

Données de Pharmacovigilance et les NOACs

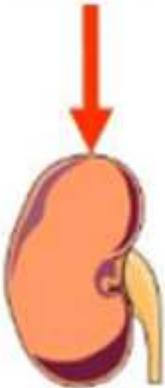
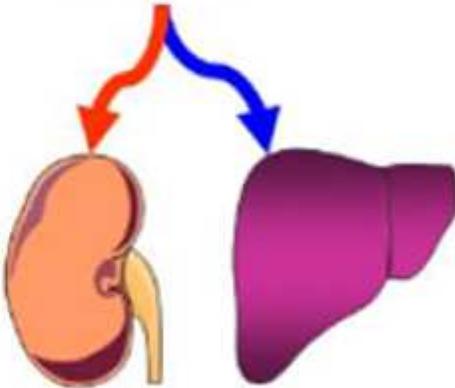
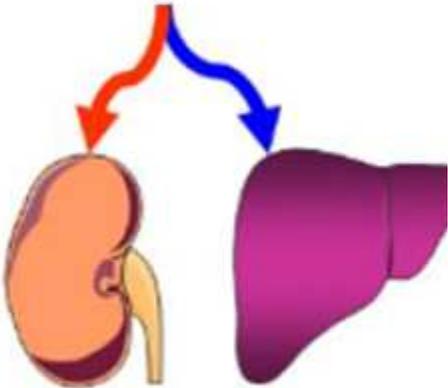
Haleh Bagheri
haleh.bagheri@univ-tlse3.fr

- *Dabigatran* (Pradaxa)
- *Rivaroxaban* (Xarelto)
- *Apixaban* (Eliquis^o)

Effet Attendu (A)	Effet Inattendu (B)	Effet d'intérêt (PGR)
Hémorragie	- Hépatotoxicité <i>Ximelagatran</i> - <i>Autres</i>	
Thrombo-embolie		



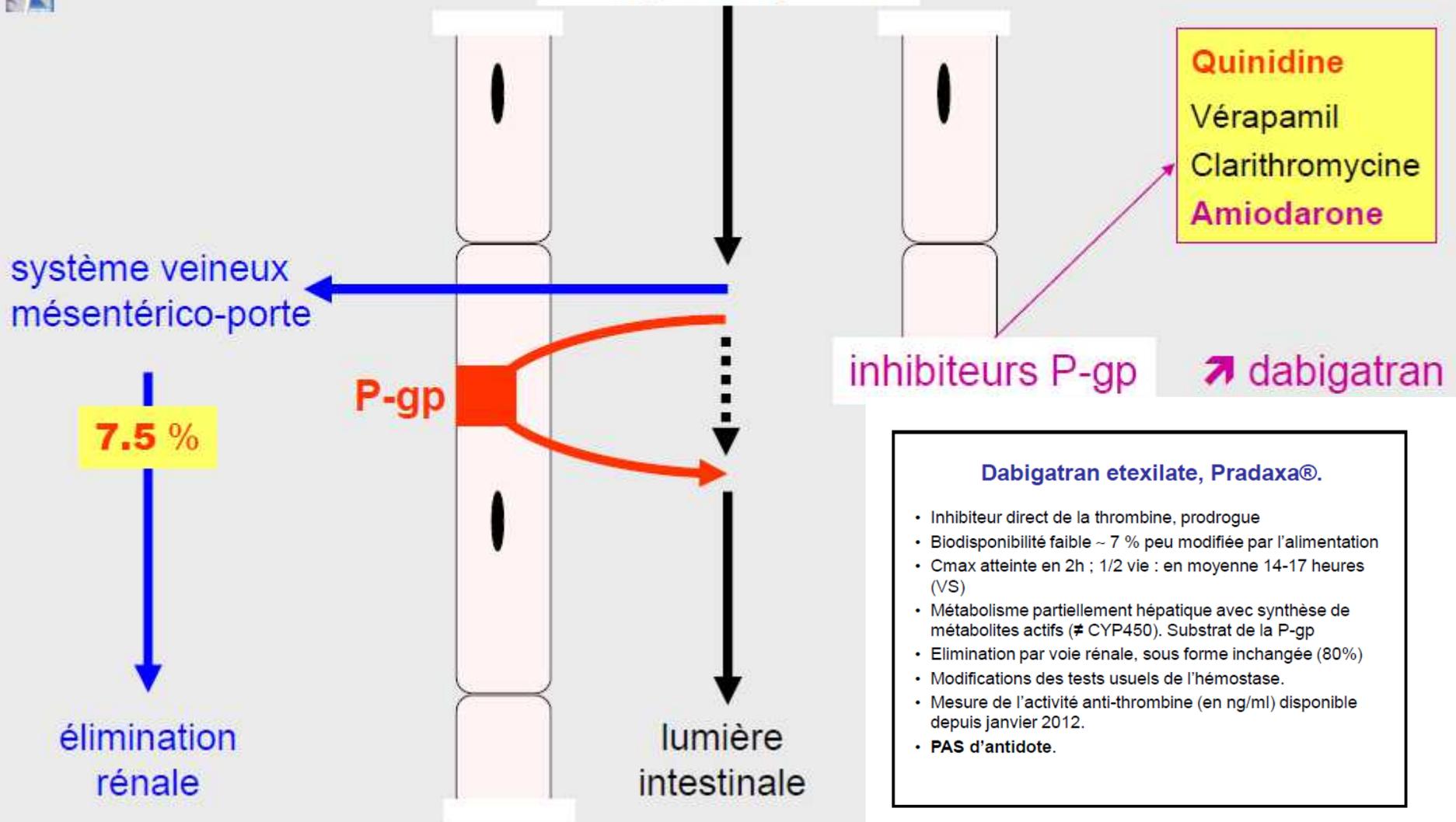
Pharmacocinétiques des nouveaux anticoagulants

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban
			
Elimination	80 %	33 % 66 %	25 % 75 %
F	7 %	80 %	50-85 %
Tmax	0.5-2 h	1-2 h	1-2 h
T1/2	8-17h	9-12 h	10-15 h
	bid	od	bid

dabigatran et facteurs de variabilité : P-gp



dabigatran per os favorisée en PH acide (IPP?)



Dabigatran etexilate, Pradaxa®.

- Inhibiteur direct de la thrombine, prodrogue
- Biodisponibilité faible ~ 7 % peu modifiée par l'alimentation
- Cmax atteinte en 2h ; 1/2 vie : en moyenne 14-17 heures (VS)
- Métabolisme partiellement hépatique avec synthèse de métabolites actifs (≠ CYP450). Substrat de la P-gp
- Élimination par voie rénale, sous forme inchangée (80%)
- Modifications des tests usuels de l'hémostase.
- Mesure de l'activité anti-thrombine (en ng/ml) disponible depuis janvier 2012.
- **PAS d'antidote.**

Le rivaroxaban

- **Paramètres PK**
 - Deux tiers de la dose sont métabolisés
 - CYP3A4-5 : 18%
 - CYP 2J2 : 14%
 - Un tiers de la dose est éliminée dans les urines sous forme intacte
 - Rivaroxaban est *substrat de la P-gp*
- Rivaroxaban vraisemblablement non dialysable du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques

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
ciprofloxacin
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
fluoxetine/norfluoxetine, fluvoxamine

P-gp inhibiteurs

P-gp substrats

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

P-gp inhibiteurs

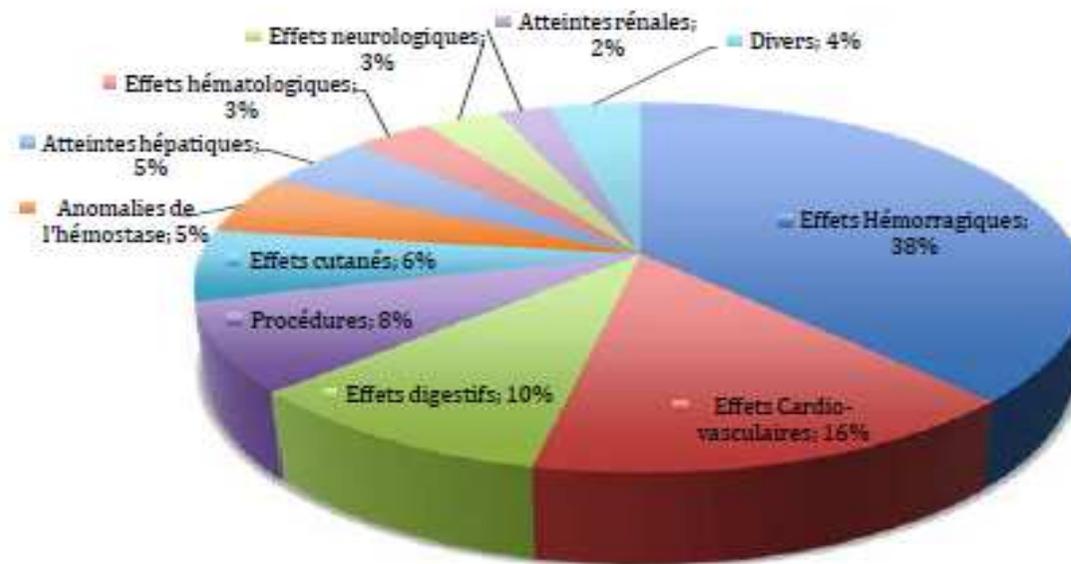
Quinidine
Verapamil
Amiodarone
Erythromycine
Clarithromycine
ketoconazole
itraconazole
ritonavir

Dabigatran: PRADAXA

Période: 31 mois (01/06/10 au 31/12/12)

1631 notifications

Représentation par Classe-Organe des effets indésirables retenus.



Dabigatran: Hémorragies

- **N=655 cas (38%) dont 225 majeurs-**
- **Grave: 57%**
 - **Hémorragie digestive (43%)**
 - **Hématome (13%)**
 - **Hématurie (11%)**
 - **Hém. SN (8%)**
 - **Autres: 8%**
- **Age=79,2 [46-99]**
- **Indication FA dans 71%**
- **Délai : 48,3j (médiane=15j [1-730])**
- **Médicaments associés dans 24%**

Taux de notification spontanée pour le point 2013

	Nombre de cas	Part FA/ Chirurgie orthopédique (CO)	Taux de notification pour 1000 patients	IC 95%	Point 2010 Taux de notification / 1000 patients (IC95%)
Tous les cas	1631	789/367 68%/32%	3.87 2.63 FA / 1.24 CO	3.68-4.06	3.98 (3.59-4.37)
Tous les cas graves	646	375/142 73%/27%	1.53 1.12 FA / 0.41 CO	1.42-1.65	1.76 (1.49-2.02)
Tous les accidents hémorragiques	615	319/109 75%/25%	1.46 1.09 FA / 0.37 CO	1.34-1.58	0.94 (0.75-1.13)
Tous les accidents hémorragiques majeurs	225	148/32 82%/18%	0.53 0.44 FA / 0.10 CO	0.46-0.60	0.60 (0.48-0.75)
Tous les événements thromboemboliques majeurs	157	88/52 57%/43%	0.37 0.21 FA / 0.16 CO	0.31-0.43	NA

- Evènements TE (16%)**
- Age= 73 [46-92]**
- Indication Chir Ortho 52%**
 - TE artériels: 87 cas (AVC, IDM,...) avec délai moyen de 48 j [1-270]**
 - TE veineux: 132 cas (EP, TVP,...) avec délai de 15,5j [1-190]**
- El intérêt général**
 - El hépatiques (78 cas, 4,8%)- cytolyse et grave dans 18%**
 - El digestifs (161 cas , 10%)-10% grave**
 - El cutanés (101 cas, 6%)**

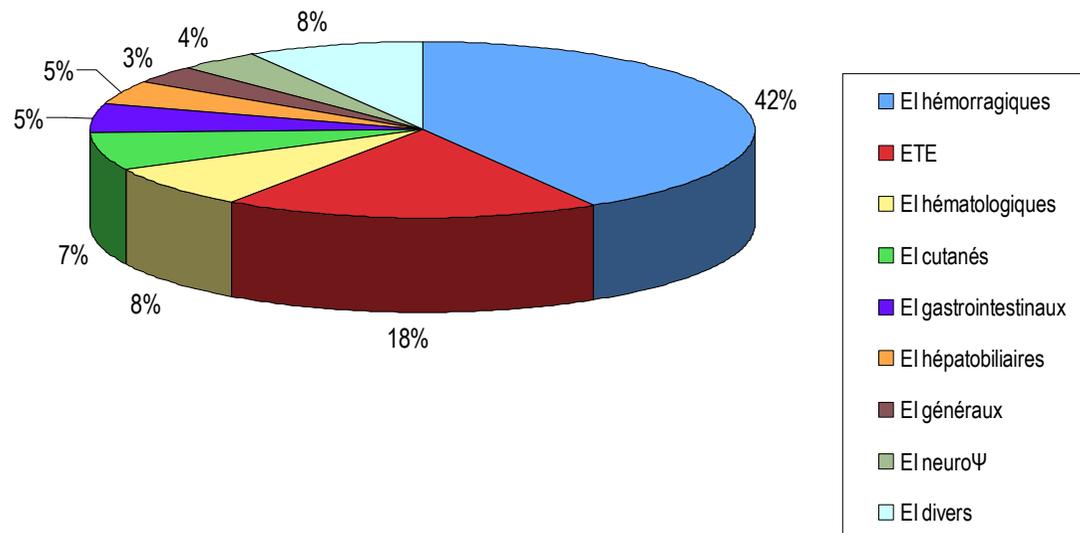
Décès.

- 83 (5%)
- 54% femmes âge moyen 81 ans [42-100]
- Indication Dabigatran FA 75%.
- 57 décès dans un contexte hémorragique
- 11 évènements thrombotiques
- 15 autres causes
- Dans 16 cas (28% des accidents hémorragiques), autres médicaments suspectés agissant sur l'hémostase.

Indication	Labo	CRPV
PTG + PTH	204 (41%)	195 (67%)
FA	119 (24%)	42 (14%)
TVP/EP	80 (16%)	18 (7%)
Inconnue	78 (16%)	16 (5%)
Hors AMM	20 (4%)	18 (6%)

Rivaroxaban (Xarelto*): 790 cas

répartition des EI par SOC



EI Hémorragiques

360 cas (42%)

Hémorragie majeure (35%)

IAM pharmacodynamique avec des antithrombotiques et/ou des antiagrégants plaquettaires : 52

IAM pharmacocinétique : 2

Fonction rénale connue chez 124 patients

Normal : 84

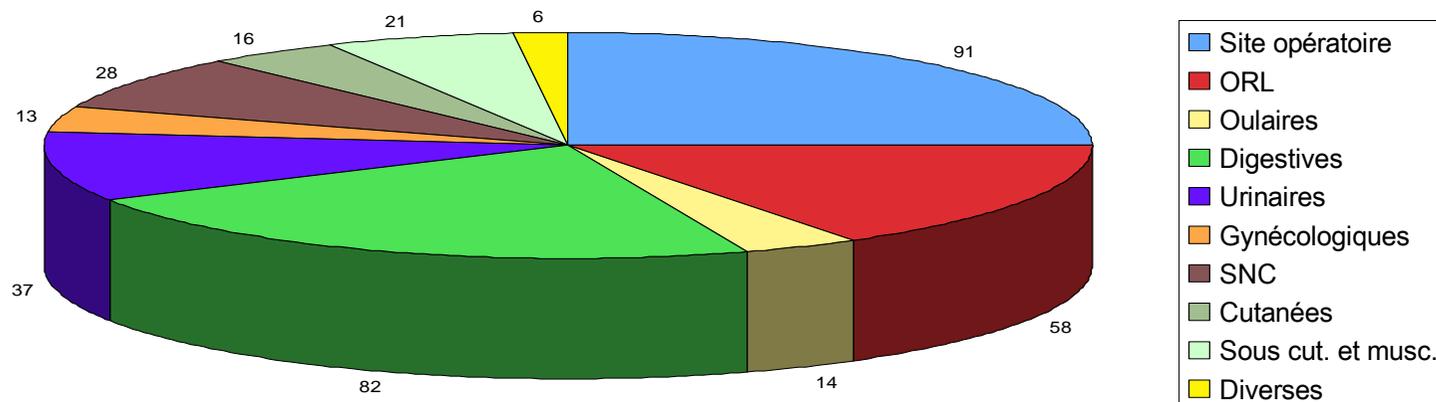
IR modérée : 33

IR sévère : 6

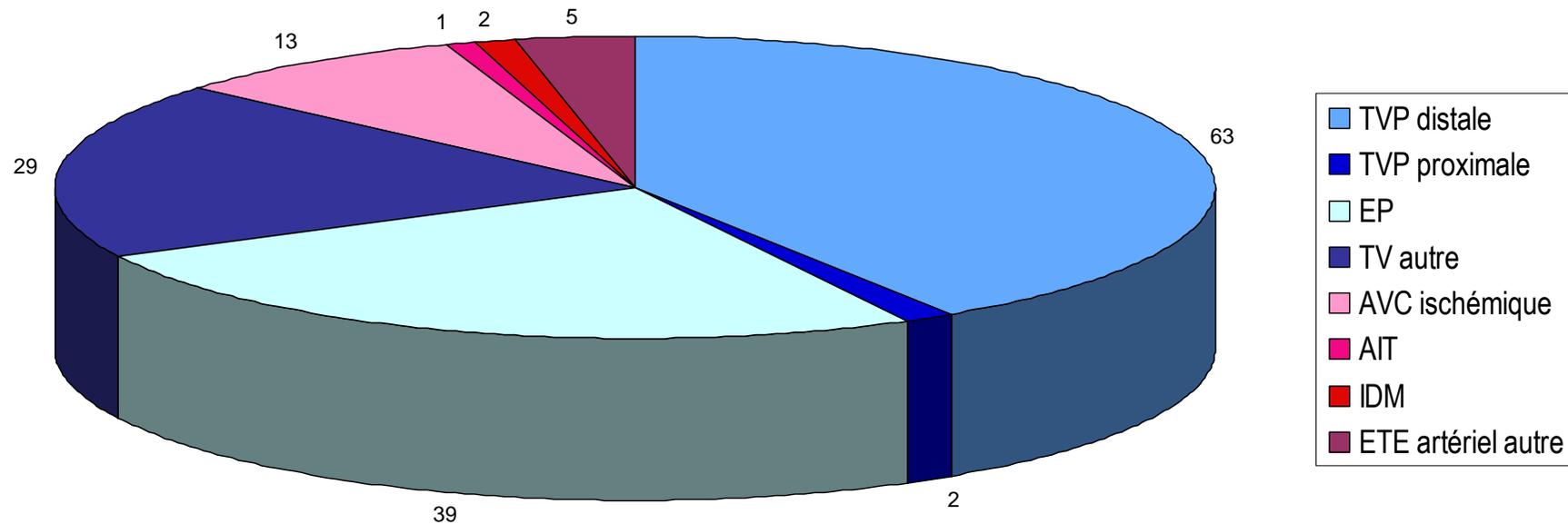
IR très sévère : 1

Switch AVK-Xarelto : 19 cas

Localisation des hémorragies



Localisation des ETE



■ **EI Thrombotiques**

- 155 cas (24% des cas d'EI)
- majeur dans 40% des cas
- Délai de survenue médian: 5 j [0-43]
- **BMI connu chez 44 patients et > 27 chez 23**

L'obésité a-t-elle une influence sur le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde chez les patients en post-chirurgie de la hanche ou du genou bénéficiant d'une prophylaxie anti-thrombotique orale?

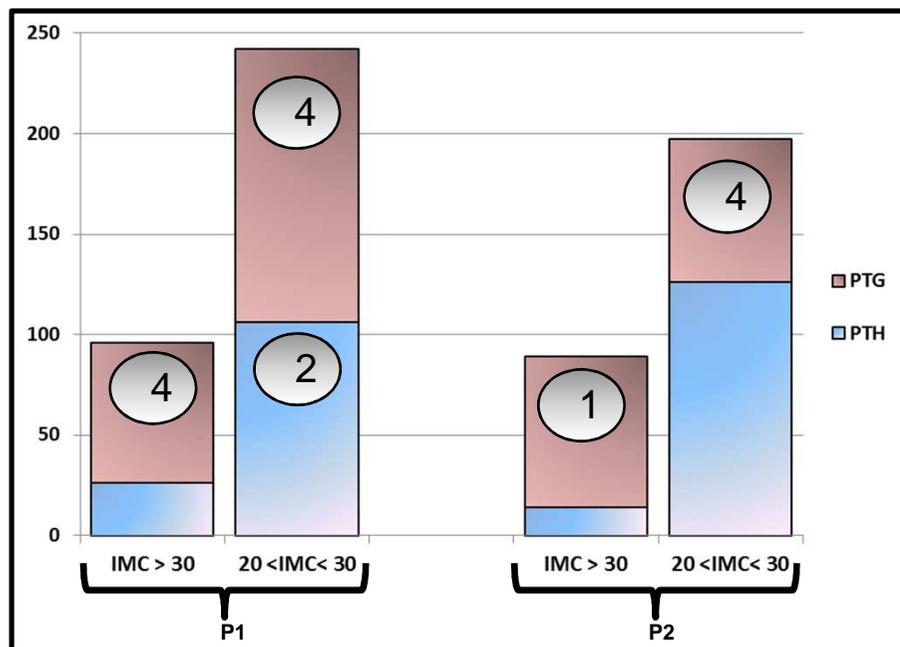
Julien Jacquot ^a, Mireille Gony^a, Sophie Bonenfant ^a, Roza Sakrane^a, Vanessa Rousseau^a, Claire Livry^b, Véronique Pelagatti ^b, Haleh Bagheri^a.

Méthodes: En Novembre 2012, nous avons recueilli des données sur les patients hospitalisés jusqu'à 6 jours pour la pose d'une PTH ou d'une PTG dans un établissement de Midi-Pyrénées sur deux périodes.

La première période (P1) du 01/02/2011 au 31/05/2011, au cours de laquelle l'usage des NACO respectait l'AMM. La seconde (P2) à partir de 01/02/2012 jusqu'au 31/05/2012 pendant laquelle l'usage des NACO était Hors AMM.

Nous avons ensuite procédé à une analyse rétrospective des données pour chaque groupe (P1 et P2) afin d'évaluer si le risque de survenue de TVP des patients obèses (IMC > 30) était supérieur à celui des patients normaux à sub-obèses (20 <IMC <30).

Résultats: nous avons pu exploiter les données de 623 d'entre eux (Fig.1).



	P1	P2
Cas exploitables	338	285
Nombre de PTH	132	85
Nombre de PTG	206	200
Cas de TVP (%)	10 (2.95%)	5 (1.75%)
Âge moyen	69 +/- 11 ans	67.9 +/- 9.45 ans
% Femmes	59.5%	51.2%

Pour P1 nous avons retrouvé 10 cas de TVP pour 338 patients (2.95%). 6 d'entre eux concernaient des patients normaux à sub-obèses et 4 des patients obèses. Dans le cadre d'un usage respectant l'AMM des NACO, le risque de TVP n'est pas significativement supérieur pour les patients obèses par rapport aux patients sub-obèses (4.3% contre 2.5%; OR 1.71; IC 95% [0.47-6.19]) .

Pour P2 seules 5 TVP pour 285 patients (1.75%) ont été répertoriées, un seul des patients concernés était obèse. Le risque de TVP n'est pas significativement inférieur pour les patients obèses par rapport aux patients sub-obèses (1.1% contre 2.1%; OR 0.54; IC 95% [0.47-6.19]) .

Conclusions: Nous ne pouvons conclure à une différence de risque de survenue de TVP, dans les 6 jours suivants la pose d'une PTH ou d'une PTG, entre les patients normaux à sub-obèses et les patients obèses quelque soit les modalités d'administration du NACO. Cependant des données complémentaires s'avèrent utiles pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

- **Effets d'intérêt suivis par le PGR**
 - El hépatiques : 40
 - El rénaux : 13
 - Thrombopénies : 8
- **El issus du suivi national à surveiller**
 - Purpura vasculaire et vascularite : 4
 - Réactions anaphylactiques et angio-oedèmes : 4

Décès Xarelto^o

- **30 cas âgés de 63 à 92 ans**
 - indication orthopédique : 15
 - Indication médicale : 13
 - Indication hors AMM : 1 (SCA)
 - Indication inconnue : 1
- **Causes**
 - Hémorragiques : 17 dont 9 AVC hémorragiques
 - ETE : 10 dont 5 EP, 4 AVC, 1IDM
 - Autres : 3

Le PGR européen

- Étude de cohorte ouverte observationnelle XAMOS compare la sécurité d'emploi de XARELTO versus médicament standard dans la prévention des EVTE après chirurgie des MI
 - Inclusions terminées : 8778 X / 8635 C
 - Première analyse non ajustée :
 - ETE : 0,9% versus 1,3%
 - Hémorragie majeure : 1,7% versus 1,5%
- Étude d'utilisation sur bases de données pour décrire les patients traités et le bon usage dans les indications de chirurgie orthopédique majeure (DE, UK, DK, NL)

L'usage Hors AMM des nouveaux anticoagulants oraux en post-opératoire, a-t-il un impact sur le risque de survenue de thrombose veineuse profonde chez les patients subissant une chirurgie de la hanche ou du genou?

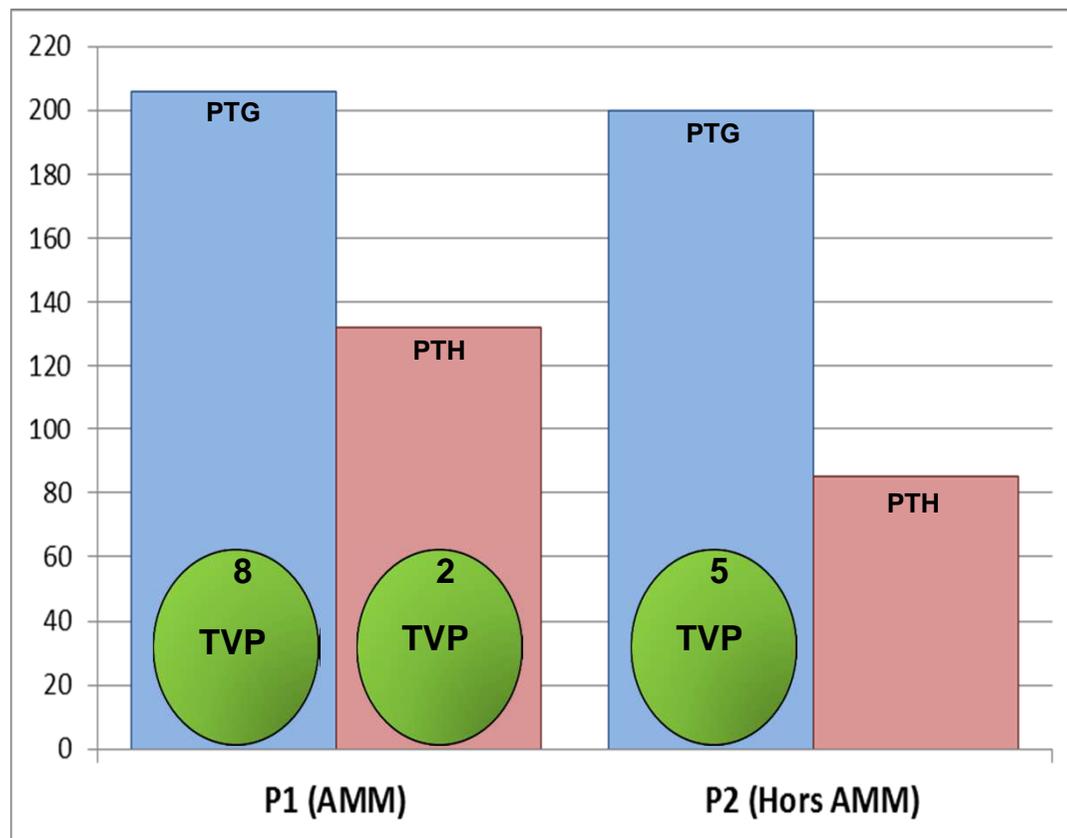
Julien Jacquot ^a, Mireille Gony ^a, Sophie Bonenfant ^a, Roza Sakrane ^a, Vanessa Rousseau^a, Claire Livry ^b, Véronique Pelagatti ^b, Haleh Bagheri ^a.

^a Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

^b Clinique Médipôle Garonne, Toulouse

Méthodes: En Novembre 2012, nous avons recueilli des données sur les patients hospitalisés jusqu'à J6 après la pose d'une PTH ou d'une PTG dans un établissement de Midi-Pyrénées sur deux périodes. La première période (P1) du 01/02/2011 au 31/05/2011, au cours de laquelle l'usage des NACO respectait l'AMM. La seconde (P2) à partir de 01/02/2012 jusqu'au 31/05/2012 pendant laquelle l'usage des NACO était Hors AMM.

Résultats: Au total 513 patients ont été inclus dont 338 patients pour la période P1 et 285 pour P2



	P1	P2	p (test Chi2)
Cas exploitables	338	285	
PTH (%)	132 (39%)	85 (30%)	0.01
PTG (%)	206 (61%)	200 (70%)	
Âge moyen	68.6 +/- 11 ans	67.9 +/- 9.5 ans	0.39 (student)
Patients du sexe féminin	201 (59.5%)	146 (51.25%)	0.04
IMC moyen	28.26 +/- 4.5	27.71 +/- 4.5	0.14 (student)
Patients obèses	96 (28.4%)	89 (31.1%)	0.45
Tabagisme (si renseigné)	31 (27.1%)	19 (25.6%)	0.25
Patient avec au moins 1 antécédent cardiovasculaire	168 (49.7%)	145 (44.5%)	0.77
Varices	27 (7.9%)	7 (2.4%)	< 0.01
Antécédent de phlébite	24 (7.1%)	20 (7%)	0.96

Le risque TVP n'est pas significativement différent (1,7% vs 2,9%; OR=0,58 [0,19-1,73])

ALERTE

- **Alerte FDA (juillet 2011): Risque hémorragique**
- **Alerte EMA: IR**
- **Alerte fin 2012: arrêt essai Re-ALIGN(dabi/warfarine)**
 - **252 patients avec remplacement valvulaire**
 - **15 x2 ou 300x2/j**
 - Publication de 2 cas canadiens lors de switchs inappropriés (warfarine vers dabigatran) témoignait déjà de l'**inefficacité** et du **mésusage** ([J Am Coll Cardiol. 2012;60:1710-1711](#))
 - **Communication FDA, EMA, santé Canada en décembre**
 - **ANSM: janvier 2013- Prescription hors AMM**
 - **FDA: Southworth Mret al. N Eng J Med (2013)**

Cas PV

Cas 1 Justification de la prescription?(TO20130117)

H 83 ans

Atcd: HTA-Ins. respiratoire-Diabète 2- IR modérée

FA- Sintrom (Acénocoumarol) au long cours

INR équilibré-Bonne observance (EPHAD)

Substitution par dabigatran 110 mg le 23/9/2012

8 janvier 2013: hémorragie digestive aigue

Hospitalisation-anémie (Hb=5g)

Dégradation-IRA-CIVD et décès le lendemain

Justification de substitution: si INR instable

Cas PV: Chirurgie programmée

Cas 2 (TO20130383)

H 80 ans

Atcd: Angio, dyslipidmie, HTA, BAV, IR, phlébite (2012)

TT long cours: rosuvastatine, nicorandil, périndopril, amiodarone, natispray, furosémide, carvedilol

Décembre 2012: dabigatran

Chir programmée le 21 janvier 2013 pour rétrécissement valvulaire aortique → Arrêt dabigatran le 14 janvier

Intervention matinée

Reprise pour décaillotage-Complications hémorragiques+++

Administration Novoseven- 3 j de SI...

Entrée: DFG=64 ml/min (demi vie=15h [12-34])

Difficulté de prise en charge si hémorragie post ou perchirurgical

CONCLUSION

- ✓ **PV: Evaluation B/Risque à suivre**
- ✓ **Absence de test → banaliser le traitement anticoagulant**
- ✓ **Mauvaise observance ne justifie pas la mise en route des NOACs**
- ✓ **Aucun test spécifique de coagulation de routine n'est validé à ce jour (concentration plasmatique): INR ou TP ne renseigne pas**
- ✓ **Pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé**
- ✓ **L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste invasif est mal définie**
 - ✓ **Registre national va démarrer (PhRc)**
 - PPSB
 - Complexe prothrombique activé
 - FVIIa

Incidence de notification dans les indications médicales

Notification spontanée	Nb EI	Nb. EI /1000 patients-années	IC95%
EI totaux	329	22,3	20-25
EI graves	213	14,4	12,6-16,5
EI non graves	116	7,9	6,5-9,5
EI Hémorragiques	176	11,9	10,2-13,9
EI Hémorragique majeurs	84	5,7	4,6-7,1
ETE	24	1,6	1-2,5
ETE majeurs	18	1,2	0,7-2,0