban	10 mg x 2 - 7j	5 mg x 2	
Edoxaban	Hep or Fx > 5j	60 mg x 1	
Prévention secondaire vs. Placebo ou observation			
Dabigatran e.	150 mg x 2 – 6 à 12 m	150 mg x 2	
Rivaroxaban	20 mg x 1 – 6 à 12 m	20 mg x 1	8
Apixaban	5 mg x 2 – 6 à 12 m	5 mg x 2	

Les AOD et MTEV

Prévention en chirurgie orthopédique vs Enoxaparine 40 mg			AMM
Dabigatran e.	110 mg à 1-4h	220mg x 1	
Rivaroxaban	10 mg à 6-8h	10mg X 1	
Apixaban	2.5mg à 12-24h	2.5mg x 1	
Prévention médicale étendue vs. Enoxaparine 40 mg			
Apixaban	2.5 mg x2 – 15		
Rivaroxaban	10 mg		
Traitement MTEV vs warfarine (INR max)			
Dabigatran e.		150 mg x 2	
Rivaroxaban		20 mg x 1	
Apixaban		5 mg x 2	
Edoxa		60 mg x 1	
Prévention vs placebo ou observation			
Dabigatran	150 mg x 2 – 6 à 12 m	150 mg x 2	
Rivaroxaban	20 mg x 1 – 6 à 12 m	20 mg x 1	9
Apixaban	5 mg x 2 – 6 à 12 m	5 mg x 2	

Pas d'analyse des résultats individuels
META-ANALYSES

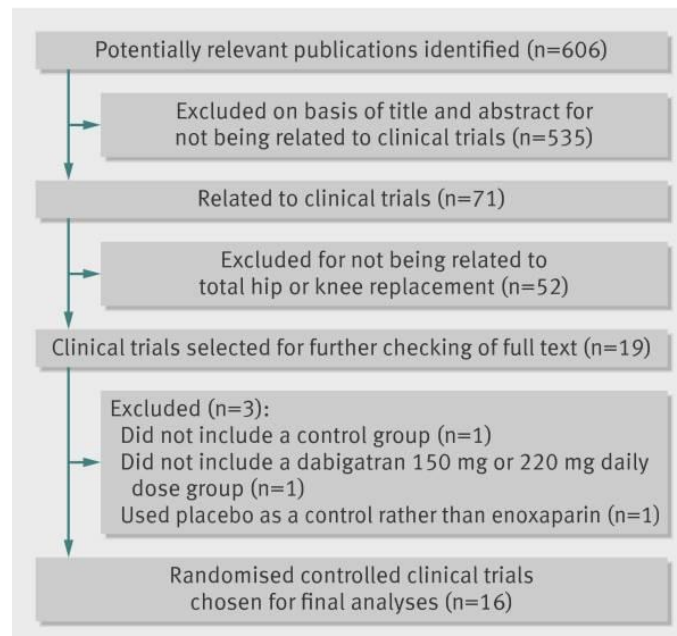
Evaluation des AOD

- Prévention primaire
 - Chirurgie orthopédique : [Gomez-Outes. BMJ. 2012](#)
 - Milieu médical (prolongée) : [Sharma. JTH. 2012](#)
- Traitement
 - Episode aigu : [Fox. BMJ. 2012](#)
- Prévention secondaire
 - Traitement prolongé : [Castellucci. BMJ. 2013](#)

Prévention en chirurgie orthopédique

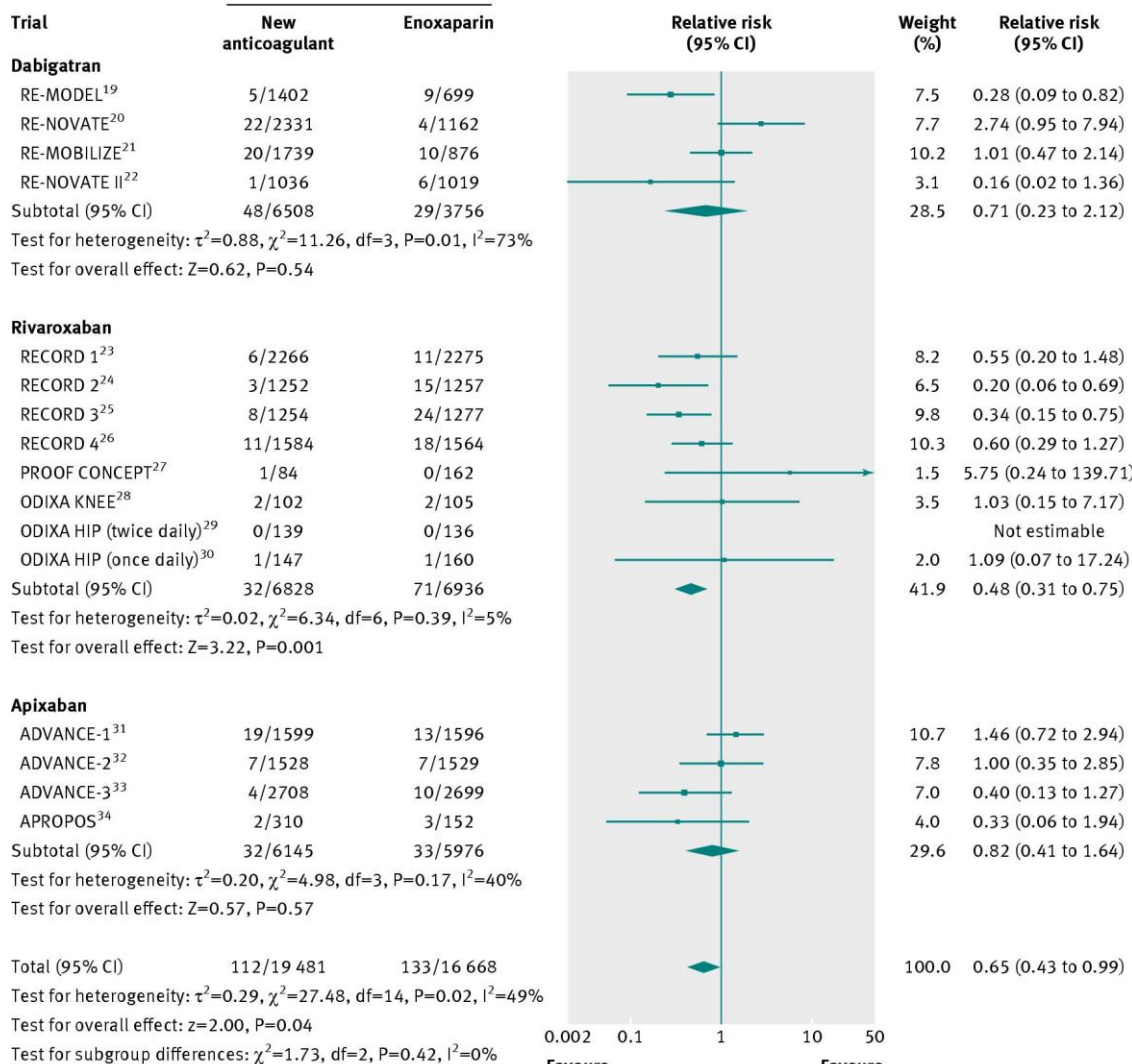
Prévention en chirurgie orthopédique vs Enoxaparine 40 mg

Dabigatran e.	110 mg à 1-4h	220mg x 1
Rivaroxaban	10 mg à 6-8h	10mg X 1
Apixaban	2.5mg à 12-24h	2.5mg x 1



Prévention ortho : efficacité

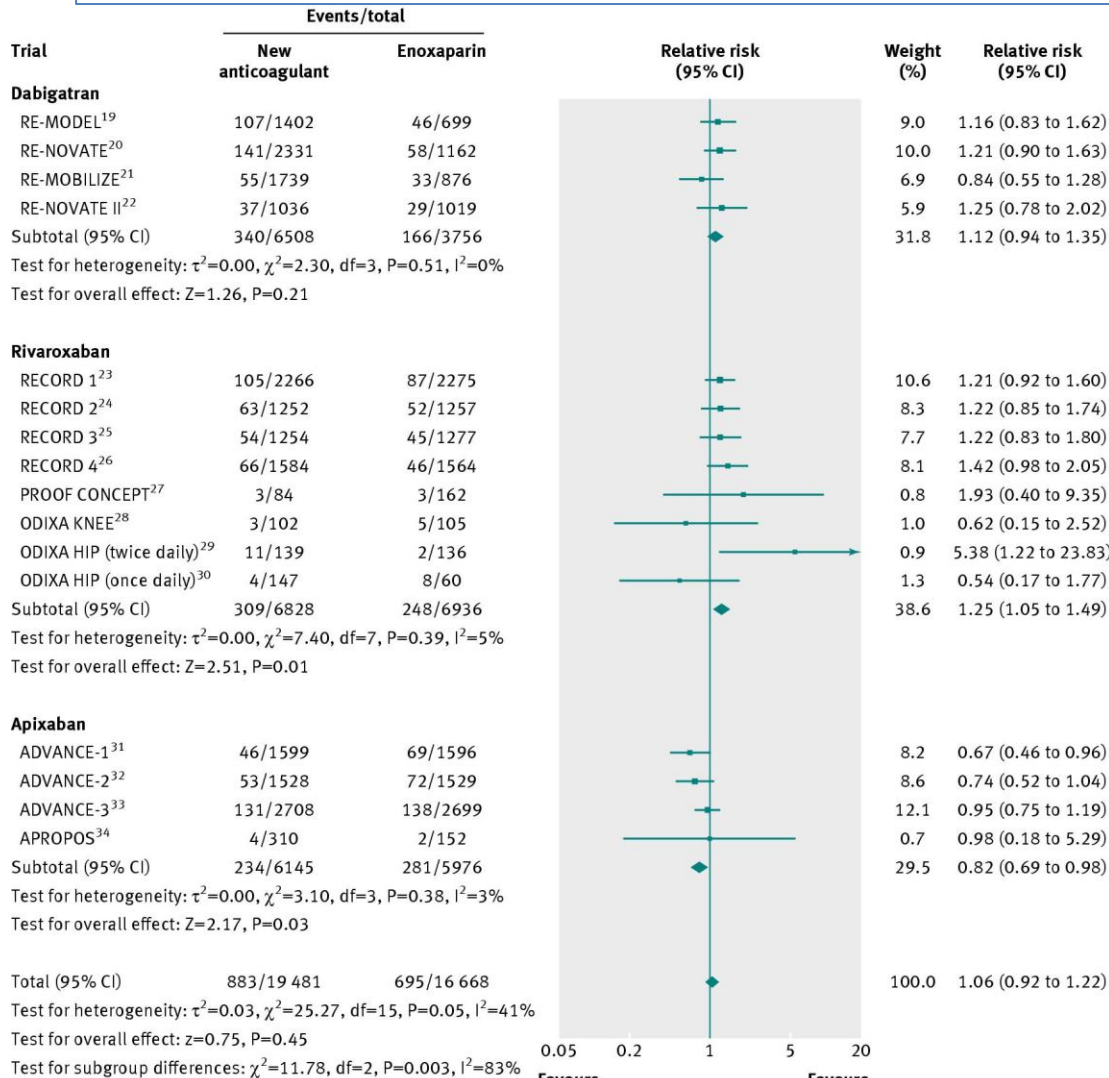
Thromboses ou EP symptomatiques



Ensemble des AOD :
Diminution significative modeste

Prévention ortho. : sécurité

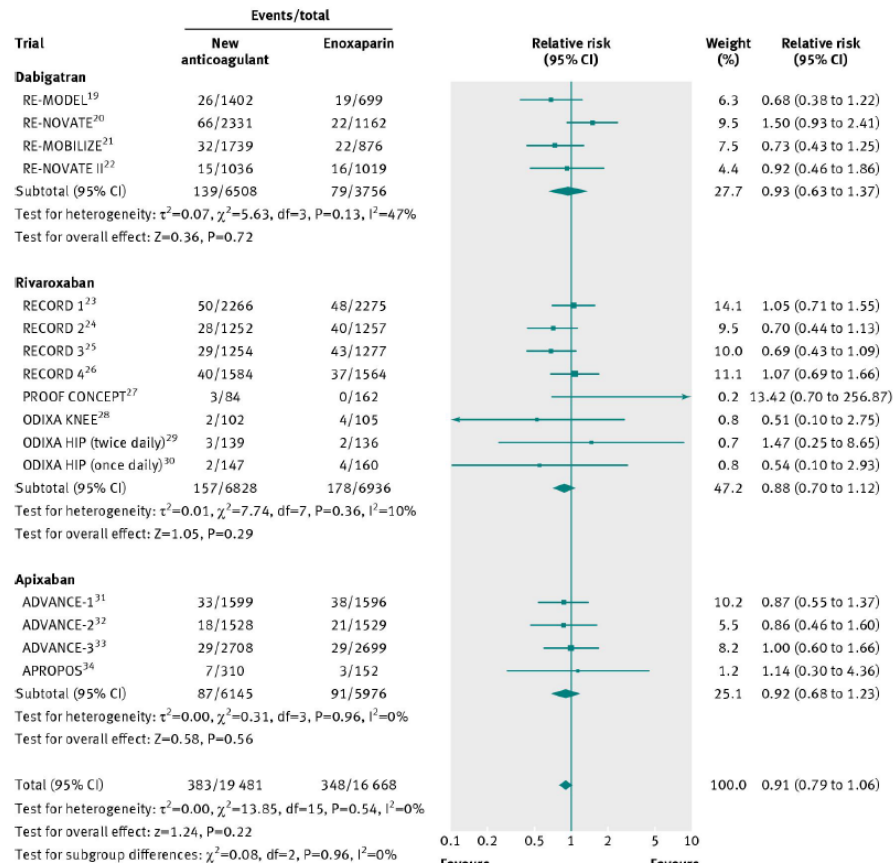
Hémorragies cliniquement significatives



Ensemble des AOD :
Pas de majoration significative

Prévention ortho. : bénéfice clinique net

Comparison	Risk difference (95% CI)			
	Symptomatic venous thromboembolism	Clinically relevant bleeding	Major bleeding	Net clinical endpoint
Direct comparisons:				
Rivaroxaban v enoxaparin	-5 (-9 to -1)	9 (2 to 17)	4 (-0.4 to 8)	-3 (-9 to 3)
Dabigatran v enoxaparin	-2 (-9 to 5)	5 (-4 to 13)	-1 (-6 to 5)	-1 (-9 to 7)
Apixaban v enoxaparin	-1 (-4 to 2)	-8 (-15 to -1)	-1 (-7 to 5)	-1 (-6 to 3)

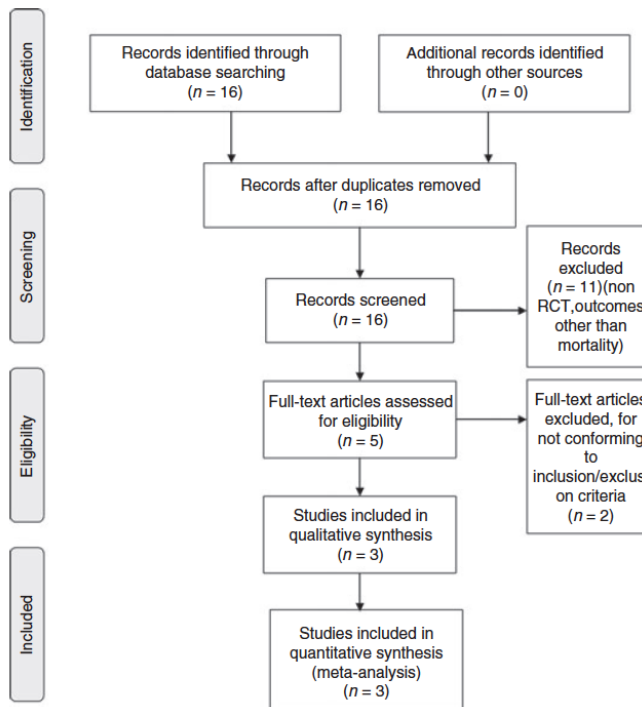


Evènements symptomatiques
Hémorragies majeures
Décès

Ensemble des AOD :
Pas de majoration significative

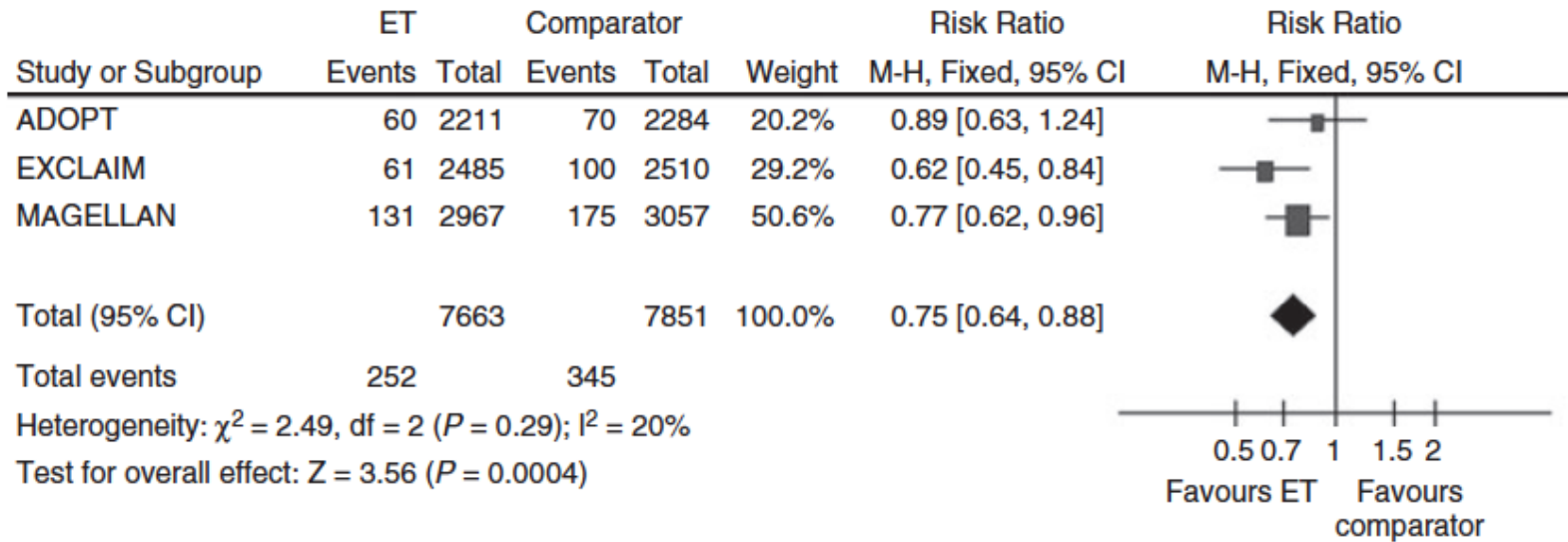
Prévention prolongée en médecine

Prévention médicale étendue vs. Enoxaparine 40 mg pdt 5 à 14j			
Apixaban	2.5 mg x2 – 14 j	Id. => 30 j	ADOPT
Rivaroxaban	10 mg x 1 – 14j	Id. => 35 j	MAGELLAN
Enoxaparine	40 mg x 1 SC – 14j	Id. => 28 j	EXCLAIM



Prévention méd. : Efficacité

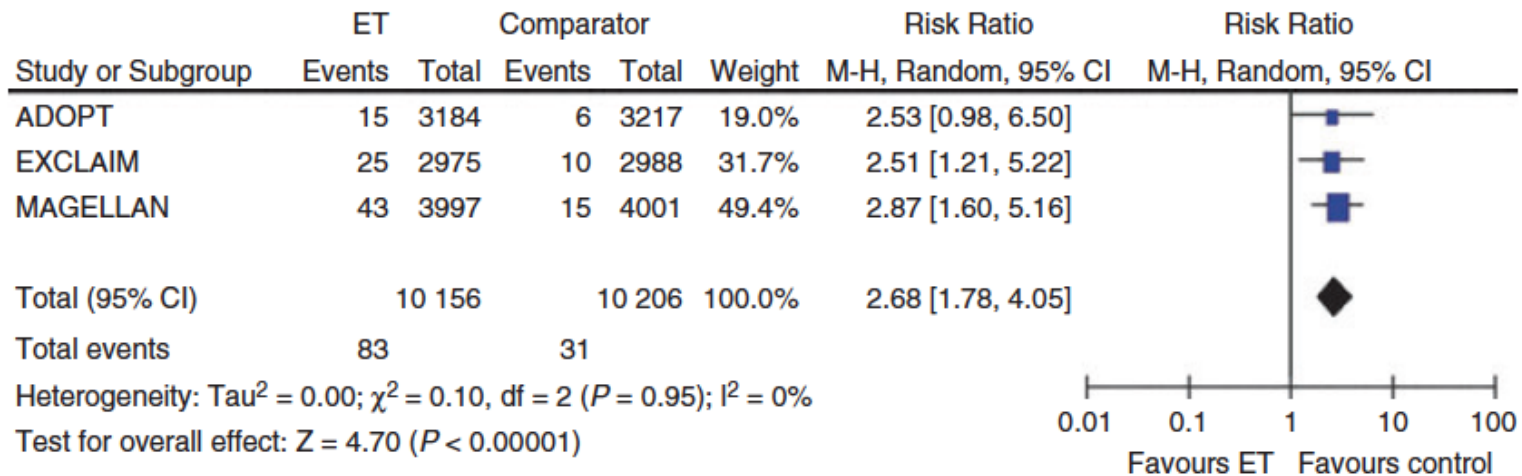
Mortalité – EP – TVP symptomatiques et non symptomatiques



Nombre de patients à traiter pour éviter un événement : 320

Prévention méd. : Sécurité

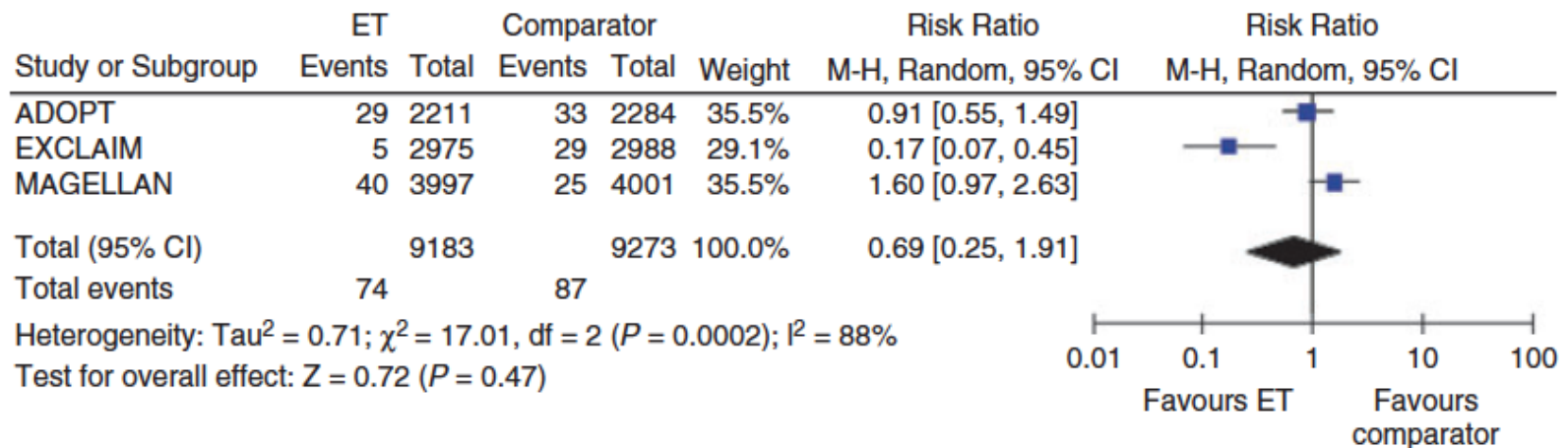
Saignements majeurs



Nombre de patients à traiter pour une hémorragie grave : 194

Prévention méd : bénéfice net

Evènements thrombotiques – hémorragies majeures - décès

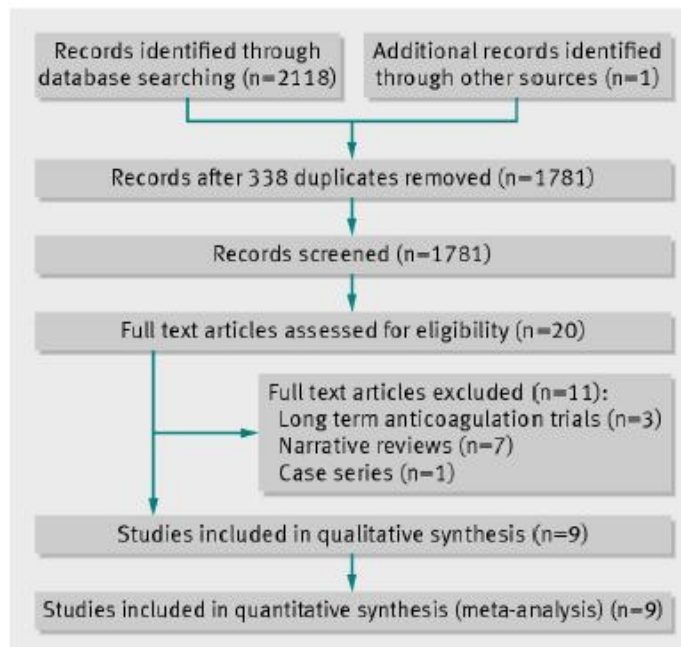


Pas de bénéfice net

Traitement de l'épisode aigu

Traitement MTEV vs warfarine (+/_ HBPM - héparine ou fondaparinux)

Dabigatran e.	Hep ou Fx 5 à 15j	150 mg x 2
Rivaroxaban	15 mg x 2 - 21j	20 mg x 1
Apixaban	10 mg x 2 - 7j	5 mg x 2
Edoxaban	Hep or Fx > 5j	60 mg x 1



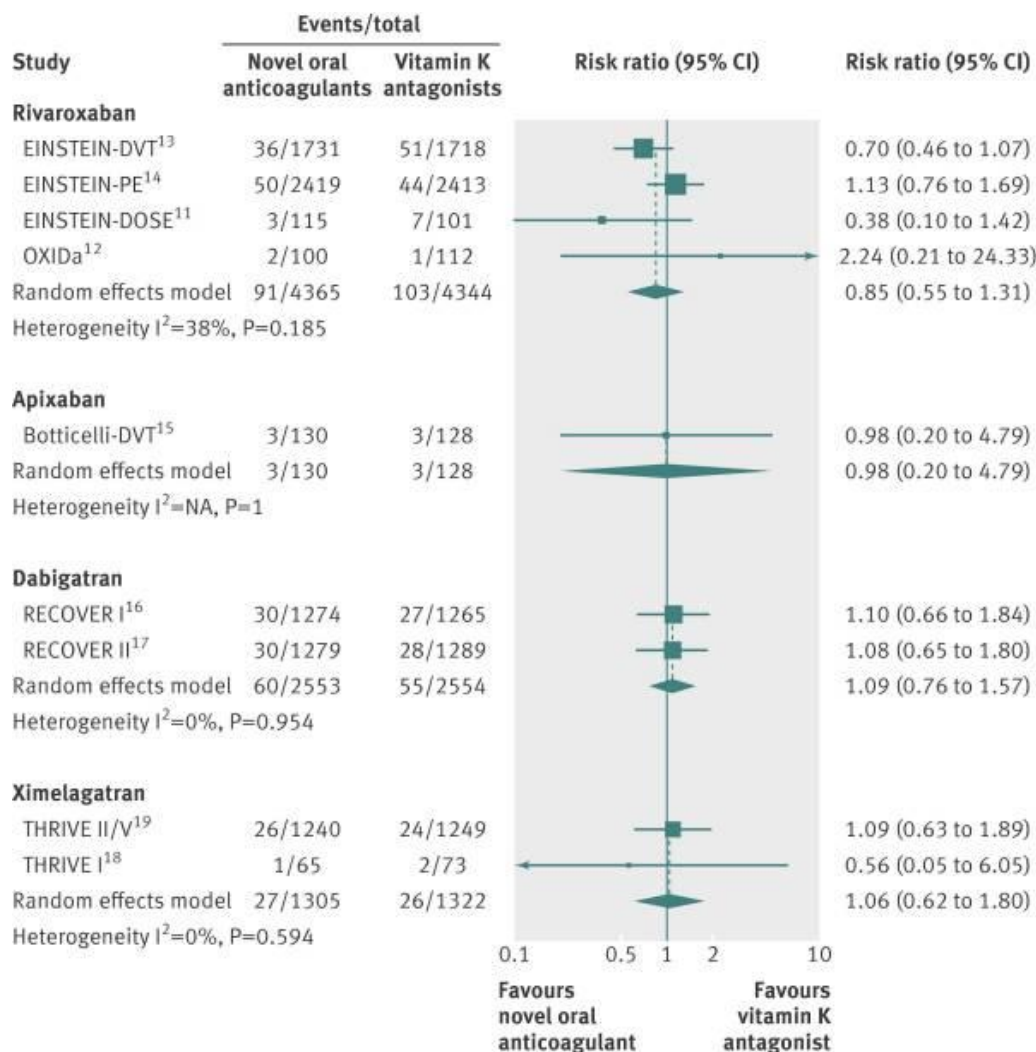
Prise en compte des études avec le ximélagatran

Non prise en compte de l'étude phase 3 apixaban (AMPLIFY)

Non prise en compte des études avec l'édoxaban (HOKUSAI)

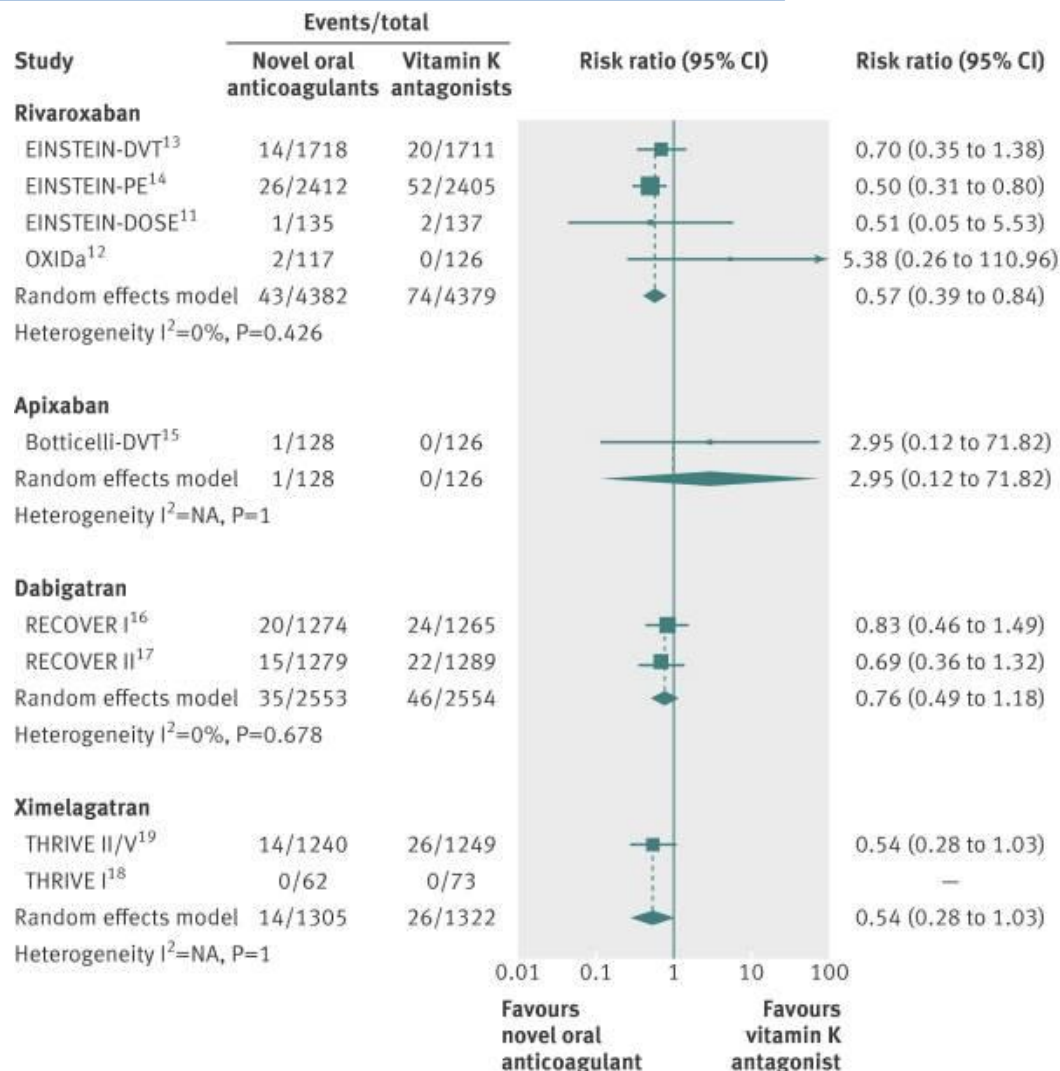
Traitement MTEV : efficacité

Récidive EP – TVP symptomatiques

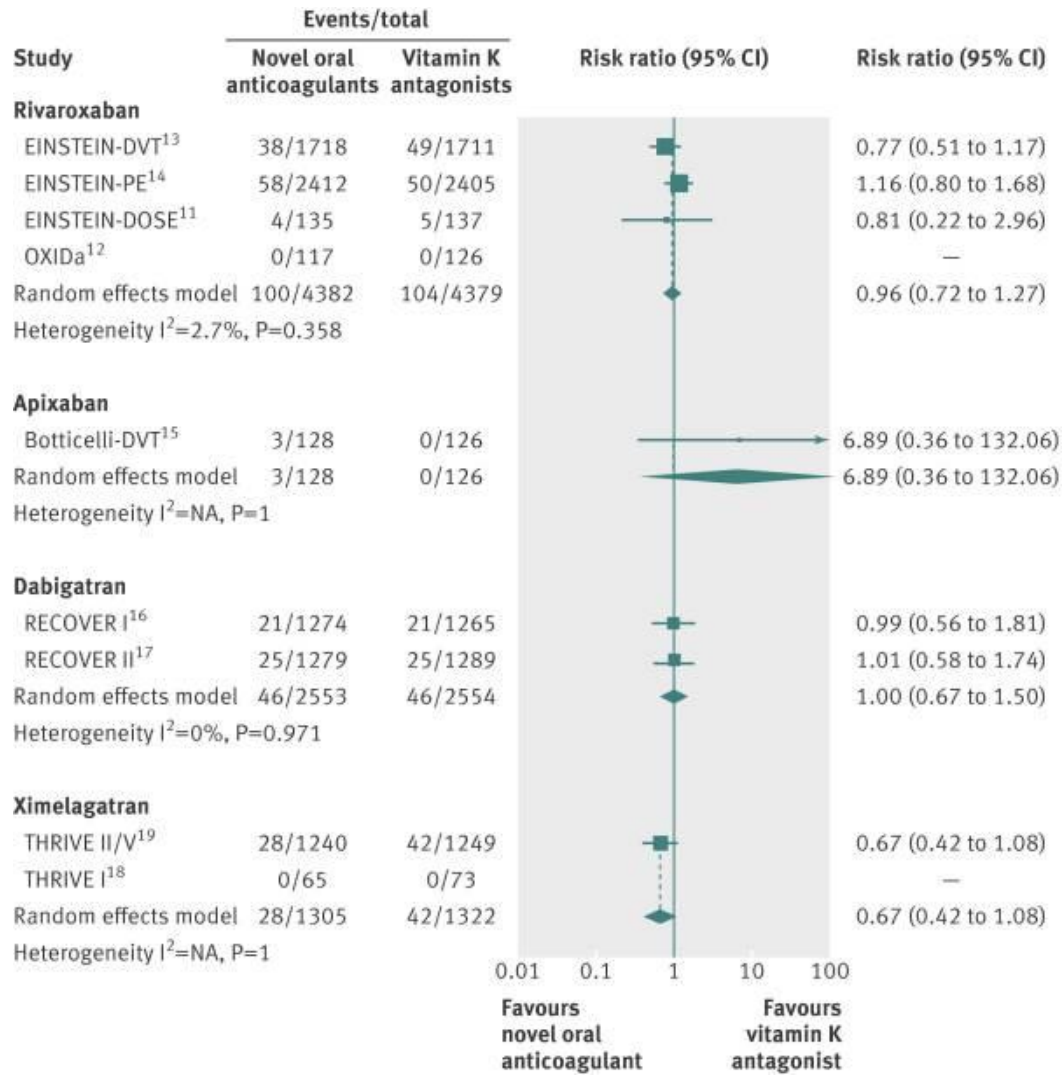


Traitement MTEV : sécurité

Saignements majeurs



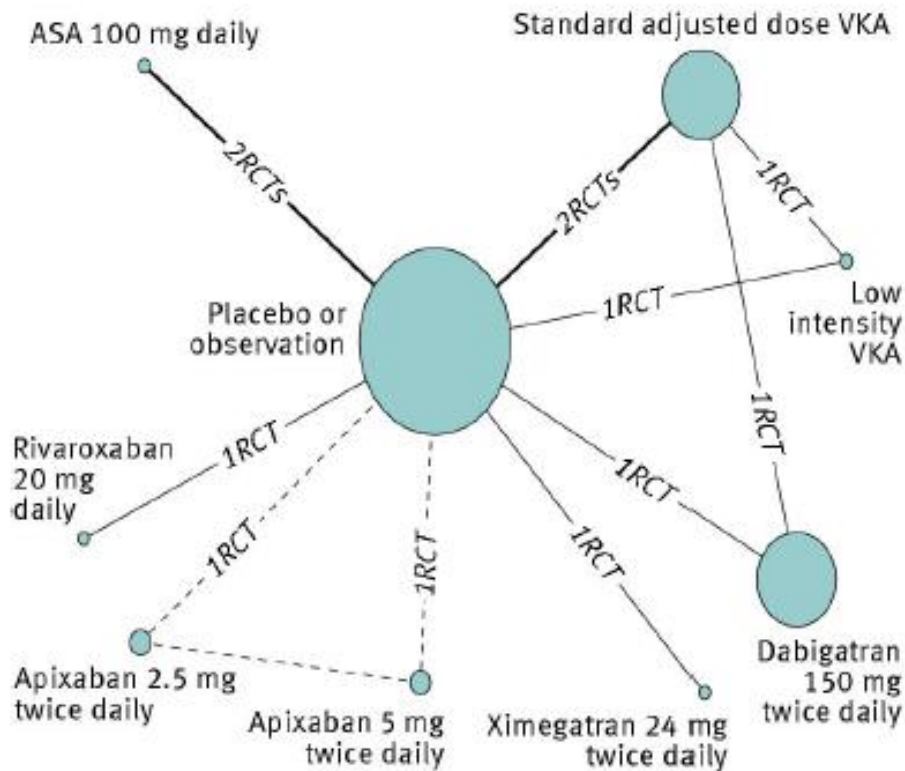
Traitement MTEV : mortalité



Prévention secondaire

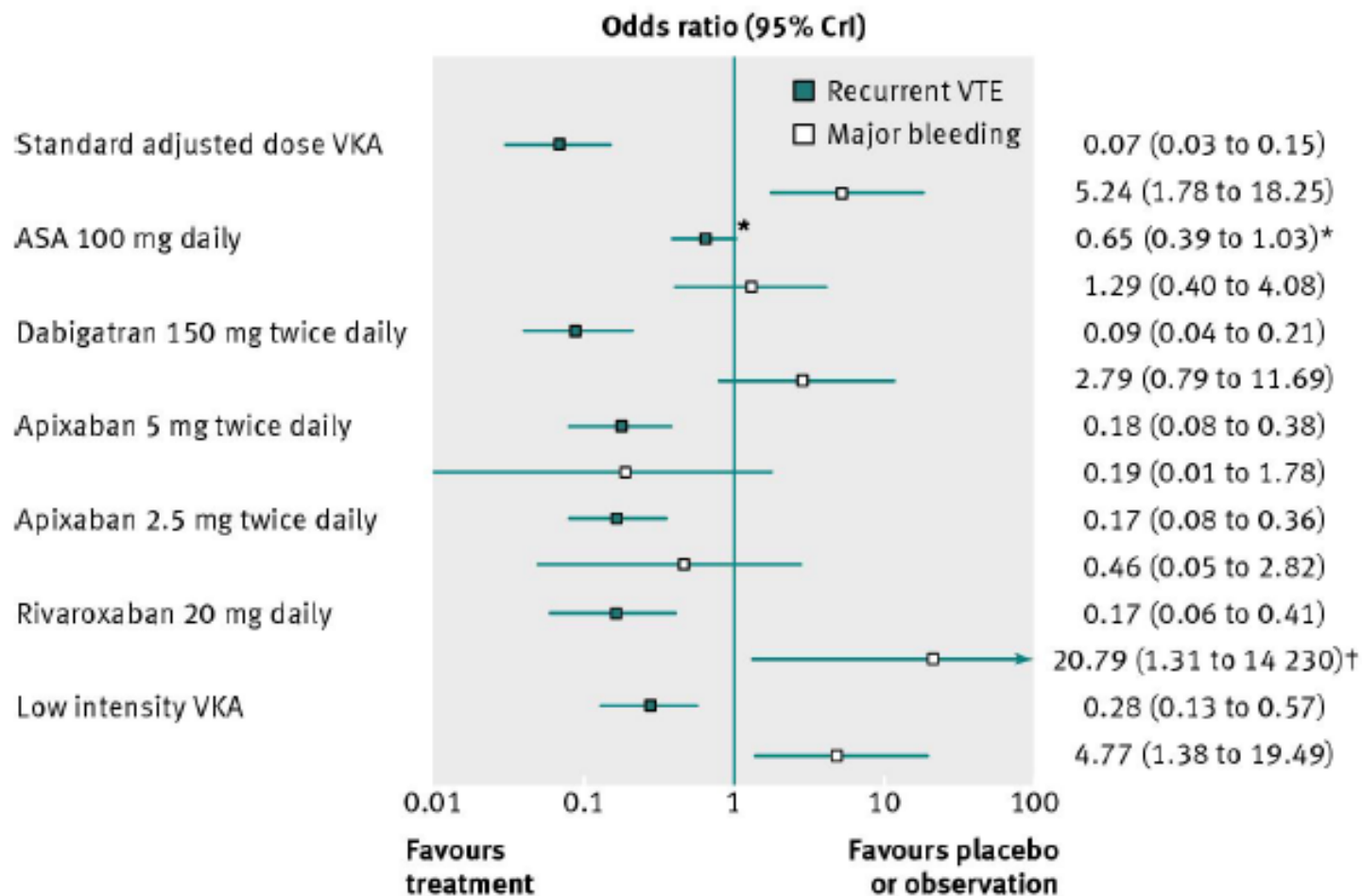
Prévention secondaire vs. Placebo ou observation

Dabigatran e.	150 mg x 2 – 6 à 12 m	150 mg x 2
Rivaroxaban	20 mg x 1 – 6 à 12 m	20 mg x 1
Apixaban	5 mg x 2 – 6 à 12 m	5 mg x 2



Prise en compte des études avec AVK faible dose
Prise en compte des études avec Aspirine

Prévention secondaire



Prévention secondaire



Les AOD et MTEV

Prévention en chirurgie orthopédique vs Enoxaparine 40 mg			
Dabigatran e.	110 mg à 1-4h	220mg x 1	Non infériorité
Rivaroxaban	10 mg à 6-8h	10mg X 1	
Apixaban	2.5mg à 12-24h	2.5mg x 1	
Prévention médicale étendue vs. Enoxaparine 40 mg pdt 5 à 14j			
Apixaban	2.5 mg x2 – 14 j	Id. => 30 j	Majoration hémorragies
Rivaroxaban	10 mg x 1 – 14j	Id. => 35 j	
Traitement MTEV vs warfarine (+/_ HBPM - héparine ou fondaparinux)			
Dabigatran e.	Hep ou Fx 5 à 15j	150 mg x 2	Diminution des hémorragies
Rivaroxaban	15 mg x 2 - 21j	20 mg x 1	
Apixaban	10 mg x 2 - 7j	5 mg x 2	
Edoxaban	Hep or Fx > 5j	60 mg x 1	
Prévention secondaire vs. Placebo ou observation			
Dabigatran e.	150 mg x 2 – 6 à 12 m	150 mg x 2	?
Rivaroxaban	20 mg x 1 – 6 à 12 m	20 mg x 1	
Apixaban	5 mg x 2 – 6 à 12 m	5 mg x 2	