

# *Prise en charge d'un épisode aigu de la MVTE en dehors de l'EP grave*



*Dominique Mottier  
EA3878, CIC, INSERM Brest*

# *Conflict of interest*

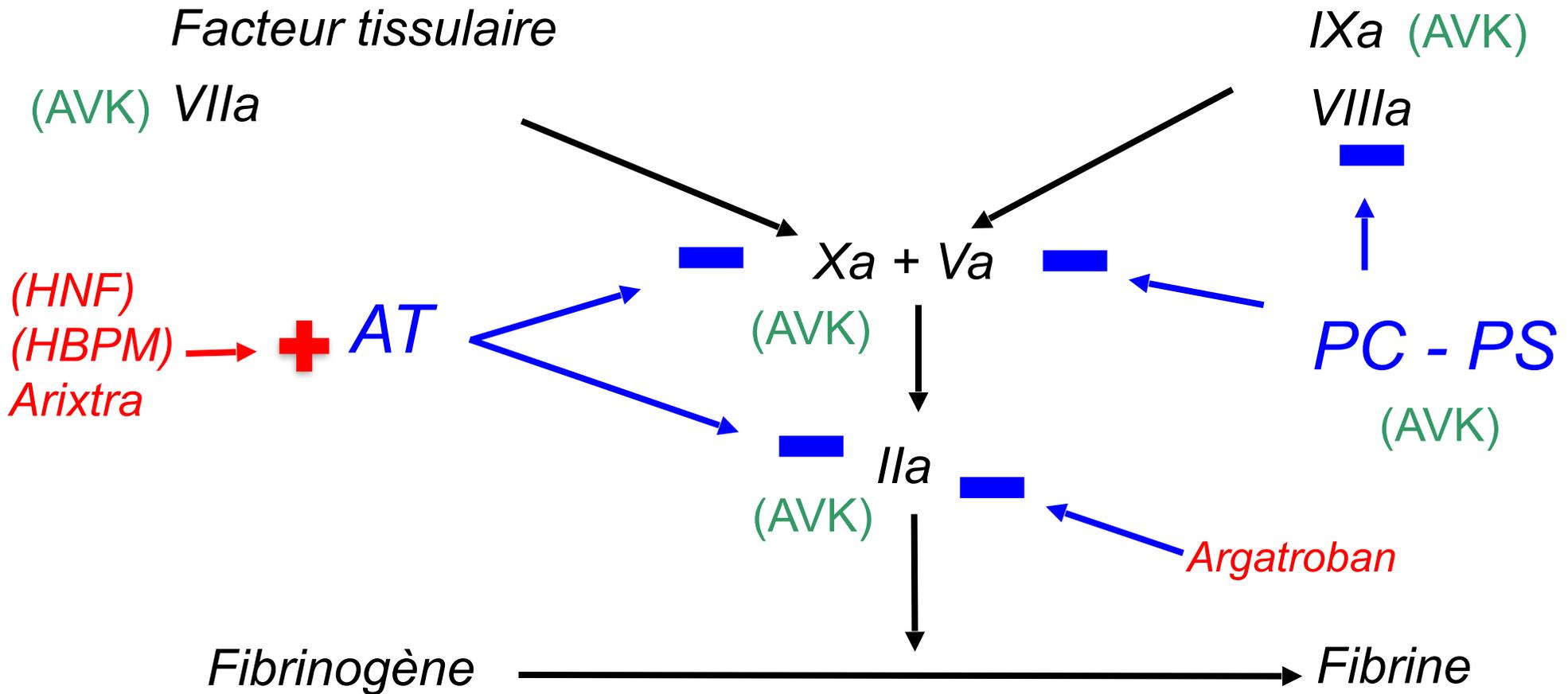
*Principal investigator France for the trials evaluating the DOAC  
(BMS, Pfizer, Boehringer, Portola)*

*Investigator for trials evaluating the DOAC  
(Sanofi, GSK, Leo Pharma, Bayer)*

*Advisory board (Sanofi, Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Pfizer,  
BMS)*

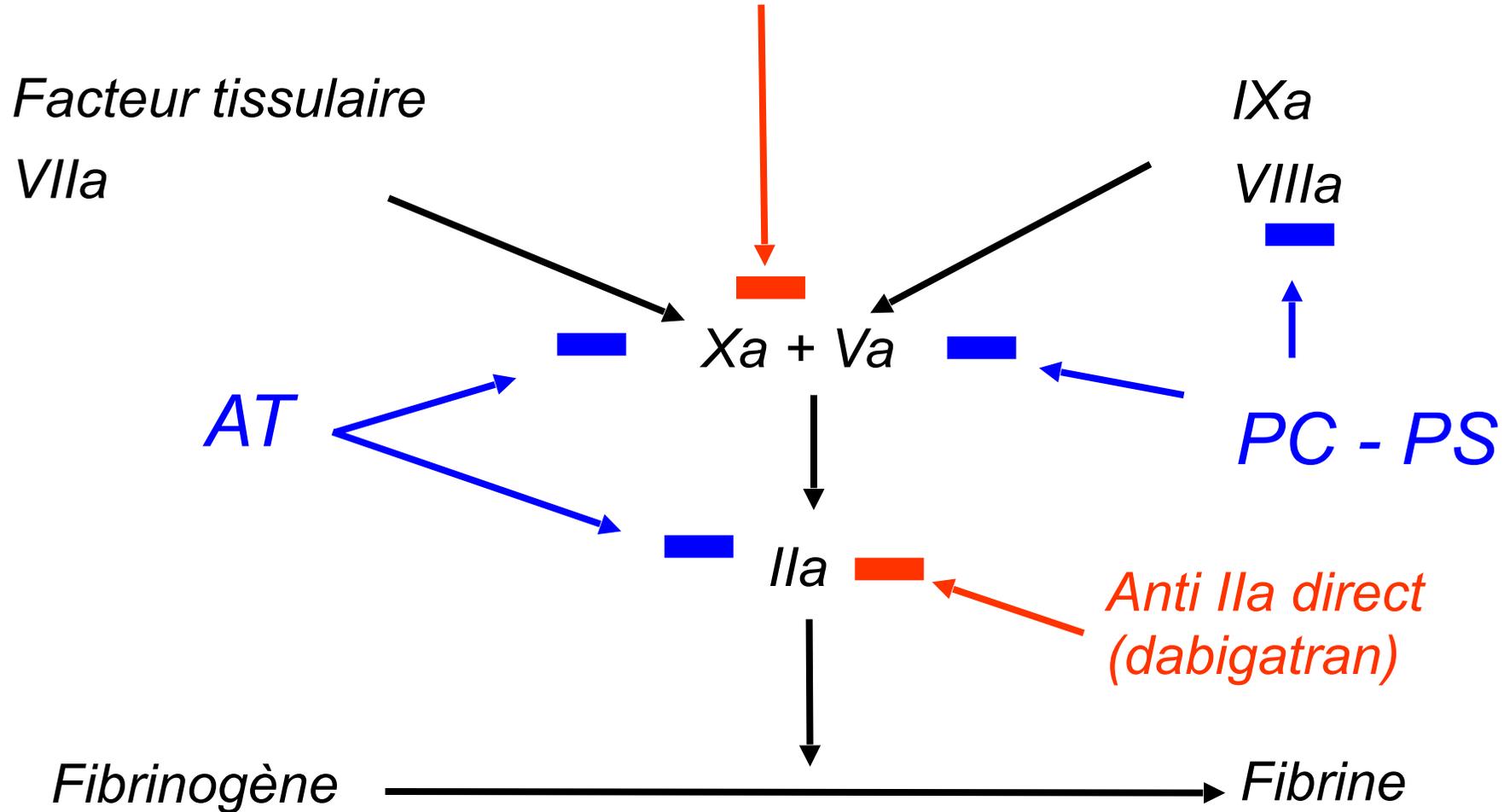
*Symposium (Boehringer, Sanofi, GSK, Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer,  
BMS)*

# Les anticoagulants dans la prise en charge d'un épisode aigu de la MVTE



# Les nouveaux anticoagulants dans la prise en charge d'un épisode aigu de la MVTE

*Anti Xa directs (rivaroxaban , apixaban , edoxaban)*



## *Les arguments en faveur de l'utilisation des AOD dans le traitement de la MVTE*

- *Actifs **per os et d'action rapide** , ils peuvent remplacer à la fois les anticoagulants injectables et les AVK*
- *Dose **identique** pour tous les patients*
- *Leurs évaluations ont été réalisées **sans surveillance biologique** (**30000** patients dans la MVTE et **60000** dans la FANV)*
- *Pas de **risque de TIH***
- *Diminution des **hémorragies majeures** en particulier cérébrales*
- *Simplification **de la gestion** des anticoagulants (**gestes invasifs**)  
*pas de relai**
- *Moins d'interactions médicamenteuses / alimentaires*
- *Antidote*

# Traitement d'un épisode aiguë de la MTEV : les options en dehors de l'embolie pulmonaire grave

parenteral  $\geq$  5 jours , HBPM , HNF , FONDA arrêt si INR > à 2 2 jours de  
Relai AVK premier jour (3 , 6 mois , prolongé)

## AOD et MTEV : option 1 Dabigatran (RECOVER 1 et 2) Edoxaban (HOKUSAI)

parenteral  $\geq$  5 jours

dabigatran entretien

parenteral  $\geq$  5 jours

edoxaban entretien

## AOD et MTEV : option 2 Rivaroxaban (EINSTEIN PE et DVT) Apixaban (AMPLIFY)

rivaroxaban intensif (15mg bid) 21 jours

rivaroxaban entretien (20mg)

apixaban intensif (10 mg bid) pdt 7 jours

apixaban 5 mg bid

# Anticoagulants oraux directs : Efficacité

*Non infériorité pour les quatre essais*

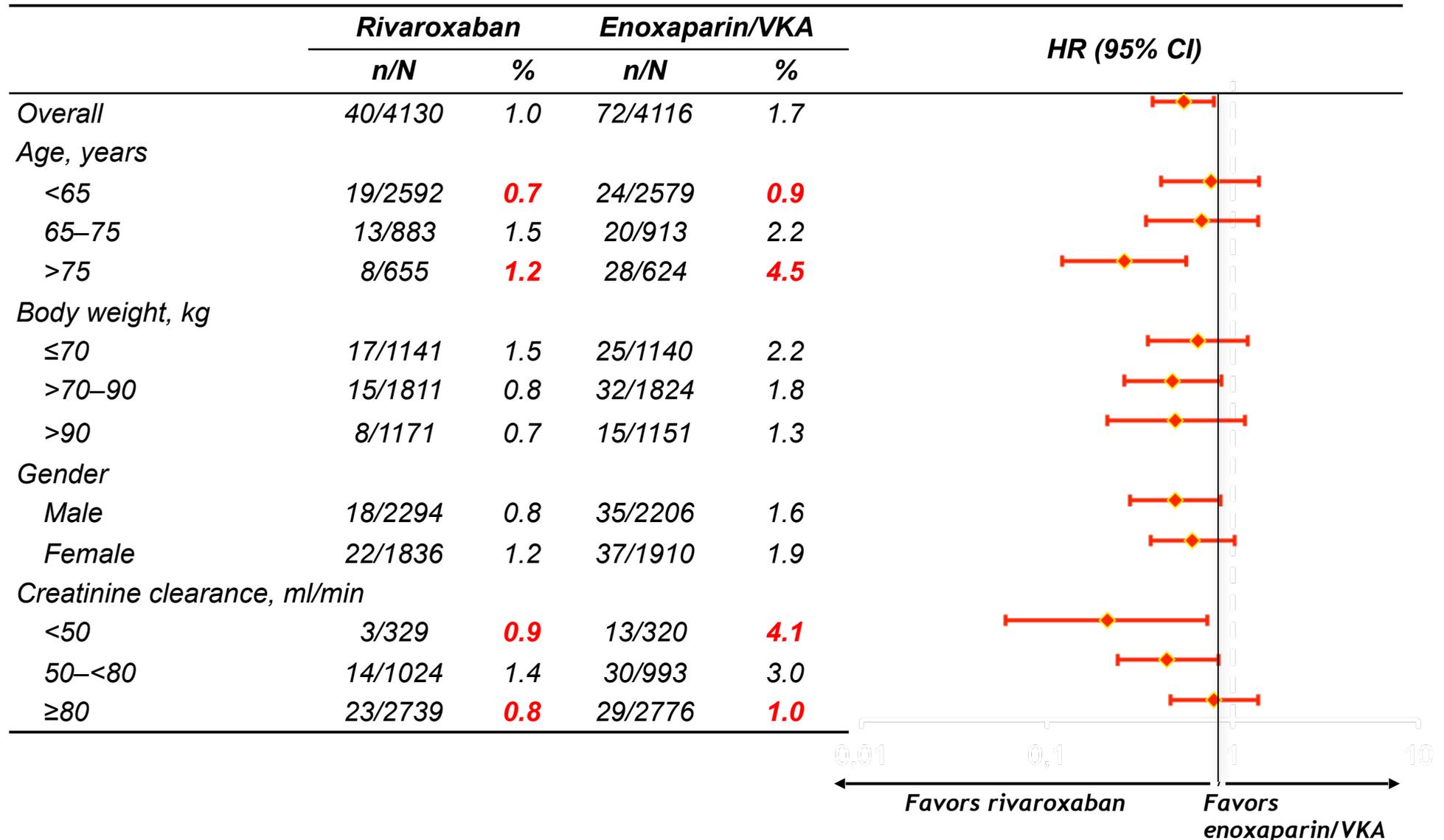
Molécule	Hazard Ratio	
<i>dabigatran</i>	1.09 (IC 95%, 0.76 - 1.57) 2.75	$\Delta$ de NI : HR
<i>rivaroxaban</i>	1.12 (IC 95%, 0.75 - 1.68) 2	$\Delta$ de NI : HR
<i>apixaban</i>	0.84 (IC 95%, 0.60 - 1.18) 1.5	$\Delta$ de NI : HR
<i>edoxaban</i>	0.89 (IC 95%, 0.70 - 1.13) 1.8	$\Delta$ de NI : HR

Schulman S. et al. Circulation 2013 Buller H. et al. N Engl J Med 2012  
Agnelli G. et al. N Engl J Med 2013 Buller H. et al. N Engl J Med 2013

# Anticoagulants oraux directs : Sécurité

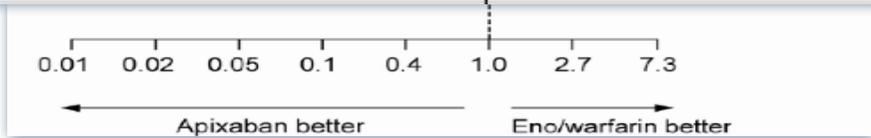
Molécule	Hémorragie	Hazard Ratio
dabigatran	Majeure Majeure + Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes	0.73 (IC 95%, 0.48 - 1.11) NA
rivaroxaban	Majeure Majeure + Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes	0.49 (IC 95%, 0.31 - 0.79) 0.90 (IC 95%, 0.76 - 1.07)
apixaban	Majeure Majeure + Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes	0.31 (IC 95%, 0.17 - 0.55) 0.44 (IC 95%, 0.36 - 0.55)
edoxaban	Majeure Majeure + Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes	0.84 (IC 95%, 0.59 - 1.21) 0.81 (IC 95%, 0.71 - 0.94)

# EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE pooled analysis: major bleeding by subgroup (1300 patients > 75 ans)



# Apixaban – Hémorragies (800 patients > 75 ans)

Subgroup	Apixaban		Eno/warfarin		Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction	
	no. of events	no. of patients	no. of events	no. of patients			
Overall	15	2676	49	2689			
<b>Index event</b>						0.0869	
PE (with or without DVT)	4	928	25	902			
DVT only	11	1738	24	1773			
<b>Sex</b>						0.4168	
Male	9	1561	24	1591			
Female	6	1115	25	1098			
<b>Age</b>						0.8174	
<65 years	<b>0,4%</b>	7	1725	20	1753	<b>1,14%</b>	
65 to <75 years		4	553	13	566		
≥75 years	<b>1%</b>	4	398	16	370	<b>4,32%</b>	
<b>Level of renal impairment</b>						0.3606	
Severe or moderate	<b>2,85%</b>	5	175	9	163	<b>5,52%</b>	
Mild		5	549	10	544		
Normal renal function	<b>1%</b>	5	1720	25	1756	<b>1,42%</b>	
<b>Weight</b>						0.3210	
≤60 kg		1	230	7	243		
>60 kg to <100 kg		13	1920	32	1924		
≥100 kg		1	521	10	518		



# *Posologies dans les populations fragiles*

## *Traitement de la MTEV*

---

<i>Rivaroxaban*</i>	<i>15 mg x 2 / j pdt 3 sem puis 20 mg x 1 / j</i>
<i>Apixaban</i>	<i>10 mg x 2 / j pdt 7 jours puis 5 mg x 2 / j</i>

---

*Pas d'adaptation de dose , CI si cl inferieur à 30*

# *Traitement de la MVTE : traitement à court terme (les 3 premiers mois)*

*Recommandations ACCP 2016*

- In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as short term (first 3 months) anticoagulant therapy, **we suggest** dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy **(all Grade 2B)**.*

*AVK*

- *Le PREVISCAN est un médicament **de dernière intention** dans cette indication lorsque l'instauration d'un traitement anticoagulant par AVK est envisagée en relais de l'héparine.*
  
- *La COUMADINE est un médicament **de 1ère intention** dans cette indication, lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée en relais de l'héparine .*

AOD

- *Le RIVAROXABAN est un traitement de 1ère intention dans cette indication. La Commission souligne que les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'événement thromboembolique veineux.*
- *L'APIXABAN est un traitement de 1ère intention dans cette indication. La Commission souligne que les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'événement thromboembolique veineux.*

# *Antithrombotic Therapy for VTE Disease*

## *CHEST Guideline 2016*

*Prise en charge de la TVPD (TVM , tibiale , péroniere)*

- in patients with acute isolated distal DVT of the leg and (i) without severe symptoms or risk factors for extension , we suggest serial imaging of the deep veins for 2 weeks over anticoagulation (Grade 2C), and (ii) with severe symptoms or risk factors for extension , we suggest anticoagulation over serial imaging of the deep veins (Grade 2C).*

# *Antithrombotic Therapy for VTE Disease*

## *CHEST Guideline 2016*

### *Contention*

- *Compression Stocking to Prevent Post-Thrombotic Syndrome*  
*In patients with acute DVT of the leg, we suggest **not using compression stockings** routinely to prevent PTS (Grade 2B).*

*Chez qui ne pas prescrire un AOD pour le  
traitement de la MVTE ?*

# *Chez qui ne pas prescrire un AOD pour le traitement de la MVTE*

- *La femme **enceinte***
- *La jeune femme sans **contraception** efficace*
- *Lorsque l'EP est associée a un **cancer évolutif***
- *Si il existe une **IR sévère** (cl créatinine cokroft < 30ml/minute)*
- *By pass intestinaux (chirurgie de l'obésité)*
- *Le traitement initial des formes **graves** de l'EP*

*Traitement des TVP et de l'EP : enseignements  
tirés des essais évaluant les nouveaux anticoagulants*

- *Les AOD peuvent remplacer les anticoagulants d'action rapide injectables dans le traitement initial de la MVTE et remplacer les AVK après le traitement initial (Rivaroxaban et l'Apixaban) . Ce sont des traitements de première intention*
- *La facilité d'emploi des AOD ne doit pas modifier les exigences du suivi d'un patient sous anticoagulant (certitude diagnostique , évaluation du risque hémorragique , bilan étiologique , éducation thérapeutique , consultations programmées)*

# Conclusion

- Les AOD vont *favoriser la prise en charge ambulatoire de la MVTE* ,  
*déjà largement utilisée pour la TVP* , mais qui reste exceptionnelle  
*en France pour l'EP*
- *La prise en charge ambulatoire de l'EP ne peut se concevoir*  
*qu'avec le développement de filières de soins clairement*  
*identifiées **qui sécurisent toutes les étapes** de la prise en*  
*charge de l'EP*

## Réverser l'effet anticoagulant : les « antidotes » des AOD

### Réduction effet des AOD

- **Facteurs de coagulation**
  - **CCP inactifs** PPSB
  - **CCP activés** FEIBA®
  - **rFVIIa** Novosen®

### Réduction concentrations AOD

- **Non spécifiques**
  - **Charbon activé**
  - **dialyse**
- **Spécifiques = antidotes**
  - **Idarucizumab** (Praxbind®)
  - **Andexanet alpha**
  - **Aripazine**

# Les Antidotes

<i>Cible</i>	<i>Nom</i>	<i>Nature</i>
<i>Anti IIa directs</i>	<i>Idarucizumab</i> <i>Boehringer inc.</i>	<i>Fragment Ac monoclonal humanisé</i>
	<i>Thrombine modifiée</i> <i>γT -S195A-IIa</i>	<i>Facteur IIa recombinant</i>
<i>Anti Xa directs et indirects</i>	<i>Andexanet alpha</i> <i>Portola inc.</i>	<i>Facteur Xa recombinant</i>
<i>Universel</i>	<i>Aripazine</i> <i>Perosphere Inc</i>	<i>Molécule synthétique</i>