



**HAL**  
open science

## Les anticoagulants oraux directs : indications actuelles, nouveaux défis et solutions envisagées

Nuray Derebasi

► **To cite this version:**

Nuray Derebasi. Les anticoagulants oraux directs : indications actuelles, nouveaux défis et solutions envisagées. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062082

**HAL Id: dumas-01062082**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062082>**

Submitted on 9 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014

N°

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 03 avril 2014

**DEREBASI Nuray**

**(AKBAS)**

**Née le 11 janvier 1989 à ROUEN**

***LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : INDICATIONS  
ACTUELLES, NOUVEAUX DÉFIS ET SOLUTIONS ENVISAGÉES***

Président du jury : **Mr Gilles GARGALA**

*Maître de conférences, Médecin*

Membres du jury : **Mme Jeanne-Yvonne BORG**

*Praticien hospitalier, Médecin*

**Mr Rémi VARIN**

*Professeur des universités, Pharmacien hospitalier*

**Mme Sophie CRISTOL**

*Docteur en pharmacie*

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSEESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -  
DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J.  
GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M.  
JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.  
LEMERCIER - J.P LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT -  
M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.  
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme  
SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -  
.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -  
C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b> médicale	HCN	Biostatistiques et informatique
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b> vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART (Surnombre)</b> réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail

M. François <b>CARON</b> tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b> santé	HCH	Epidémiologie, économie de la
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b> Médicale/Techniques de communication	HCN	Informatique
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN (Surnombre)</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b> Interne - Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine –
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b> Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice <b>DUPARC</b> Orthopédique et Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie
M. Bertrand <b>DUREUIL</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b> métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b> chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b> métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie

M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b> cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b> faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> la reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de
M. Jean-Christophe <b>RICHARD (Mise en dispo)</b> d'urgence	HCN	Réanimation Médicale, Médecine
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON (Surnombre)</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre <b>VERA</b> l'image	C.B	Biophysique et traitement de
M. Eric <b>VERIN</b> réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b> tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b> santé	HCN	Epidémiologie, économie de la
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b> cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

### PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Bactériologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Galénique
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SERVIN** UFR Médecine Générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**GUILLAUME**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**Spécialisé du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

**HB - Hôpital de BOIS**

**CHS - Centre Hospitalier**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b> Minérale	Chimie Générale et
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la Santé	Législation, Economie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

moléculaire

Biochimie et biologie

(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

moléculaire

Biochimie et biologie

(UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN**

(Néovasc)

Neurosciences

Mme Pascaline **GAILDRAT**

humaine

Génétique moléculaire

(UMR 1079)

M. Antoine **OVRARD-PASCAUD**

Inserm 1076)

Physiologie (Unité

Mme Isabelle **TOURNIER**

Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**

ADEN)

Physiologie (Groupe

Mme Su **RUAN**

Génie Informatique

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

## REMERCIEMENTS

---

J'adresse en premier lieu mes remerciements à ma directrice de thèse, le Docteur Jeanne-Yvonne BORG, pour m'avoir encouragée sans hésitation sur ce sujet de thèse, pour son aide et l'intérêt qu'elle a porté à mon travail.

Je remercie également monsieur Gilles GARGALA, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Mes remerciements vont également à monsieur Rémi VARIN pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je souhaite aussi exprimer ma gratitude à mon maître de stage, madame Sophie CRISTOL, pour faire partie de ce jury et pour m'avoir formée au métier. Elle m'a soutenue tout au long de mes études, et encore aujourd'hui conseillée pour mes futurs projets.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à toute l'équipe de la Pharmacie CRISTOL : Niloufar et Mélanie, les infirmières Corinne et Pauline ; je les remercie pour leur gentillesse et toute l'aide précieuse qu'elles m'ont apportées.

Un grand merci à Thomas et à Alain, pour avoir joué chacun le rôle de relecteur du document final.

## REMERCIEMENTS

---

Je tiens à remercier sincèrement mes parents, pour m'avoir soutenue et pour m'avoir donné la liberté de choisir le métier que j'ai toujours voulu exercer. J'espère qu'ils seront fiers de moi.

Ma reconnaissance va également à mes beaux-parents qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail doctoral.

Milles merci à Erol, mon mari, pour sa patience infinie, pour son soutien et son réconfort.

Je souhaite également remercier tous les membres de ma grande famille.

Je remercie particulièrement mon frère Ismail qui m'a beaucoup soutenu durant mes études.

Un grand merci à Rkia, pour son amitié précieuse et pour m'avoir toujours porté chance.

Je souhaite enfin exprimer ma reconnaissance à mes amies de la faculté de pharmacie, pour leur soutien dans les moments difficiles, et pour les bons moments passés durant toutes ces années, pendant les cours mais aussi en dehors de la fac.

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>- 19 -</b>
<b>DÉFINITIONS .....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>- 22 -</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : LES LIMITES DES ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS, L'ESSOR DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ET LES DONNÉES ACTUELLES .....</b>	<b>- 24 -</b>
<b>1 Les limites des traitements anticoagulants conventionnels [4] et [5].....</b>	<b>- 24 -</b>
1.1 Les limites du traitement héparinique.....	- 24 -
1.1.1 Limites communes aux héparines (HNF et HBPM) [6] .....	- 24 -
1.1.2 Limites des HNF .....	- 26 -
1.1.3 Limites des HBPM.....	- 26 -
1.2 Les limites du traitement par fondaparinux (Arixtra®) [7] et [8] .....	- 26 -
1.3 Les limites du traitement par anti-vitamine K [9] .....	- 27 -
<b>2 L'essor des nouveaux anticoagulants oraux directs .....</b>	<b>- 30 -</b>
2.1 A la recherche d'un anticoagulant « idéal » [10], [11], [12] et [13].....	- 30 -
2.2 Avantages des nouveaux anticoagulants oraux directs.....	- 31 -
2.2.1 Médicaments synthétiques actifs par voie orale .....	- 31 -
2.2.2 Action plus ciblée [14] .....	- 31 -
2.2.3 Demi-vie courte et délai d'action rapide [16] .....	- 32 -
2.2.4 Fenêtre thérapeutique large .....	- 33 -
<b>3 Description et données actuelles des anticoagulants oraux directs .....</b>	<b>- 34 -</b>
3.1 Inhibiteurs oraux directs du facteur IIa.....	- 34 -
3.1.1 Le dabigatran (Pradaxa®), Laboratoire Boehringer Ingelheim.....	- 34 -
3.1.1.1 Mode d'action.....	- 34 -
3.1.1.2 Propriétés pharmacocinétiques [18] et [19] .....	- 34 -
3.1.1.3 Indications thérapeutiques [20] et [21] .....	- 35 -

3.1.1.4	Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières .....	- 37 -
3.1.1.5	Etudes en cours.....	- 41 -
3.2	Inhibiteurs oraux directs du facteur Xa.....	- 43 -
3.2.1	Le rivaroxaban (Xarelto®), Laboratoire Bayer Schering Pharma.....	- 43 -
3.2.1.1	Mode d'action.....	- 43 -
3.2.1.2	Propriétés pharmacocinétiques .....	- 43 -
3.2.1.3	Indications thérapeutiques [31] .....	- 44 -
3.2.1.4	Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières .....	- 47 -
3.2.1.5	Etudes en cours.....	- 49 -
3.2.2	L'apixaban (Eliquis®), Laboratoire Bristol-Myers Squibb .....	- 50 -
3.2.2.1	Mode d'action.....	- 50 -
3.2.2.2	Propriétés pharmacocinétiques .....	- 50 -
3.2.2.3	Indications thérapeutiques .....	- 51 -
3.2.2.4	Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières .....	- 53 -
3.2.2.5	Etudes en cours.....	- 55 -
3.3	De nouvelles molécules en cours de développement .....	- 56 -
3.3.1	L'edoxaban (Lixiana®), Laboratoire Daiichi-Sankyo [47], [48] et [49] .....	- 56 -

**DEUXIEME PARTIE : LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, NOUVEAUX DÉFIS, SOLUTIONS ENVISAGÉES .....** - 59 -

<b>1</b>	<b>Complications hémorragiques sous AOD.....</b>	<b>- 60 -</b>
1.1	Tous les anticoagulants font saigner.....	- 60 -
1.2	Facteurs de risque à l'origine de complications hémorragiques .....	- 62 -
1.2.1	L'insuffisance rénale.....	- 63 -
1.2.2	Le sujet âgé.....	- 64 -
1.2.3	Le faible poids corporel .....	- 64 -
1.2.4	Les interactions médicamenteuses .....	- 64 -
1.2.5	Les comorbidités .....	- 65 -
1.3	Prise en charge d'une hémorragie sous AOD.....	- 67 -
1.3.1	Prévention du risque hémorragique .....	- 67 -
1.3.2	Propositions de prise en charge du syndrome hémorragique.....	- 67 -
1.3.2.1	Mesures générales.....	- 67 -

1.3.2.2	Prise en charge d'une hémorragie majeure .....	- 68 -
<b>2</b>	<b>Le défi antidote.....</b>	<b>- 71 -</b>
2.1	L'absence d'antidote spécifique [58] .....	- 71 -
2.2	Propositions en l'absence d'antidote spécifique .....	- 72 -
2.3	Antidotes spécifiques en cours de développement.....	- 72 -
2.3.1	Antidote contre les inhibiteurs oraux directs du facteur Xa [59] et [60] .....	- 72 -
2.3.2	Antidote contre le dabigatran [61] .....	- 73 -
<b>3</b>	<b>Contrôle et suivi biologique .....</b>	<b>- 74 -</b>
3.1	L'absence de contrôles biologiques [62], [63] et [64] .....	- 74 -
3.1.1	Problèmes dus à l'absence de surveillance biologique régulière .....	- 74 -
3.2	Intérêts et limites des tests usuels de l'hémostase .....	- 75 -
3.2.1	Tests sans intérêt pour les nouveaux anticoagulants oraux.....	- 75 -
3.2.2	Tests usuels de l'hémostase sensibles aux nouveaux anticoagulants oraux. -	- 76 -
3.2.2.1	Sensibilité du dabigatran [65] et [66] .....	- 76 -
3.2.2.2	Sensibilité du rivaroxaban .....	- 77 -
3.2.2.3	Sensibilité de l'apixaban .....	- 77 -
3.2.3	Intérêt des tests usuels de l'hémostase sensibles aux AOD .....	- 78 -
3.2.4	Limites des tests usuels de l'hémostase (TP, TCA) [67] et [68].....	- 78 -
3.3	Développement de dosages spécifiques.....	- 79 -
3.3.1	Principe des dosages spécifiques .....	- 79 -
3.3.1.1	Dosages spécifiques du dabigatran .....	- 79 -
3.3.1.2	Dosages spécifiques du rivaroxaban.....	- 80 -
3.3.1.3	Dosages spécifiques de l'apixaban .....	- 80 -
3.3.2	Intérêts des dosages spécifiques.....	- 81 -
3.3.3	Limites des dosages spécifiques des AOD.....	- 81 -
3.4	Modalités de suivi en l'absence de contrôle biologique régulier .....	- 82 -
3.4.1	Suivi régulier du patient .....	- 82 -
3.4.2	Education thérapeutique [69] et [70] .....	- 82 -
<b>4</b>	<b>Variabilités pharmacocinétiques interindividuelles .....</b>	<b>- 84 -</b>
4.1	Les sources de variabilités pharmacocinétiques [71] .....	- 84 -
4.2	Les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles observées.....	- 85 -

<b>5</b>	<b>Mésusage des nouveaux anticoagulants oraux directs .....</b>	<b>- 86 -</b>
5.1	Risque important de mésusage.....	- 86 -
5.2	Plan de Gestion de Risque des nouveaux anticoagulants.....	- 86 -
5.2.1	Dabigatran .....	- 86 -
5.2.2	Rivaroxaban.....	- 87 -
5.2.3	Apixaban.....	- 87 -
5.3	Suivi national renforcé de pharmacovigilance [72] et [73] .....	- 88 -
5.4	Plan de minimisation du risque.....	- 89 -
<b>6</b>	<b>Défi sécurité en cas de chirurgie ou d'acte invasif .....</b>	<b>- 89 -</b>
6.1	Problèmes rencontrés en cas de chirurgie ou d'acte invasif .....	- 89 -
6.2	Facteurs déterminants pour l'arrêt d'un anticoagulant avant une intervention chirurgicale .....	- 90 -
6.2.1	La demi-vie d'élimination du médicament .....	- 90 -
6.2.2	Le seuil de sécurité hémostatique .....	- 91 -
6.3	Bilans biologiques préalables à l'opération .....	- 92 -
6.3.1	Mesures des taux plasmatiques.....	- 92 -
6.3.2	Méthode dégradée : la réalisation des tests usuels d'hémostase (TQ, TCA) -	92
6.4	Propositions en cas de chirurgie ou d'acte invasif.....	- 93 -
6.4.1	Propositions en cas de chirurgie ou acte invasif programmé .....	- 93 -
6.4.1.1	Chirurgie ou acte invasif programmé à faible risque hémorragique.....	- 94 -
6.4.1.2	Chirurgie ou acte invasif programmé à risque hémorragique modéré ou élevé .....	- 94 -
6.4.2	Propositions en cas de chirurgie ou d'acte invasif non programmé.....	- 96 -
6.4.2.1	Propositions en cas de recours aux mesures des taux plasmatiques.....	- 96 -
6.4.2.2	Propositions en cas de recours aux tests usuels d'hémostase .....	- 99 -
6.4.2.3	Propositions en cas d'impossibilité d'atteindre un seuil de sécurité hémostatique -	100 -
6.5	La reprise postopératoire de l'anticoagulation.....	- 100 -
<b>7</b>	<b>Patients exclus des essais cliniques .....</b>	<b>- 101 -</b>
7.1	Absence d'étude dans le traitement des évènements thrombo-emboliques veineux associés à un cancer [74] et [75] .....	- 101 -
7.2	Absence d'efficacité du dabigatran chez les patients avec prothèses valvulaires mécaniques [76] .....	- 103 -

<b>8</b>	<b>Le défi économique.....</b>	<b>- 104 -</b>
8.1	Le rapport coût-efficacité [78] .....	- 104 -
8.2	L'aspect économique des AOD en France.....	- 105 -
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>- 107 -</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>- 109 -</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>- 127 -</b>
	<b>LISTES DES FIGURES.....</b>	<b>- 128 -</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 129 -</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

TCA : Temps de céphaline avec activateur.

M/T : Rapport temps malade/temps témoin.

INR : International normalized ratio.

TP : Taux de prothrombine.

TQ : Temps de Quick.

ISI : International sensitivity index.

ClCr : Clairance de la créatinine.

AVK : Anti-vitamine K.

AOD : Anticoagulant oral direct.

HNF: Héparine non fractionnée.

HBPM: Héparine de bas poids moléculaire.

TIH : Thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine.

SC : Sous-cutanée.

CAC : Clinique des anticoagulants.

CSCTA : Centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants.

EVEV : Évènements thromboemboliques veineux.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

CYP450 : Cytochrome P450.

FA : Fibrillation auriculaire.

NYHA : New-York heart association.

PTH : Prothèse totale de hanche.

PTG : Prothèse totale du genou.

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse.

P-gp : Glycoprotéine P.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

TVP : Thrombose veineuse profonde.

EP : Embolie pulmonaire.

HAS : Haute autorité de santé.

GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

CCP : Concentrés du complexe prothrombinique.

rh-FVIIa : Facteur VIIa humain recombinant.

TT : Temps de thrombine.

ECT : Temps de coagulation par l'écarine.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

PGR : Plan de gestion de risque.

Cmax : Concentration maximale.

Cmin : Concentration minimale.

CHMP : Comité des médicaments à usage humain.

## DÉFINITIONS

---

**TCA** : Temps de Céphaline avec Activateur : [1]

C'est un test biologique mesurant un temps de coagulation dont la valeur est obtenue par activation de la voie intrinsèque de la coagulation. Ce temps est rapporté au temps observé chez un témoin : le TCA est normal pour un rapport temps-malade/temps-témoin (M/T) < 1,2.

**INR** : International Normalized Ratio : [2]

Pour comprendre l'INR, il est important de rappeler la notion de TP, TQ :

- *Le Taux de Prothrombine (TP)* explore la voie extrinsèque de la coagulation, soit les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène de la coagulation ; sur ces 4 facteurs, 3 (II, VII, et X) sont vitamine K-dépendants. Le TP est donc le test de surveillance des traitements anti-vitamine K.

Ce TP est la transformation du *Temps de Quick (TQ)* en pourcentage. Le TQ est réalisé en mettant en présence un plasma citraté avec un réactif : la thromboplastine calcique, qui joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Le plasma coagule et le temps obtenu s'appelle le Temps de Quick.

- *L'International Normalized Ratio (INR)* est apparu dans les années 1983 devant les problèmes d'interprétation du TP. En effet, la valeur d'un TP est fonction de sa réalisation technique, en particulier du réactif (thromboplastine) et de l'automate utilisés dans chaque laboratoire. Ainsi, chaque réactif est calibré par rapport à une thromboplastine internationale de référence, permettant d'établir un facteur appelé ISI (International Sensitivity Index). A partir de cet ISI, un calcul transforme le TQ en INR :  $INR = (TQ \text{ du patient} / TQ \text{ Témoin})^{ISI}$ . L'INR est uniquement validé pour les traitements par anti-vitamine K mais permet des comparaisons entre laboratoires.

**ClCr** : Clairance de la créatinine : [3]

Elle permet chez l'adulte de se renseigner sur l'état de la fonction rénale. Elle est exprimée en mL/min et est calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :  $ClCr = (140 - \text{âge en année}) / \text{créatinine en } \mu\text{mol/L} \times \text{poids en kg} \times k$ , où k vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

## INTRODUCTION

---

Les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire et les anti-vitamines K (AVK) sont les anticoagulants conventionnels qui ont dominé la scène pendant plusieurs décennies. Ils agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation. Or les inconvénients des traitements anticoagulants conventionnels ont inéluctablement incité la recherche de nouvelles molécules.

De nouveaux médicaments issus de la synthèse chimique et dirigés vers une cible spécifique, principalement la thrombine ou le facteur Xa, ont été développés. L'espoir de produits plus sûrs d'utilisation, plus efficaces, actifs par voie orale, et moins contraignants en matière de surveillance biologique est apparu.

Outre le fondaparinux déjà commercialisé depuis quelques années, des anticoagulants novateurs, ciblant également un seul facteur de la coagulation et oraux, viennent d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, ouvrant ainsi une nouvelle ère dans l'anticoagulation.

Le **dabigatran**, inhibiteur direct de la thrombine, le **rivaroxaban** et l'**apixaban**, inhibiteurs directs du facteur Xa, sont les trois molécules les plus avancées dans leur développement. Par rapport aux anticoagulants conventionnels, ces molécules présentent de nombreuses facilités de maniement grâce à :

- Leur administration par voie orale à dose fixe, sans avoir recours à une surveillance biologique de routine pour évaluer leur efficacité ou leur tolérance ;
- Leur demi-vie courte et leur profil pharmacocinétique favorable, ne nécessitant pas le recours à un antidote.

L'émergence de ces nouvelles molécules représente une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de la maladie thromboembolique en général, offrant une alternative potentielle aux AVK et/ou aux héparines.

C'est ainsi que les nouveaux Anticoagulants Oraux Directs, dit AOD, se rapprocheraient de *l'anticoagulant « idéal »*.

En raison de leurs propriétés et des résultats d'essais cliniques très encourageants, certains médecins prescrivent les AOD de manière systématique, y compris dans des populations à haut risque. Pourtant, des problèmes sont rapportés en pratique clinique, tout

particulièrement des cas d'hémorragies majeures. Paradoxalement, la communauté médicale se met à réclamer ce dont elle voulait se débarrasser : Ne devrait-on pas adapter les doses? Ne serait-il pas mieux d'avoir un suivi biologique pour évaluer la tolérance voire même l'efficacité du traitement? Ne faut-il pas un antidote en cas d'hémorragie?

Parallèlement, des groupes d'experts ont fait des propositions, pour essayer de faire face aux problèmes non résolus des anticoagulants oraux directs.

Dans cette thèse, nous présenterons dans un premier temps, les limites des anticoagulants conventionnels et l'essor des nouveaux anticoagulants oraux.

Enfin, dans un second temps, nous aborderons les problèmes rencontrés en pratique avec les AOD et les solutions actuellement proposées relevant les différents défis.

# **PREMIÈRE PARTIE : LES LIMITES DES ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS, L'ESSOR DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ET LES DONNÉES ACTUELLES**

---

## **1 Les limites des traitements anticoagulants conventionnels [4] et [5]**

Les anticoagulants conventionnels se divisent en deux groupes : ceux utilisés par voie parentérale et ceux utilisés par voie orale.

Parmi les injectables, seront évoqués :

- Les Héparines Non Fractionnés (HNF) ou héparines standards ;
- Les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) ;
- Le fondaparinux (Arixtra®).

Les héparines restent souvent le traitement d'urgence grâce à leur action immédiate et l'existence d'un antidote : la protamine.

Parmi les anticoagulants conventionnels oraux, seuls les anti-vitamines K sont présents sur le marché. En France, 600 000 patients sont traités par AVK. Ils présentent l'avantage d'être administrés per os en une prise journalière.

### **1.1 Les limites du traitement héparinique**

#### **1.1.1 Limites communes aux héparines (HNF et HBPM) [6]**

Toutes les héparines ont l'inconvénient d'être des produits d'origine extractive, à partir de tissus biologiques, actuellement l'intestin de porc.

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés qui ne sont pas absorbés par voie digestive, ce qui explique leur mode d'administration, la voie injectable.

L'action des héparines est indirecte : elles potentialisent l'effet de l'antithrombine, inhibiteur naturel de la thrombine (facteur IIa) ou du facteur Xa. De plus, les héparines sont incapables d'inhiber les facteurs IIa ou Xa, lorsqu'ils sont liés à la fibrine ou au complexe prothrombinase.

Un effet secondaire redouté est le risque de Thrombopénie Immuno-allergique induite par l'Héparine : les TIH. En effet, dans de rares cas, le complexe facteur 4 plaquettaire antihéparinique-héparine produit la formation d'anticorps qui se fixent sur les plaquettes et les activent. De graves accidents thrombotiques artério-veineux peuvent alors survenir. Le risque de tels syndromes TIH-thrombose est cependant moindre avec les HBPM.

En cas d'antécédents de TIH, l'usage d'une héparine, quelle qu'elle soit, est contre-indiqué.

Un bilan biologique initial doit être effectué : plaquettes, Temps de Quick (TQ) ou Temps de Prothrombine (TP), Temps de Céphaline avec Activateur (TCA), Clairance de la Créatinine (ClCr).

Dans tous les cas, il est indispensable de surveiller le taux de plaquettes avant le traitement puis deux fois par semaine pendant un mois, puis une fois par semaine.

En traitement préventif et curatif, le traitement par une héparine ne nécessite habituellement pas de surveillance de l'hémostase (excepté le taux de plaquettes) sauf chez le sujet âgé, les malades présentant un poids supérieur ou inférieur à la normale, chez l'insuffisant rénal, en cas de manifestations hémorragiques. Une mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa) pourra être effectuée grâce à la méthode chromométrique basée sur le TCA.

En cas d'incident hémorragique grave, il existe un antidote valable pour toutes les héparines : le sulfate de protamine. Celui-ci peut néanmoins entraîner un choc, une hypotension, une bradycardie, un excès de protamine est hémorragique et ne neutralise qu'incomplètement les HBPM.

Toutefois, les inconvénients du traitement héparinique sont en général moins marqués que ceux des anti-vitamines K (cf. paragraphe 1.3 Les limites du traitement par anti-vitamines K) car les traitements par héparine sont le plus souvent de courte durée.

### **1.1.2 Limites des HNF**

La demi-vie plasmatique des HNF est dose-dépendante : elle s'allonge quand la dose injectée augmente, ce qui explique les difficultés d'équilibration souvent rencontrées.

De plus, pour une même dose injectée, l'efficacité anticoagulante d'une HNF dépend de nombreux facteurs ; on peut citer l'état de la fonction hépatique et rénale, le taux circulant d'antithrombine, le chiffre des plaquettes, le taux de facteur VIII (anti hémophilique A).

Les traitements curatifs imposent donc une surveillance biologique par le TCA et/ou le dosage de l'héparinémie.

Par ailleurs, il existe un risque d'ostéoporose induite par les traitements hépariniques standards au long cours, nécessitant une attention, en particulier chez la femme (grossesse, ménopause).

### **1.1.3 Limites des HBPM**

L'élimination des HBPM est rénale avec un risque d'accumulation chez l'insuffisant rénal et une contre-indication si la clairance de la créatinine est  $< 30\text{mL}/\text{min}$ .

Cependant les HBPM sont préférées aux HNF en pratique pour leur demi-vie plus longue et pour un moindre risque de thrombopénie immuno-allergique.

## **1.2 Les limites du traitement par fondaparinux (Arixtra®) [7] et [8]**

Le fondaparinux présente de nombreux avantages par rapport aux héparines.

Tout d'abord, il est le seul pentasaccharide obtenu par synthèse. C'est donc un produit parfaitement défini sur le plan chimique, ce qui confère une reproductibilité des lots et l'avantage de ne pas présenter de risque de contamination par un agent pathogène d'origine animale, contrairement aux héparines.

De plus, il s'agit de la séquence la plus petite de l'héparine permettant la liaison de celle-ci à l'antithrombine : l'action est ciblée (activité anti-Xa seulement). Il possède donc un très faible poids moléculaire parfaitement homogène.

Le risque de thrombopénie n'existe pas, car il ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire, et la surveillance biologique de la numération plaquettaire n'est pas nécessaire.

En revanche, il présente aussi les contraintes d'administration de la voie parentérale sous-cutanée (SC) et agit de façon indirecte et dépendante de l'antithrombine.

De plus, le TCA n'est pas prolongé, même en cas de surdosage, et pourtant, le patient est exposé à un risque hémorragique comparable à celui d'une HNF ou d'une HBPM.

Il ne possède pas d'antidote, et il est non dialysable du fait de sa liaison à l'antithrombine.

L'insuffisance rénale est une contre-indication.

### **1.3 Les limites du traitement par anti-vitamine K [9]**

En France, les AVK sont la première cause d'accidents iatrogènes et 17000 hospitalisations par an (IC 95% : 9 200 à 29 700) sont dues aux complications hémorragiques.

La fenêtre thérapeutique étroite ainsi que l'extrême variabilité interindividuelle de l'effet anticoagulant nécessitent un monitoring biologique régulier par la mesure de l'INR, pour un temps passé en zone thérapeutique n'excédant pas 65% dans les meilleures conditions.

Une adaptation posologique doit être effectuée en fonction de chaque résultat d'INR.

En dépit de l'efficacité bien démontrée des AVK, près de 50% des patients ne recevraient pas ce traitement dans une indication justifiée par crainte des hémorragies et des difficultés de la surveillance biologique destinée à maintenir l'INR dans des limites précises.

En outre, d'autres causes de déséquilibre de l'INR, comme les pathologies aiguës, les multiples interactions médicamenteuses ou alimentaires, sont autant d'inconvénients à l'utilisation des AVK.

Les interactions médicamenteuses interférant avec la pharmacocinétique sont une des causes très fréquentes de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK : certains médicaments potentialisent tandis que d'autres diminuent l'effet de l'AVK. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active, et donc le risque de saignement.

Les AVK présentent l'avantage d'être administrés par voie orale, mais ont un délai d'action lent, requérant un traitement anticoagulant injectable d'action rapide préalable (cf. Tableau n°1).

Un risque, rare mais grave, de nécrose cutanée sur hypercoagulabilité transitoire en début de traitement est connu en cas de déficit en protéine C ou S vitamine K-dépendant.

Les AVK sont contre-indiqués durant la grossesse car sont particulièrement tératogènes et foëto-toxiques. L'allaitement est aussi une contre-indication sauf avec la warfarine.

L'éducation du patient est donc le point essentiel du traitement par AVK : il doit prévenir son chirurgien-dentiste, le pédicure, il ne doit pas recevoir d'injection intramusculaire, ni abuser d'aliments riches en vitamine K (tous les choux, brocolis, choucroute, épinard, fenouil, avocat, tomate...), doit réduire l'alcool, ne doit pas s'auto-médiquer et une contraception chez la femme en âge de procréer doit être discutée.

<b>AVK A demi-vie courte</b>	<b>Demi-vie (heures)</b>	<b>Dose par comprimé (mg)</b>	<b>Durée d'action* (jours)</b>
<b>Acénocoumarol : Sintron®</b>	8-9	4	2-3
<b>Acénocoumarol : Minisintron®</b>		1	
<b>Fluindione : Préviscan®</b>	30	20	3-4
<b>Warfarine : Coumadine 5 mg®</b>	35-45	5	4
<b>Warfarine : Coumadine 2 mg®</b>		2	

*\*Sous le terme de durée d'action, on entend le délai moyen d'obtention de l'hypocoagulabilité après la première prise et le délai de réversibilité après arrêt du traitement.*

**Tableau n°1 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France [4]**

Toutes ces difficultés expliquent la prise en charge de ce traitement par des structures spécifiques, appelées Cliniques des AntiCoagulants (CAC) dans les pays européens du nord et les pays anglo-saxons. Une CAC regroupe une équipe (médecin, biologiste, infirmier...), ayant en charge l'éducation du patient, et participant à l'équilibre et à la surveillance du traitement. En France, d'exceptionnelles structures respectant les parcours de soins spécifiques à la France ont tenté de se rapprocher de cette prise en charge. Deux d'entre elles persistent, l'une au CHU de Toulouse impliquant surtout les libéraux, et une seconde à Rouen qui associe médecins libéraux, infirmiers de proximité, pharmaciens et médecins hospitaliers du CHU de Rouen, dans une structure appelée le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants ou CSCTA.

## 2 L'essor des nouveaux anticoagulants oraux directs

### 2.1 A la recherche d'un anticoagulant « idéal » [10], [11], [12] et [13]

Face aux inconvénients des traitements conventionnels, le développement d'un meilleur agent devient un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique. L'anticoagulant idéal devrait avoir les caractéristiques suivantes :

- Être actif par voie orale (pour une facilité d'administration) ;
- Présenter un délai d'action rapide (pour un effet immédiat) ;
- Pouvoir être utilisé à dose fixe avec une pharmacocinétique prévisible (pour ne pas avoir recours à une surveillance biologique) ;
- Ne pas présenter d'interactions médicamenteuses ou alimentaires ;
- Permettre après arrêt de retrouver une coagulation normale le plus rapidement possible (en cas de situations critiques, gestes invasifs urgents ou d'hémorragies) ;
- Avoir une élimination indépendante de la fonction rénale ou hépatique ;
- Avoir un antidote disponible (pour antagoniser l'anticoagulant en cas de saignement majeur) ;
- Être plus efficace avec moins d'effets secondaires que les anticoagulants conventionnels ;
- Avoir un bénéfice clinique net favorable en terme d'efficacité et de sécurité ;
- Être peu coûteux.

À la lumière de nombreux résultats déjà disponibles, de nouvelles molécules ont des caractéristiques se rapprochant de celles recherchées de l'anticoagulant « idéal », représentant ainsi un nouvel espoir thérapeutique. Le développement des nouveaux anticoagulants oraux directs correspond à cette volonté de satisfaire ces caractéristiques. Les avantages attendus sont l'amélioration de la qualité de vie des patients, l'absence de surveillance biologique astreignante, la facilité des interruptions et des mises en route de ces traitements administrés per os, et surtout un moindre risque d'évènements indésirables.

Selon le protocole classique de développement des anticoagulants, les AOD ont tout d'abord été évalués en prévention du risque des événements thromboemboliques veineux (ETE) au décours d'une chirurgie orthopédique programmée majeure, préalable indispensable à l'étude des nouveaux anticoagulants. Ces molécules ont ainsi fait leurs preuves dans cette indication, à l'origine de leur première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les trois AOD actuellement commercialisés en France et que nous étudierons tout au long de cette thèse sont :

- ✓ un inhibiteur direct du facteur IIa : le dabigatran etexilate (Pradaxa®) ;
- ✓ deux inhibiteurs directs du facteur Xa : le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

Par ailleurs, il n'existe pas d'essais thérapeutiques comparatifs entre les différents AOD sur le marché. Les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études dans la fibrillation atriale RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments.

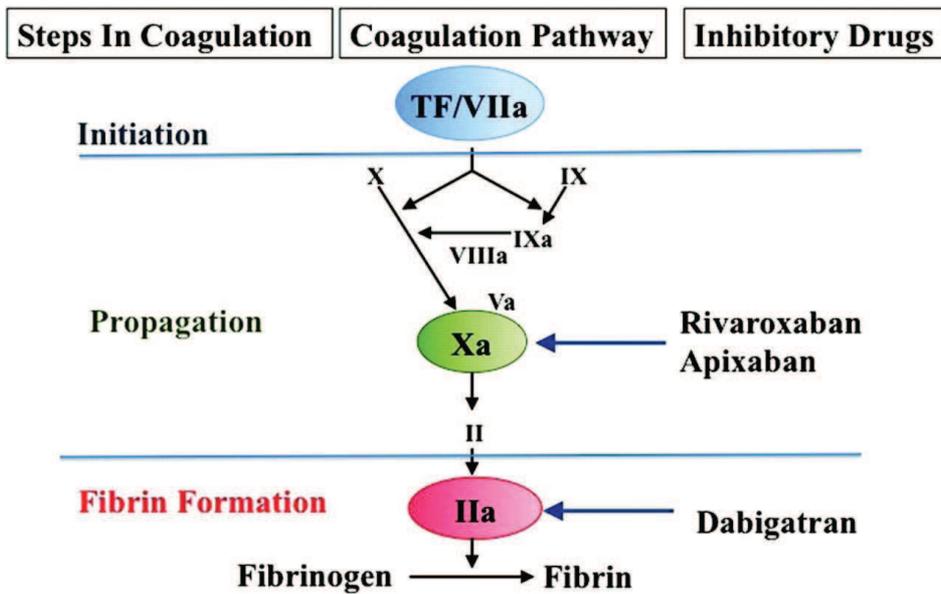
## **2.2 Avantages des nouveaux anticoagulants oraux directs**

### **2.2.1 Médicaments synthétiques actifs par voie orale**

À l'inverse du fondaparinux, les AOD sont des médicaments synthétiques actifs per os.

### **2.2.2 Action plus ciblée [14]**

Contrairement aux AVK, qui bloquent plusieurs étapes de la coagulation en réduisant la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants, et aux héparines qui ont une activité indirecte mixte anti-IIa et anti-Xa, les AOD inhibent directement une seule étape dans la cascade de la coagulation. En occupant une position élective, en participant aussi bien à la voie intrinsèque qu'extrinsèque de celle-ci, la thrombine et le facteur Xa représentent donc les cibles directes des nouveaux anticoagulants oraux directs (cf. Figure n° 1).



*Figure n° 1 : Points d'impact des AOD sur un schéma simplifié de la cascade de la coagulation [15]*

Ainsi, les AOD permettent une inhibition directe et sans l'intermédiaire de l'antithrombine, du facteur Xa ou du facteur IIa. Par ailleurs, ils n'interagissent pas avec le facteur 4 plaquettaire et n'induisent donc pas de thrombopénie d'origine immune.

### 2.2.3 Demi-vie courte et délai d'action rapide [16]

Ces agents ont la caractéristique d'agir avec un délai d'action rapide et ont une demi-vie courte. Les demi-vies des AOD sont de 7 à 17 heures en moyenne, contre 38 à 42 heures pour la warfarine. Lors d'un arrêt du traitement, les effets de ces nouveaux agents vont donc être plus rapidement dissipés par rapport à la warfarine. Ceci est un avantage considérable en faveur des AOD, car après un arrêt de la warfarine, il faut quatre à cinq jours pour que les effets anticoagulants disparaissent, délai nécessaire à la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants. Par ailleurs, leur délai d'action rapide évite souvent un traitement héparinique préalable.

## 2.2.4 Fenêtre thérapeutique large

La large fenêtre thérapeutique permet d'espérer une pharmacocinétique plus linéaire que celle des AVK. En effet, ces AOD sont mis en avant grâce à une pharmacocinétique dite prévisible (cf. Tableau n°2).

Par conséquent :

- ✓ Ces agents ont une meilleure stabilité métabolique ne nécessitant pas d'adaptation posologique, en dehors de contextes particuliers attendus que sont l'insuffisance rénale, hépatique et l'âge élevé ;
- ✓ Une surveillance de routine de l'effet anticoagulant n'est pas nécessaire ;
- ✓ Ils présentent peu d'interactions médicamenteuses et aucune interaction alimentaire n'est connue à ce jour.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Inhibition directe du facteur</b>	IIa	Xa	Xa
<b>Biodisponibilité</b>	6,5% (220 mg)	80 à 100% (10 mg)	50% (10 mg)
<b>Pic d'action</b>	0,5 à 2h	2 à 4h	1 à 3h
<b>Liaison protéines plasmatiques</b>	35%	92 à 95%	84%
<b>Clairance rénale</b>	80%	33%	25%
<b>Demi-vie avec clairance créatinine normale (volontaires sains)</b>	12 à 14h	5 à 9h	8 à 15h

**Tableau n°2 : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs [17]**

## 3 Description et données actuelles des anticoagulants oraux directs

### 3.1 Inhibiteurs oraux directs du facteur IIa

Le facteur IIa, ou thrombine, est un élément clé dans l'hémostase physiologique : elle permet la conversion du fibrinogène en fibrine mais potentialise sa propre formation par activation des facteurs V, VIII et XI, menant à la formation exclusive du caillot d'hémostase. Des inhibiteurs directs de la thrombine, les « gatrans », ont ainsi été développés. Actuellement, seul le dabigatran (Pradaxa®) est présent sur le marché.

#### 3.1.1 Le dabigatran (Pradaxa®), Laboratoire Boehringer Ingelheim

##### 3.1.1.1 Mode d'action

Le dabigatran est un inhibiteur spécifique non peptidique de la thrombine. Il agit en se liant directement et de façon réversible au site catalytique de la thrombine libre et liée à la fibrine. Ainsi, il empêche la conversion du fibrinogène en fibrine, et donc la formation du caillot.

##### 3.1.1.2 Propriétés pharmacocinétiques [18] et [19]

- **Absorption**

Le dabigatran est commercialisé sous forme dabigatran etexilate, une prodrogue inactive. Celle-ci est rapidement absorbée avec une biodisponibilité absolue de seulement 6,5%. L'ingestion concomitante d'aliments ne modifie pas cette biodisponibilité.

Le dabigatran est commercialisé dans des gélules, qui sont remplies de micro-granules de médicament contenant un noyau d'acide tartrique, celui-ci servant de microenvironnement acide pour en renforcer son absorption ; notons qu'une dyspepsie associée au dabigatran est rapportée chez au moins 10% des sujets traités.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 2 heures suivant l'administration. Sa demi-vie est de 8 heures pour une dose unique. Après l'administration de doses multiples, la demi-vie d'élimination est de 12 à 14 heures et peut s'allonger jusqu'à 17 heures.

- **Distribution**

Le dabigatran se lie faiblement aux protéines plasmatiques (environ 35%). Le volume de distribution est de 60 à 70 litres.

- **Métabolisme**

Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement hydrolysé en une substance active, le dabigatran, par des estérases plasmatiques et hépatiques non sélectives. Le dabigatran est aussi susceptible d'être glucuronidé pour former des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Ensemble, les quatre isomères du dabigatran glucuronidé représentent environ 20% de l'exposition en substance active.

Le dabigatran n'est pas métabolisé par les iso enzymes du cytochrome P450 (CYP450).

- **Elimination**

L'élimination est principalement rénale. Il est en effet excrété sous forme inchangée, à environ 80% par les urines et seulement 20% par le système biliaire.

### ***3.1.1.3 Indications thérapeutiques*** [20] et [21]

Le dabigatran est un médicament autorisé chez l'adulte dans l'Union Européenne dans les indications suivantes :

- ✓ Pradaxa® 75 et 110 mg : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

- ✓ Pradaxa® 110 et 150 mg : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une Fibrillation Atriale (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% ;
  - insuffisance cardiaque de grade NYHA (New-York Heart Association)  $\geq 2$  ;
  - âge  $\geq 75$  ans ;
  - âge  $\geq 65$  ans avec hypertension artérielle ou diabète ou atteinte coronarienne ;
  - antécédents d'accident vasculaire systémique (AVC) ou d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.
  
- **Le dabigatran dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique à risque majeur [22]**

L'évaluation du bénéfice clinique du dabigatran en prévention des accidents thromboemboliques dans cette indication repose sur les résultats de deux études pivots de phase III :

- ✓ Pour prothèse totale de hanche (PTH) : l'étude *RE-NOVATE*.
- ✓ Pour prothèse totale de genou (PTG) : l'étude *RE-MODEL*.

Il a ainsi été démontré sa non-infériorité, aussi efficace et aussi bien toléré que l'enoxaparine 40mg.

Le traitement commence 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale par la prise d'une gélule, et les jours suivants, par la prise de deux gélules par jour en une prise, gélule à 110 mg (sauf chez les personnes de plus de 75 ans où les gélules seront dosées à 75 mg). La durée du traitement est de dix jours après prothèse du genou et de 28 à 35 jours après prothèse de la hanche.

- **Le dabigatran dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [23]**

Le bénéfice clinique du dabigatran a été évalué dans l'essai RE-LY dont l'objectif était de démontrer sa non-infériorité, puis éventuellement sa supériorité, dans deux posologies, par rapport à une dose de warfarine ajustée selon l'INR cible (entre 2 et 3) :

- ✓ A la posologie de 150 mg deux fois par jour : il est plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC, la quantité d'effet est modeste et biaisée par la réalisation en ouvert de l'étude. A cette posologie, les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, notamment d'hémorragies gastro-intestinales graves, sont plus fréquents avec le dabigatran qu'avec warfarine.
- ✓ A la posologie de 110 mg deux fois par jour : seule sa non-infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée.

L'étude RE-LY met en évidence une diminution des accidents hémorragiques intracérébraux. Par ailleurs, un mécanisme ayant conduit à une augmentation du taux d'infarctus du myocarde dans le groupe dabigatran (particulièrement avec le dabigatran à 150 mg deux fois par jour) reste à expliquer. À noter que ce dernier résultat n'a pas été retrouvé dans les essais concernant la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Les dosages concernés par cette indication sont ceux de 150 mg et 110 mg pour s'adapter au profil des patients : soit 150 mg deux fois par jour pour un profil normal, et 110 mg deux fois par jour en cas de facteurs de risque (exemples : patients âgés > 75 ans, patients à risque hémorragique élevé, l'association au vérapamil).

#### ***3.1.1.4 Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières***

- **Interactions médicamenteuses [24]**

Dans les études, il a été établi que le CYP450 ne joue pas un rôle majeur dans le métabolisme du dabigatran. Il n'y a donc pas d'interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP450. En revanche, le dabigatran etexilate (forme non hydrolysée), est un substrat d'une protéine de transport, la glycoprotéine P (P-gp). Tout risque d'interactions se situe donc dans la phase d'absorption du médicament. En règle générale, aucun ajustement de dose n'est nécessaire avec l'utilisation concomitante d'inhibiteur ou inducteur de la P-gp. Mais les puissants agents stimulant ou inhibant la P-gp peuvent avoir des effets sur l'exposition au dabigatran.

Par conséquent une administration concomitante doit être évitée avec :

- ✓ Les puissants inducteurs de la P-gp, comme la rifampicine, le millepertuis ou certains médicaments antiépileptiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne : ils peuvent empêcher l'atteinte du pic plasmatique du dabigatran.
- ✓ Les puissants inhibiteurs de la P-gp, comme le kétoconazole, la quinidine, des immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la protéase du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) : ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et donc le risque hémorragique.

D'autres interactions sont à prendre en compte notamment avec :

- ✓ Le vérapamil : il augmente l'exposition au dabigatran seulement s'ils sont présents en même temps dans le tractus gastro-intestinal. Ainsi, les deux médicaments ne doivent être pris dans une même prise et leur utilisation concomitante nécessite un ajustement posologique en dabigatran.
- ✓ La dronédarone : elle augmente l'exposition au dabigatran (de 1,7 à 2 fois). L'association est désormais contre-indiquée.
- ✓ L'amiodarone : elle augmente la biodisponibilité du dabigatran. Il faut réduire la posologie de ce dernier.

Le risque d'interaction attribuable à un déplacement de liaison des protéines plasmatiques est relativement faible car ce phénomène ne dépend pas de la concentration.

- **Précautions d'emploi chez le sujet âgé**

Une augmentation de l'exposition au médicament (40 % à 60 %) chez les patients âgés a été signalée comparativement aux sujets plus jeunes.

Ainsi, pour les patients âgés entre 75 et 80 ans, une réduction de la dose journalière doit être envisagée (soit 110 mg deux fois par jour).

La dose la plus faible est obligatoire pour les patients âgés de plus de 80 ans.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal**

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie est allongée et l'exposition au dabigatran est plus grande, en raison de la faible clairance rénale de la substance. Pour rappel, les reins représentent la principale voie d'élimination du dabigatran.

Ainsi :

- ✓ En cas d'atteinte rénale légère (ClCr entre 50 et 80 mL/min), aucun ajustement de dose n'est nécessaire. Une surveillance clinique étroite est néanmoins recommandée chez ces patients.
- ✓ En cas d'atteinte rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min), la dose journalière devra être ajustée, grâce notamment à l'utilisation de la forme à 75 mg dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, ou 110 mg dans la prévention de l'AVC en fonction du risque hémorragique.
- ✓ En cas d'atteinte rénale sévère, l'exposition au dabigatran est six fois plus importante, d'où la contre-indication pour cette population.

Dans tous les cas, une surveillance de la fonction rénale avant et pendant l'exposition au dabigatran doit être envisagée.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique**

Dans les études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du dabigatran, aucune différence n'a été constatée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Toutefois, ces données proviennent d'un nombre limité de patients. De plus, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques. Ainsi, l'utilisation du dabigatran n'est pas recommandée chez les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale.

- **Précautions d'emploi particulier au dabigatran [25]**

Une précaution est nécessaire chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien ou de gastrite, car l'effet indésirable le plus fréquent du dabigatran est la dyspepsie, dû à l'acide tartrique contenu dans les microgranules. C'est pourquoi les gélules doivent être avalées entières, sans les ouvrir.

- **Contre-indications** [26]

Les contre-indications communes aux AOD sont développées uniquement dans cette rubrique :

- ✓ Saignement évolutif cliniquement significatif.
- ✓ Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artério-veineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
- ✓ Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple : HNF, HBPM, fondaparinux, anticoagulants oraux (AVK, autre AOD), sauf en cas de changement de traitement pour dabigatran ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Les contre-indications propres au dabigatran sont :

- ✓ Association au kétoconazole (sauf si il est destiné à être appliqué sur la peau), l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus et la dronédarone.
- ✓ L'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).
- ✓ L'insuffisance hépatique ou maladie du foie associé à une coagulopathie ou susceptible d'avoir un impact sur la survie.
- ✓ Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette mise à jour des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) se base sur les données d'un essai clinique de phase II et de son extension, où un nombre plus important d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran par rapport à la warfarine.
- ✓ Grossesse et allaitement.

### 3.1.1.5 Etudes en cours

- **Le dabigatran dans le traitement curatif à la phase aiguë des maladies thromboemboliques veineuses chez l'adulte [27]**

L'évaluation du bénéfice clinique du dabigatran dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) au stade aigu, associées ou non à une embolie pulmonaire (EP) repose sur les résultats de l'essai clinique *RECOVER*. Cet essai de phase III compare l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban par rapport à ceux de la warfarine (à dose ajustée selon un INR entre 2 et 3). La posologie étudiée est extrapolée de l'étude de dose dans la fibrillation auriculaire car il n'y a pas eu d'étude de dose spécifique. Dans ces conditions, il est difficile d'émettre des hypothèses fiables sur une éventuelle augmentation de posologie pour la phase initiale du traitement. Les effets du dabigatran ont donc été évalués après une administration préalable d'un traitement anticoagulant parentéral. Les résultats montrent qu'une dose fixe de dabigatran 150 mg deux fois par jour s'avère aussi efficace que la warfarine avec une tolérance similaire. Il n'y a donc pas de différence significative en termes d'effets indésirables, hormis la dyspepsie, qui est significativement plus fréquente dans le groupe dabigatran.

Par ailleurs, une étude jumelle, l'étude *RECOVER 2*, évalue l'efficacité et la sécurité du médicament dans le but d'obtenir des résultats plus représentatifs qui confirmeraient les résultats de *RECOVER*.

- **Le dabigatran dans la prévention secondaire des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte [28]**

Deux études de phase III de poursuite de traitement, l'essai *RESONATE* et l'essai *REMEDY*, ont été menées en double aveugle et de façon randomisée sur des patients déjà traités pour leur TVP ou EP, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dabigatran dans la prévention secondaire de la MTEV.

L'étude *RESONATE* compare l'anticoagulant à la dose de 150 mg deux fois par jour au placebo : cette étude placebo-contrôle a été conçue pour déterminer si le dabigatran est supérieur au placebo pour la prévention d'une thromboembolie veineuse récidivante.

Dans cet essai, le dabigatran réduit significativement les taux de récurrence des thromboembolies veineuses, mais avec un risque beaucoup plus élevé de saignement.

L'étude *REMEDY* compare l'anticoagulant à la dose de 150 mg deux fois par jour à la warfarine à la dose ajustée selon l'INR cible (entre 2 et 3) : cette étude a été conçue pour montrer que le dabigatran est non-inférieur à la warfarine dans la même indication, y compris les décès liés à la maladie thromboembolique veineuse.

Dans cet essai, le dabigatran est effectivement non inférieur à la warfarine dans la prévention de la récurrence thrombo-embolique veineuse.

➤ **Le dabigatran dans la prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients adultes présentant un syndrome coronarien aigu [29]**

Le dabigatran est étudié dans l'essai *RE-DEEM* chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu, dans les 14 jours qui suivent l'événement. Les patients inclus avaient au moins un facteur de risque (antécédent d'infarctus chez 1/3, diabète chez 1/3 et insuffisance cardiaque chez 12 %) recevant soit le placebo, soit des doses croissantes de dabigatran, pendant six mois. Ils étaient tous sous bithérapie antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel). Les doses évaluées en dabigatran allaient de 50 mg à 150 mg administrées deux fois par jour. Les résultats montrent que malgré le taux de complications hémorragiques majeures rassurant, le critère de tolérance (critère primaire de jugement) n'est pas en faveur de cette association. Aussi, il convient de souligner l'absence de bénéfice clinique démontré d'une anticoagulation prolongée pour prévenir les événements ischémiques d'origine coronaire dans les suites d'un infarctus en sus de la bithérapie antiplaquettaire.

## 3.2 Inhibiteurs oraux directs du facteur Xa

L'autre grande famille des nouveaux anticoagulants oraux sont les inhibiteurs directs du facteur Xa, les « xabans ». Seules deux molécules ont fait l'objet d'études de phase III et sont désormais commercialisés : le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

### 3.2.1 Le rivaroxaban (Xarelto®), Laboratoire Bayer Schering Pharma

#### 3.2.1.1 Mode d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur réversible du facteur Xa. Le facteur Xa joue un rôle crucial dans la cascade de la coagulation, se trouvant à la convergence des voies intrinsèque et extrinsèque, et conduisant à la formation de thrombine. Le rivaroxaban inhibe directement l'activité du facteur Xa, à la fois libre et lié au caillot, y compris le facteur Xa situé dans le complexe prothrombinase.

#### 3.2.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**

Après une administration orale, le rivaroxaban est rapidement absorbé. Sa biodisponibilité absolue est dose-dépendante, entre 80% et 100% pour une dose de 10 mg et 66% pour une dose de 20 mg, à jeun. La présence de nourriture retarde mais augmente son absorption. Il est donc recommandé de prendre le rivaroxaban pendant un repas. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 4 heures après la prise du comprimé. La demi-vie d'élimination du médicament est de 5 à 13 heures.

- **Distribution [30]**

Étant pratiquement insoluble dans l'eau, le rivaroxaban est lié aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution est modéré, d'environ 50 litres.

- **Métabolisme**

Les deux tiers environ de la drogue sont transformés en métabolites inactifs, par des iso-enzymes du CYP450 : le CYP3A4 et le CYP2J2, mais aussi par des mécanismes indépendants du cytochrome. L'autre tiers du médicament reste sous sa forme active.

- **Elimination**

Le rivaroxaban possède une double voie d'élimination, rénale et fécale. Le tiers du médicament est excrété sous forme active par voie rénale. Parmi les métabolites inactifs, 50% sont excrétés par voie rénale et 50% par voie fécale.

### **3.2.1.3 Indications thérapeutiques** [31]

Le rivaroxaban est un médicament autorisé chez l'adulte dans l'Union Européenne dans les indications suivantes :

- ✓ Xarelto® 10 mg : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- ✓ Xarelto® 15 et 20 mg : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% ;
  - insuffisance cardiaque de grade NYHA  $\geq 2$  ;
  - âge  $\geq 75$  ans ;
  - âge  $\geq 65$  ans avec hypertension artérielle ou diabète ou atteinte coronarienne ;
  - antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.

- ✓ Xarelto® 15 et 20 mg : traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.
- ✓ Xarelto® 15 et 20 mg : prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë.
  
- **Le rivaroxaban dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique à risque majeur [32] et [33]**

L'évaluation du bénéfice clinique du rivaroxaban dans la prévention de la MTEV après chirurgie orthopédique repose sur les résultats de deux essais cliniques « pivots » de phase III ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban par rapport à ceux de l'énoxaparine 40mg :

- pour prothèse de hanche : l'étude *RECORD 1* ;
- pour prothèse du genou : l'étude *RECORD 3*.

Les études montrent un rapport bénéfice-risque favorable au rivaroxaban. Cependant, le rivaroxaban présente un progrès thérapeutique mineur par rapport à l'énoxaparine, sans augmentation du risque hémorragique par rapport à l'énoxaparine.

La posologie est de un comprimé de 10 mg 6 à 10 heures après l'intervention, puis de un comprimé de 10mg par jour pendant 2 semaines pour une PTG, ou 5 semaines pour une PTH.

- **Le rivaroxaban dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [34], [35], et [36]**

Le rivaroxaban a été comparé à la warfarine dans l'étude principale de phase III, *ROCKET AF*, menée chez des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire). Chez ces patients, cette étude a démontré que le rivaroxaban à dose fixe et sans surveillance biologique est non inférieur à la warfarine (INR cible entre 2 et 3) pour la prévention des AVC

et embolies systémiques. Le risque d'hémorragies n'est pas différent entre ces deux traitements.

Le rivaroxaban est administré à une posologie de 20 mg en une prise quotidienne (ou 15 mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée, soit ClCr = 30-49mL/min).

➤ **Le rivaroxaban dans les maladies thromboemboliques veineuses** [37], [38] et [39]

Le programme *EINSTEIN* comprend trois études de phase III randomisées évaluant le rivaroxaban dans :

- le traitement de la MTEV au sens large : les études *EINSTEIN-DVT* et *EINSTEIN-EP* ;
- la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë, l'étude de poursuite du traitement : *EINSTEIN-EXTENSION*.

*EINSTEIN-DVT* est un essai clinique de phase III, ouvert et randomisé évaluant le bénéfice clinique du rivaroxaban dans le traitement de la TVP à la phase aiguë. L'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban sont comparés à l'énoxaparine SC relayée par la warfarine, chez des patients adultes ayant une TVP symptomatique aiguë sans EP. L'objectif était de démontrer la non-infériorité puis, éventuellement, la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/warfarine. Les principaux résultats de l'étude *EINSTEIN-DVT* montrent un rapport bénéfice/risque favorable pour le rivaroxaban, au moins aussi efficace et possiblement plus sûr que le traitement conventionnel pour le traitement des TVP. Le rivaroxaban est non-inférieur à l'énoxaparine relayée par warfarine et son risque hémorragique n'est pas différent.

La posologie retenue dans cet essai est de 15mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis 20mg, ou 15mg en cas d'insuffisance rénale modérée à légère, par jour en une prise quotidienne.

*EINSTEIN-EP* est un essai clinique de phase III de non-infériorité, ouvert et randomisé, évaluant l'intérêt du rivaroxaban dans le traitement de l'EP symptomatique, avec ou sans TVP. Dans cette étude, le rivaroxaban est comparé au traitement standard par enoxaparine suivi par un AVK. Le rivaroxaban seul n'est pas inférieur au traitement standard en termes

d'efficacité. Les saignements majeur, principalement les hémorragies intracrâniennes et dans les zones critiques, sont significativement moins fréquents avec le rivaroxaban.

La posologie retenue dans cet essai est de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, suivi de 20 mg, ou 15 mg en cas d'insuffisance rénale modérée à légère, une fois par jour.

*EINSTEIN-EXTENSION* est un essai clinique de phase III, évaluant le bénéfice du rivaroxaban dans la prévention des récurrences lors de la poursuite du traitement initial d'une TVP ou d'une EP. Le rivaroxaban est comparé à un placebo et montre un bénéfice en faveur du rivaroxaban, avec un risque acceptable de saignement.

La posologie retenue dans cet essai est de 20 mg en une prise par jour, ou 15 mg en cas d'insuffisance rénale modérée à légère.

#### ***3.2.1.4 Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières***

- **Interactions médicamenteuses**

L'administration concomitante du rivaroxaban avec des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp peuvent en modifier ses concentrations plasmatiques. Ainsi, l'administration concomitante du rivaroxaban doit être évitée avec :

- ✓ Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tel les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) utilisés par voie systémique et les inhibiteurs de la protéase du VIH, par exemple le ritonavir. Ils peuvent en effet augmenter ses concentrations plasmatiques et donc le risque hémorragique.
- ✓ Les inducteurs puissants du CYP3A4, tels que certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobabital), la rifampicine et le millepertuis. Ils peuvent en effet diminuer les concentrations plasmatiques en rivaroxaban.

Les substances actives inhibant de manière importante une seule voie seulement d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, ainsi :

- ✓ L'administration du rivaroxaban chez les insuffisants rénaux recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tel que la clarithromycine, nécessite seulement une prudence particulière.

- **Précautions d'emploi chez le sujet âgé**

Chez les patients âgés, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées par rapport à des patients plus jeunes. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal**

Les études démontrent un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale. Une multiplication significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban est observée, et ceci jusqu'à 1,6 fois plus élevée que pour des valeurs normales en cas d'insuffisance sévère. Ainsi :

- ✓ En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr entre 51 et 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- ✓ En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) ou sévère (ClCr entre 15 et 29 mL/min), la dose journalière doit être ajustée (grâce notamment à l'utilisation de la forme à 15 mg).
- ✓ Pour les patients dont la ClCr < 15 mL/min : aucune donnée clinique n'est disponible et l'utilisation du rivaroxaban n'est donc pas recommandée dans ce cas.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique**

L'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou à un risque de saignements cliniquement significatifs, y compris chez les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique modérée à sévère.

- **Contre-indications**

Les contre-indications communes aux AOD sont tout aussi valables pour le rivaroxaban (cf. Les contre-indications du dabigatran, paragraphe 2.1.4).

Les autres contre-indications du rivaroxaban sont :

- ✓ L'association avec le kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole utilisés par voie systémique, et les inhibiteurs de la protéase du virus du VIH (inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp).
- ✓ L'association avec la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis (inducteurs puissants du CYP3A4).
- ✓ L'insuffisance rénale sévère et une ClCr < 15mL/min.
- ✓ L'insuffisance hépatique sévère.
- ✓ Grossesse et allaitement.

### ***3.2.1.5 Etudes en cours***

- **Le rivaroxaban dans la prévention secondaire des évènements cardiaques chez les patients adultes présentant un syndrome coronarien aigu**

L'essai de phase III randomisée, ATLAS ACS-TIMI 51, évalue l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu et dans les 7 jours suivant l'événement.

Dans cette étude, le rivaroxaban est comparé au placebo, à la posologie de 5 mg deux fois par jour ou 2,5 mg deux fois par jour.

Dans les deux cas, le rivaroxaban montre une efficacité considérable et une amélioration significative par rapport au placebo. Néanmoins, les deux doses de rivaroxaban combinées montrent une augmentation des taux de saignements majeurs sans augmentation significative des hémorragies mortelles.

Cependant, seule la posologie faible (2,5 mg deux fois par jour) réduit les décès d'origine cardiovasculaire et les décès toutes causes, en entraînant moins de saignements mortels,

par rapport à la posologie forte (5 mg deux par jour). En revanche, seule la posologie forte (5 mg deux fois par jour) réduit les taux d'infarctus du myocarde.

### **3.2.2 L'apixaban (Eliquis®), Laboratoire Bristol-Myers Squibb**

#### **3.2.2.1 Mode d'action**

L'apixaban est un inhibiteur oral réversible du facteur Xa et partage le même mécanisme d'action que le rivaroxaban.

#### **3.2.2.2 Propriétés pharmacocinétiques**

- **Absorption**

La biodisponibilité orale de l'apixaban est d'environ 50% et de façon indépendante selon la prise de nourriture. Le pic plasmatique est atteint en 3 à 4 heures et la demi-vie d'élimination est de 8 à 15 heures.

- **Distribution**

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme. C'est pourquoi une grande proportion du médicament reste dans le sang, ce qui entraîne donc un volume de répartition en médicament faible, d'environ 21 litres.

- **Métabolisme**

Environ un tiers de la dose administrée est métabolisée par les isoenzymes hépatiques du CYP450, principalement le CYP3A4, et environ un tiers de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. L'apixaban est aussi un substrat de la P-gp.

- **Elimination**

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples : soit environ 25 % sont éliminés par les reins sous forme active, et 75 % sont éliminés par le foie et les intestins, dont le tiers est retrouvé sous forme de métabolites dans les fèces.

### **3.2.2.3 Indications thérapeutiques**

L'apixaban est un médicament autorisé chez l'adulte dans l'Union Européenne dans les indications suivantes :

- ✓ Eliquis® 2,5 mg : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- ✓ Eliquis® 2,5 et 5 mg : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % ;
  - insuffisance cardiaque de grade NYHA  $\geq 2$  ;
  - âge  $\geq 75$  ans ;
  - âge  $\geq 65$  ans avec hypertension artérielle ou diabète ou atteinte coronarienne ;
  - antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.
- **L'apixaban dans la prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique à risque majeur [40] et [41]**

L'évaluation du bénéfice clinique de l'apixaban dans cette indication repose sur les résultats de deux essais cliniques de phase III de non-infériorité, ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables de l'apixaban à ceux de l'énoxaparine, lors de la mise en place d'une PTH (ADVANCE 3), et lors de la mise en place d'une PTG (ADVANCE 2).

Comme le rivaroxaban, l'apixaban apporte un bénéfice clinique par rapport à l'énoxaparine. Ce bénéfice est modeste et provient essentiellement de la réduction de l'incidence des

évènements thromboemboliques veineux asymptomatiques. Le risque hémorragique ne semble pas différent de celui de l'énoxaparine.

La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 2,5mg. Chez les patients bénéficiant d'une PTH, la durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours, et ceux bénéficiant d'une PTG, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

- **L'apixaban dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [42], [43] et [44]**

L'évaluation de l'apixaban dans cette indication repose sur les résultats de deux essais cliniques de phase III, randomisé, en double aveugle :

- ✓ Une étude de supériorité, versus acide acétylsalicylique : l'étude *AVERROES*.
- ✓ Une étude de non-infériorité (puis éventuellement de supériorité), versus warfarine : l'étude *ARISTOTLE*.

L'étude *AVERROES* a été interrompue prématurément selon les recommandations du Comité Indépendant de Surveillance des Données, en raison de preuves suffisantes d'une réduction des AVC et des embolies systémiques, supérieures à l'acide acétylsalicylique, associées à un profil de tolérance similaire entre les deux groupes.

Dans l'étude *ARISTOTLE*, l'apixaban administré à une dose de 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour dans les populations à risque) est supérieur à la warfarine à dose ajustée (INR cible entre 2 et 3) pour prévenir la survenue d'un AVC ou d'embolie systémique, d'une hémorragie majeure ou d'un décès. Cette étude montre également une diminution des hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine.

Les doses recommandées sont de 5 mg deux fois par jour pour la prévention des AVC lors d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Cette dose est réduite à 2,5 mg par jour pour les patients atteints de deux des critères suivants : l'âge  $\geq 80$  ans, le poids corporel  $\leq 60$  kg, une créatinine plasmatique  $\geq 1,5$ mg/dL (soit  $133\mu\text{mol/L}$ ).

### ***3.2.2.4 Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi dans les populations particulières***

- **Interactions médicamenteuses**

L'apixaban a les mêmes interactions médicamenteuses que le rivaroxaban.

Les concentrations plasmatiques en apixaban peuvent être modifiées après l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp.

Ainsi, l'administration concomitante de l'apixaban doit être évitée avec :

- ✓ Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tel les antifongiques azolés (kétokonazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) utilisés par voie systémique et les inhibiteurs de la protéase du VIH : ils peuvent en augmenter ses concentrations plasmatiques et donc le risque hémorragique.

Une utilisation avec prudence est recommandée en cas de co-administration avec :

- ✓ Les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tel certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobabital), la rifampicine et le millepertuis : ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques en apixaban.
- ✓ Les inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et de la P-gp (amiodarone, quinidine, vérapamil) augmentent les concentrations plasmatiques de l'apixaban de façon moins marquée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

- **Précautions d'emploi chez le sujet âgé**

Les patients âgés ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients plus jeunes. Les doses doivent être diminuées à partir de 80 ans si la créatinine sérique est  $\geq 1,5$  mg/dL.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal**

Les études démontrent un lien entre l'augmentation de l'exposition à l'apixaban et la diminution de la fonction rénale. Une augmentation significative des concentrations

plasmatiques de l'apixaban est observée. Elle est jusqu'à 44 % plus élevée que pour des valeurs normales en cas d'insuffisance sévère. Ainsi :

- ✓ En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr entre 51 et 80 mL/min) ou modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- ✓ En cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 mL/min), l'apixaban doit être utilisé avec précaution et la dose journalière devra être ajustée (grâce notamment à l'utilisation de la forme à 2,5 mg).
- ✓ Les patients avec une créatinine sérique  $\geq 1,5$  mg/dL associée à un facteur de risque tel que l'âge  $\geq 80$  ans ou un poids  $\leq 60$  kg devront voir leur dose journalière ajustée (grâce notamment à l'utilisation de la forme à 2,5 mg).
- ✓ Pour les patients dont la ClCr  $< 15$  mL/min : aucune donnée clinique n'est disponible et l'utilisation de l'apixaban n'est donc pas recommandée dans ce cas.

- **Précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique**

L'apixaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignements cliniquement significatifs, ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère.

- **Contre-indications**

Les contre-indications communes aux AOD sont tout aussi valables pour l'apixaban. (cf. Les contre-indications du dabigatran, paragraphe 2.1.4).

Les autres contre-indications de l'apixaban sont :

- ✓ L'association avec le kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole utilisés par voie systémique, et les inhibiteurs de la protéase du virus du VIH (inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp).
- ✓ L'insuffisance hépatique sévère.
- ✓ Les patients dont la ClCr  $< 15$  mL/min.
- ✓ Grossesse et allaitement.

### 3.2.2.5 Etudes en cours

- **L'apixaban dans le traitement curatif à la phase aiguë des maladies thromboemboliques veineuses chez l'adulte [45]**

L'étude *AMPLIFY*, compare en double aveugle l'apixaban et le traitement conventionnel (enoxaparine sous-cutanée, suivie par la warfarine) dans le traitement initial de la MTEV (sous forme de TVP et/ou d'EP). L'apixaban a été donné à la dose de 10 mg deux fois par jours durant 7 jours, puis de 5 mg deux fois par jour durant 6 mois. Les patients assignés au groupe traitement conventionnel ont, eux, reçu de l'enoxaprine à la dose de 1mg/kg toutes les 12 heures, durant au moins 5 jours, et de la warfarine, poursuivie durant 6 mois, avec un INR cible compris entre 2 et 3.

Les résultats montrent que l'apixaban est non-inférieur au traitement conventionnel dans le traitement des épisodes thromboemboliques veineux aigus. L'efficacité de l'apixaban chez les patients traités pour embolie pulmonaire est similaire à celle observée chez les patients traités pour TVP. Cette étude n'a pas permis de montrer la supériorité de l'apixaban par rapport à la prise en charge conventionnelle. Par contre, il existe une nette diminution du risque de saignements majeurs dans le groupe apixaban (en moyenne 69%).

Des informations supplémentaires sur l'efficacité et la sécurité de l'apixaban sont jugées nécessaires chez les patients à risque (patients atteints de cancer, présentant un faible poids ou une ClCr < 50 mL/min).

- **L'apixaban dans la prévention secondaire des récives sous forme de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte [46]**

L'étude *AMPLIFY-EXT* est une étude de phase III randomisée en double insu dans la prévention secondaire de la MTEV, correspondant à une étude de poursuite de traitement. Cet essai compare deux doses d'apixaban, prescrit à la posologie de 5 mg deux fois par jour ou à 2,5 mg deux fois par jour, à un groupe placebo, chez des patients atteints d'une MTEV qui ont terminé leur traitement initial. Les médicaments de cette étude ont été administrés pendant 12 mois.

Les résultats montrent que l'apixaban quelle que soit la dose réduit le risque de récurrences thromboemboliques veineuses sans augmenter le taux des saignements majeurs.

➤ **L'apixaban dans la prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients adultes présentant un syndrome coronarien aigu**

Dans cette indication, l'essai de phase III, APPRAISE-2, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'apixaban à 5 mg deux fois par jour avec des médicaments antiplaquettaires, en comparaison au placebo. La plupart des patients (≈ 80 %) avaient reçu l'apixaban en complément d'une monothérapie ou d'une bithérapie anti-plaquettaire (aspirine et clopidogrel). L'étude a été arrêtée précocement sur avis du Comité Indépendant de Surveillance des Données, en raison des taux d'hémorragies majeures accrues sous apixaban sans réduction des événements ischémiques.

### **3.3 De nouvelles molécules en cours de développement**

#### **3.3.1 L'edoxaban (Lixiana®), Laboratoire Daiichi-Sankyo [47], [48] et [49]**

Certains inconvénients actuels rencontrés avec les AOD encouragent le développement d'autres molécules. Parmi les inhibiteurs oraux directs du facteur Xa, l'edoxaban, administré en une prise par jour, est en phase de développement avancé.

Les essais de phases I et II ont confirmé une efficacité et une tolérance comparable à la warfarine, notamment sur le critère hémorragique.

Les résultats de l'étude *STARS-E3* randomisée, réalisée au Japon et à Taiwan, ont permis de valider l'intérêt de l'edoxaban versus enoxaparine dans la prévention de la MTEV après une PTH ou une PTG mais aussi après une fracture de la hanche. L'edoxaban est ainsi uniquement approuvé au Japon, depuis avril 2011, pour la prévention des événements thromboemboliques veineux après une chirurgie orthopédique programmée majeure. Il a été lancé en juillet 2011 sous le nom de marque Lixiana®.

Le développement de l'edoxaban se poursuit dans le cadre d'un programme d'essai clinique mondial comprenant deux études de phase III :

- *HOKUSAI-VTE* : dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP et dans la prévention secondaire des récurrences d'un événement thromboembolique veineux.
- *ENGAGE AF -TIMI 48* : dans la prévention des AVC emboliques et systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire.

L'essai *HOKUSAI-VTE* est une étude de non-infériorité randomisée en double aveugle. Les patients atteints de la MTEV aiguë ont reçu initialement de l'héparine, avant de leur administrer soit de l'edoxaban à une dose de 60 mg une fois par jour ou 30 mg une fois par jour chez les populations à risque (par exemple les patients avec une ClCr entre 30 et 50 mL/min, ou un poids corporel < 60 kg), soit de la warfarine, pendant 3 à 12 mois.

Les résultats montrent que l'edoxaban administré une fois par jour après le traitement initial avec de l'héparine est non-inférieur au traitement standard et a causé beaucoup moins de saignements dans un large éventail de patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse, y compris ceux avec EP sévère.

L'essai *ENGAGE AF -TIMI 48* est une étude de non-infériorité randomisée en double aveugle comparant deux schémas posologiques d'edoxaban avec la warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les résultats montrent que l'edoxaban quelle que soit la posologie est non-inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou d'embolie systémique, avec un taux significativement plus faible de saignements et de décès d'origine cardiovasculaire

L'efficacité et la sécurité à long terme de l'edoxaban par rapport à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ne sont pas encore connues.

En Europe et aux Etats-Unis, l'edoxaban est actuellement en développement dans les études cliniques de phase III mais n'a pas encore été validé pour aucune indication

AMM	Dabigatran (Pradaxa®)		Rivaroxaban (Xarelto®)		Apixaban (Eliquis®)	
	Posologie normale	Diminution de dose	Posologie normale	Diminution de dose	Posologie normale	Diminution de dose
<b>Prophylaxie des ETEV en chirurgie orthopédique programmée</b>	2 gélules à 110mg 1 fois/j	2 gélules à 75mg 1 fois/j*	1 cp à 10mg 1 fois/j	-	1 cp à 2,5mg 2 fois/j	-
<b>Prévention des AVC dans la FA non valvulaire</b>	1 gélule à 150mg 2 fois /j	1 gélule à 110mg 2 fois/j**	1 cp à 20mg 1 fois/j	1 cp à 15mg 1 fois/j***	1 cp à 5mg 2 fois/j	1 cp à 2,5mg 2 fois/j****
<b>Traitement curatif des TVP et des EP puis Prévention secondaire des récidives sous forme d'EP ou de TVP</b>	-	-	1 cp à 15mg 2 fois/j pendant 21j puis 1 cp à 20mg 1 fois/j	1 cp à 15mg 2 fois/j pendant 21j puis 1 cp à 15mg 1 fois/j ***	-	-
<b>Prévention des récidives lors de la poursuite du traitement initial d'une TVP ou d'une EP.</b>	-	-	1 cp de 20mg 1 fois/j		-	-
<b>Caractéristiques</b>	* : âge > 75ans, ou IR modérée (ClCr = 30-50mL/min), ou certaines associations médicamenteuses  ** : âge > 80ans, ou IR modérée (ClCr = 30-49mL/min), ou association concomitante par du vérapamil, ou risque hémorragique accru		*** : IR modérée (ClCr = 30-49mL/min) à sévère (ClCr = 15-29 mL/min)		**** : au moins deux des trois critères suivants : âge ≥ 80ans, poids ≤ 60kg, créatinine ≥ 1,5mg/dL (ou 133µmol/L)	

**Tableau n°3 : Récapitulatif des posologies des AOD en fonction de leurs Autorisation de Mise sur le Marché et des caractéristiques des patients [50]**

## DEUXIEME PARTIE : LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, NOUVEAUX DÉFIS, SOLUTIONS ENVISAGÉES

---

Les anticoagulants oraux directs suscitent un grand espoir pour réduire l'iatrogénie liée en particulier aux traitements par AVK. Ils ont essentiellement l'avantage d'une activité anticoagulante directe dose-dépendante prédictible et d'une demi-vie plus courte.

Malgré la révolution thérapeutique que semblent constituer ces nouvelles molécules, des limites d'utilisation existent. En effet, une proportion non négligeable de ces patients sera inévitablement exposée à différentes situations critiques : surdosage accidentel ou volontaire, hémorragie spontanée, traumatismes, nécessité d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé ou urgent [51]. Face à un risque hémorragique sans antidote actuel, les professionnels de santé s'inquiètent du grand nombre de prescriptions en première intention des AOD.

Pour faire face à de tels problèmes hémorragiques ou à des situations chirurgicales rencontrées en pratique courante, en situation d'urgence notamment, des équipes « experts » multidisciplinaires ont élaboré des propositions :

- *La Haute Autorité de Santé (HAS)* propose une adaptation des recommandations publiées pour les AVK, les indications des AOD étant les mêmes que celles des AVK. Les propositions mettent en avant la recherche d'une sécurité vis à vis du risque hémorragique, sans compromettre la protection attendue vis-à-vis du risque thrombotique. Une fiche de « *Bon usage du médicament* » est mise à disposition dans la fibrillation auriculaire non valvulaire mentionnant « *La place des anticoagulants oraux non anti-vitamine K* »<sup>[44]</sup>.
- *Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)* publie en mars 2013 dans les *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, une réflexion sur les possibilités de prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un nouvel anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa, dans un schéma curatif (hors prévention en chirurgie orthopédique majeure) [52].

- *The American Society of Hematology* a aussi développé un guide de poche sur les dosages des anticoagulants, la gestion des complications de type saignements et des orientations pour la réversion des effets anticoagulants de la warfarine, des HBPM, du fondaparinux et du dabigatran.
- *The New Zealand Pharmaceutical Management Agency* a développé une page de conseils sur la gestion des saignements sous dabigatran.
- Le rappel des bonnes pratiques de prescription et d'utilisation, des signes d'appel évoquant un surdosage font l'objet de fiches « patients » et de fiches « professionnels de santé » récemment distribuée par *l'OMEDIT de Haute Normandie* (cf. Annexes n°1, n°2, n°3, n°4, n°5, n°6).
- *De nombreux sites web*, une variété de *centres médicaux* et des *organisations académiques* proposent de nombreuses suggestions de prise en charge des saignements avec les nouveaux anticoagulants oraux.

Il est important de rappeler qu'à l'heure actuelle, il n'existe que très peu de données permettant d'exprimer des recommandations formelles. Face aux défis, les propositions recueillies dans cet ouvrage « *ne peuvent ainsi constituer un guide absolu de prescription, mais définissent les bases d'un protocole qui nécessitera certainement d'être évalué* »<sup>52</sup>.

## **1 Complications hémorragiques sous AOD**

### **1.1 Tous les anticoagulants font saigner**

En inhibant des étapes clés de la cascade de coagulation, les AOD ont un effet puissant qui présente les mêmes complications hémorragiques que tous les autres anticoagulants.

De plus, les AOD sont surtout destinés à remplacer les AVK dans une majorité de leurs indications actuelles, particulièrement au long cours : prévention et traitement de la MTEV, prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints d'une FA. Les patients sont traités à une dose correspondant à une intensité de traitement définie par un INR entre 2 et 3, les AVK ayant servi de comparateur dans les essais cliniques.

En effet, l'incidence des hémorragies spontanées qualifiées de « majeures » au cours des essais n'a pas été réduite par rapport à la warfarine (il n'y a pas d'étude comparative avec la fluindione, le Préviscan®, ou l'acénocoumarol, le Sintrom® et Minisintrom®): [53] et [54]

- ⇒ Dans l'étude EINSTEIN, pour le traitement de la TVP, utilisant le rivaroxaban à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines puis 20 mg une fois par jour, le risque hémorragique est identique à celui de l'association énoxaparine-warfarine.
- ⇒ Dans l'étude ROCKET-AF, cette fois avec 20 mg de rivaroxaban dans la prophylaxie des évènements cardio-emboliques en cas de FA non valvulaire, on retrouve un taux de complications hémorragiques identique entre le rivaroxaban et la warfarine.
- ⇒ Dans l'étude RE-COVER, comparant le dabigatran à la dose de deux fois 150 mg à la warfarine dans le traitement de la TVP, le risque hémorragique est identique dans les deux bras.
- ⇒ Dans l'étude RE-LY, dans la FA, la dose de deux fois 150 mg par jour de dabigatran est associée à une diminution des accidents thromboemboliques mais à une augmentation du risque hémorragique. Pourtant, à la dose 110 mg deux fois par jour, une efficacité superposable à la warfarine était associée à un risque hémorragique plus faible que la warfarine.
- ⇒ Très récemment, la mesure des concentrations de dabigatran chez 9183 patients de l'étude RELY démontre que la survenue d'AVC ou d'hémorragie est significativement corrélée à la concentration. Dans cette analyse multi variée, l'âge est le facteur le plus important dans la survenue de ces accidents [55].
- ⇒ Globalement, les données des essais cliniques suggèrent que la fréquence des saignements est globalement similaire sous AOD que sous un autre anticoagulant (warfarine ou enoxaparine). Cependant, les études montrent que sous AOD, le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé que sous warfarine.

⇒ Dans l'étude ARISTOTLE, visant à comparer l'apixaban en prévention des AVC chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire, l'étude montre une non-infériorité très significative, mais aussi un bénéfice sur les saignements majeurs. L'apixaban et la warfarine sont équivalents en termes de réduction des AVC ischémiques, mais l'apixaban réduit significativement les AVC hémorragiques.

Même si la marge thérapeutique est plus large et la stabilité de l'effet anticoagulant meilleure que celle des AVK, le risque hémorragique aux doses recommandées doit être considéré comme significatif.

## **1.2 Facteurs de risque à l'origine de complications hémorragiques**

Il est important de rappeler que les populations incluses dans les différentes études cliniques devraient être les plus représentatives possibles pour une future utilisation en pratique clinique. On peut lister quelques situations dans lesquelles des facteurs de risque peuvent être à l'origine d'un surdosage causant des accidents hémorragiques : les insuffisants rénaux ont été exclus des essais, il en va de même pour les insuffisants hépatiques, et globalement pour les patients à haut risque de saignements. Enfin, les patients inclus dans les essais sont souvent plus jeunes et ont moins de comorbidités que les patients traités ultérieurement. La prudence s'impose donc pour ces nouvelles molécules et l'extrapolation des résultats doit se faire avec précaution.

Il est alors important de définir les facteurs de risque à l'origine de risques hémorragiques :

- L'insuffisance rénale ;
- Le sujet âgé (> 75 ans) ;
- Le faible poids corporel (< 50 kg) ;
- Certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé ;
- Certaines interactions médicamenteuses.

La fréquence de ces facteurs de risque est élevée dans la population de patients présentant une FA, qui sont traités au long cours.

### 1.2.1 L'insuffisance rénale

Une altération de la fonction rénale augmente les taux plasmatiques des AOD et ainsi le risque hémorragique. En effet, les AOD sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (principalement le dabigatran). Une évaluation de la fonction rénale est donc indispensable, car une insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison de diminuer la dose, selon l'AOD considéré (cf. Tableau n°4).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Elimination rénale</b>	80%	33%	25%
<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Demi-vie d'élimination</b>		
> 80 ml/min	13,8h	8,3h	7,6h
50-79 ml/min	16,6h	8,7h	7,3h
30-49 ml/min	18,7h	9,0h	17,6h
< 30 ml/min	27,5h	9,5h	17,3h

**Tableau n°4 : Demi-vie d'élimination des différents AOD en fonction de leur clairance de la créatinine [53]**

Des précautions d'emploi ont été publiées en relation avec ce risque. C'est ainsi que :

- Le dabigatran, en raison de son élimination rénale principale, est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/mn) ;
- Le rivaroxaban n'est pas recommandé si la ClCr est < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr = 15-29 mL/mn) ;
- L'apixaban n'est pas recommandé si la ClCr est < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg par jour), en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- Des diminutions de posologie sont préconisées pour des clairances entre 30 et 50 mL/min.

Le problème du traitement par les nouveaux anticoagulants chez les patients insuffisants rénaux sévères persiste, avec le maintien d'un rôle prépondérant de l'HNF et des AVK.

### **1.2.2 Le sujet âgé**

La population faisant l'objet des AMM est le plus souvent âgée. Dans cette population, les déséquilibres et les chutes sont fréquents. Les risques d'hémorragies intracrâniennes suite à un trauma même mineur sont donc d'autant plus importants que l'usage de ces médicaments en est répandu.

Les effectifs de ces patients sont sous-représentés dans les grands essais actuellement disponibles, rendant difficile une extrapolation des résultats. Par exemple, dans le dernier essai ARISOTLE, les personnes qui ont bénéficié de la dose réduite ne représentent que 7% de la population étudiée. Des essais spécifiquement menés dans ces populations sont indispensables pour se rassurer sur la sécurité d'utilisation.

### **1.2.3 Le faible poids corporel**

En ce qui concerne les patients dont le poids est < 50 kg, les AOD sont à éviter par manque de données cliniques et l'impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

### **1.2.4 Les interactions médicamenteuses**

Nombreuses avec les AVK et à l'origine de surdosage ou de résistance, les interactions médicamenteuses sont moindres avec les nouveaux anticoagulants oraux mais persistent et doivent être connues.

Les risques d'interactions médicamenteuses avec les AOD sont de plusieurs sortes :

- ✓ Les associations responsables d'un risque thromboembolique : en provoquant une diminution des taux plasmatiques de l'anticoagulant ;
- ✓ Les associations accroissant le risque d'accidents hémorragiques :
  - les traitements concomitants avec tout autre agent anticoagulant ou agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ;
  - certains agents puissants inhibant la P-gp et/ou le CYP3A4 ou toutes autres interactions médicamenteuses, selon l'AOD considéré, provoquant une hausse des concentrations plasmatiques.

En effet, tous les AOD sont influencés par les molécules agissant sur la P-gp, et pour deux potentiellement avec le CYP3A4 (rivaroxaban et apixaban).

Les données actuelles sont résumées dans le Tableau n°5, page suivante.

Par ailleurs, il n'y a pas d'interactions avec les aliments.

### **1.2.5 Les comorbidités**

Afin de limiter le risque de saignement, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) recommande donc aux prescripteurs de bien respecter les posologies, les mises en gardes, les précautions d'emploi, les contre-indications et de tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient.

Ainsi, les comorbidités communes contre-indiquant l'usage de ces nouveaux agents en relation avec le risque de saignement sont :

- Tout saignement évolutif cliniquement significatif ;
- Les lésions ou maladies considérées comme à risques significatifs de saignements majeurs ;
- Les troubles de l'hémostase ;
- Les atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique.

Interactions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Substrat	de la P-gp	du CYP450 et de la P-gp	
Ciclosporine Tacrolimus	Contre-indication : $\nearrow \times 2$ taux plasmatiques	Risque théorique par compétition au niveau du CYP450 et P-gp	
Anticoagulants	Contre-indication sauf relais AVK		
AINS, y compris coxibs et aspirine/Antiagrégants plaquettaires	Augmentation du risque de saignements majeurs : surveillance	Augmentation théorique de la réponse pharmacodynamique : surveillance	
Inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp : antifongiques azolés voie systémique (kétoconazole, itraconazole) et inhibiteurs de protéases	Contre-indiqués		
Autres inhibiteurs du CYP450 et de la P-gp (fluconazole, amiodarone, vérapamil, quinidine, dronadérone, diltiazem)	$\nearrow$ des concentrations plasmatiques : réduire les doses	Non cliniquement pertinent	
	EDEV : 150mg/j en 1 prise si amiodarone, quinidine, vérapamil voire 75mg/j si IR		
	AVC/Embolie systémique : 220mg/j si vérapamil voire 110mg/j si IR		
	Contre-indication dronadérone (Multaq®): $\nearrow$ significative des taux plasmatiques		
Inducteurs du CYP450 et de la P-gp (rifampicine, millepertuis, antiépileptique : carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne)	Non recommandé : $\searrow$ des concentrations plasmatiques	Précautions car $\searrow$ de l'activité anti-Xa : surveillance	

**Tableau n°5 : Les interactions médicamenteuses rencontrées avec les AOD [14]**

## 1.3 Prise en charge d'une hémorragie sous AOD

### 1.3.1 Prévention du risque hémorragique

Pour faire face au risque hémorragique, une évaluation minutieuse du rapport bénéfique/risque doit être réalisée pour chaque patient ; surtout s'il existe un des facteurs cités précédemment pouvant augmenter le risque de saignement.

L'HAS recommande donc de surveiller :

- Les signes cliniques hémorragiques, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (âge > 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
- La fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses) ou chez les patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale), chez lesquels une surveillance trimestrielle pourrait être proposée.

### 1.3.2 Propositions de prise en charge du syndrome hémorragique

#### 1.3.2.1 Mesures générales

L'expérience clinique dans cette situation est limitée. Un des avantages des AOD par rapport aux AVK est la diminution considérable de la demi-vie : 7 à 17 heures en moyenne contre 38 à 42 heures pour la warfarine. Les effets anticoagulants des AOD sont de ce fait plus rapidement dissipés par rapport à la warfarine.

Ainsi, il est proposé en cas de saignements majeurs :

- Arrêter le traitement par AOD chez un patient ayant une fonction rénale normale (l'anticoagulant est éliminé en un jour ou deux).
- Orienter rapidement le patient vers un service spécialisé.

- Mettre éventuellement en œuvre un traitement symptomatique : le remplissage vasculaire, la transfusion de concentrés de globules rouges.
- Chercher l'origine du saignement.
- Mettre en œuvre les gestes hémostatiques d'emblée : hémostase locale ou hémostase chirurgicale si praticable (endoscopique, intravasculaire), après avoir identifié l'origine du saignement ; cette mesure doit être privilégiée quel que soit le taux du médicament.

Ces deux dernières recommandations sont applicables à tous les patients qu'ils soient anti-coagulés ou pas.

- Prélever et mesurer :
  - une numération globulaire ;
  - une créatininémie avec calcul de la clairance ;
  - un dosage des ALAT et ASAT ;
  - un dosage spécifique du médicament en notant la molécule, la posologie et l'heure de la dernière prise : si la concentration du médicament est inférieure ou égale à 30 ng/mL, d'autres facteurs de risque hémorragique peuvent être en cause et l'administration d'un agent hémostatique n'est pas nécessaire.

### ***1.3.2.2 Prise en charge d'une hémorragie majeure***

Cependant, malgré la demi-vie d'élimination courte des AOD, les mesures générales ne sont pas suffisantes pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure (intracérébrale par exemple) ou concernant un organe critique (oculaire par exemple). Ces situations nécessitent en effet une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce jour. Bien sûr, l'administration de vitamine K n'a aucune place avec les nouveaux anticoagulants oraux. Le recours à du plasma frais congelé est sans intérêt pour neutraliser les effets des AOD. Différents autres médicaments pro-coagulants présents sur le marché ont été étudiés pour définir des mesures en cas de survenue d'une telle complication. L'analyse de leur efficacité potentielle repose sur des données expérimentales animales, ou in vivo/ex vivo chez le volontaire sain, et sur quelques

cas cliniques ponctuels. Les études concernent essentiellement le rivaroxaban et le dabigatran. Ainsi, en l'absence d'agent neutralisant spécifique, on peut proposer empiriquement de tenter de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD à l'aide des médicaments hémostatiques non spécifiques aux AOD, d'agent adsorbant, ou de moyens d'épuration (cf. Tableau n°6).

- **Charbon activé :**

En cas de surdosage, quelle que soit la molécule, l'administration de charbon activé (30 à 50g chez l'adulte), dans l'heure suivant l'ingestion du médicament, peut éviter son absorption digestive. La condition est de pouvoir déterminer l'heure d'ingestion de l'anticoagulant. Cependant, cette administration peut être discutée selon le contexte clinique, comme peut l'être la nécessité de rester à jeun avant une anesthésie générale.

- **Recours au facteur VIIa humain recombinant (rh-FVIIa) : [56]**

A ce jour, il n'y a pas eu d'études sur l'homme et il est donc difficile de savoir si ce traitement sera utile pour reverser l'anticoagulation. Il semble toutefois que le rh-FVIIa soit peu efficace dans les modèles expérimentaux et ne soit pas envisagé en première intention. En outre, chez les patients non hémophiles, le rh-FVIIa augmente le risque de thrombose artérielle et c'est un agent relativement coûteux.

- **Les concentrés du complexe prothrombinique (CCP) :**

En cas de situation hémorragique extrêmement sévère (hémorragie dans un organe critique), il est proposé en première intention (selon le groupe d'experts du GIHP) :

- Soit du CCP : par exemple du Confidex® à une dose de 50 UI/kg éventuellement renouvelé une fois à 8 heures d'intervalle.
- Soit du CCP activé : FEIBA® à une dose de 30 à 50 UI/kg.

L'administration de CCP est également justifiée si la concentration du médicament est supérieure à 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté. Il est alors proposé une

administration de CPP non activé à une dose de 25 à 50 UI/kg, ou de FEIBA® à une dose de 30 à 50 UI/kg éventuellement renouvelable une fois.

Par ailleurs, les préparations de CCP sont également associées à un risque thrombotique et doivent être manipulées avec précaution.

- **L'hémodialyse :** [57]

Un médicament qui n'a pas une forte liaison protéique est un candidat potentiel à l'hémodialyse. Pour le dabigatran, en cas de concentration supérieure à 200ng/mL et en présence d'une fonction rénale réduite, l'hémodialyse doit être discutée. Elle permet une diminution de 50 à 70% de la concentration de dabigatran en 4 heures. Mais des rebonds dans les concentrations de dabigatran après dialyse sont fréquents.

L'hémodialyse n'est pas adaptée à l'apixaban ou au rivaroxaban, car ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
<b>Charbon activé per os</b>	oui	oui	oui
<b>Hémodialyse</b>	oui	non	non
<b>Plasma frais congelé</b>	non	non	non
<b>Facteur VIIa humain recombinant</b>	pas clair	pas clair	pas clair
<b>CCP à 4 facteurs</b>	possible	possible	possible
<b>CCP activé : FEIBA®</b>	possible	possible	possible

**Tableau n°6 : Suggestions pour reverser les effets anticoagulants des AOD en cas d'hémorragie majeure [16]**

Il est important de rappeler qu'en situation d'urgence, le bénéfice-risque des médicaments pro-coagulants non spécifiques aux AOD doit être évalué en fonction de la situation individuelle car :

- ✓ Leur utilisation dans cette indication est hors AMM ;
- ✓ Ces agents sont proposés en sauvetage d'une hémorragie non contrôlée par les moyens usuels ;

- ✓ Ils ne peuvent être recommandés à titre préventif, en l'absence de saignement ;
- ✓ Ni l'efficacité, ni la sécurité, ni les conditions d'utilisation (doses, rythme, surveillance biologique) de ces médicaments dans cette indication ne sont précisément connues ;
- ✓ Il n'existe pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP non activé ou de FEIBA® chez ces patients.

Tout cela explique que ces moyens soient placés en seconde intention dans les propositions, sauf lorsque le pronostic vital est engagé.

## **2 Le défi antidote**

### **2.1 L'absence d'antidote spécifique [58]**

Contrairement aux AVK et aux héparines, les AOD ont été mis sur le marché alors qu'ils n'ont pas d'antidote spécifique pour reverser leurs effets anticoagulants. La demi-vie courte de ces nouveaux agents aurait pu justifier ce paradoxe. Cependant, un agent de réversion spécifique est indispensable en cas :

- de surdosage ;
- d'épisode hémorragique ;
- d'intervention chirurgicale urgente ;
- de dysfonctionnement rénal, susceptible alors de prolonger la demi-vie.

Nous relatons ici un des premiers accidents hémorragiques graves rapporté dans la littérature par le département de neurochirurgie de l'Université d'Utah (États-Unis). Un homme âgé de 83 ans, traité par dabigatran pour une FA, est hospitalisé en urgence après une chute chez lui. L'imagerie médicale montre une hémorragie intracrânienne, ainsi qu'un hématome sous-dural. La progression rapide de l'hémorragie intra-parenchymateuse et bilatérale, détermine le décès de ce patient.

D'autres observations sont régulièrement publiées soulignant toujours le problème lié à l'absence d'antidote.

## 2.2 Propositions en l'absence d'antidote spécifique

Les données d'utilisation des molécules hémostatiques non spécifiques et des moyens d'épuration disponibles sont parcellaires et surtout théoriques en raison du faible nombre d'expériences cliniques et de leurs résultats peu convaincants. Ils sont donc actuellement disponibles et proposés comme agents de réversion non spécifiques, sur la base d'une extrapolation de données expérimentales et de rares observations cliniques :

- ✓ Les Concentrés de Complexe Prothrombinique à quatre facteurs non activés (CCP) : Kanokad® (LFB Biomédicaments), Octaplex® (Octapharma), Confidex® (CSL Behring) ;
- ✓ Les Concentrés de Complexe Prothrombinique activé (CCP activé): FEIBA® (Baxter) ;
- ✓ Le Facteur VIIa humain recombinant (rh-FVIIa) : Novoseven® (Novo Nordisk).

Pour autant l'efficacité de ces médicaments est controversée et leur sécurité en matière de risque thrombotique dans la population cible n'est pas établie. Ainsi, le risque artériel de ces agents de réversion est une préoccupation chez les patients vasculaires qui sont souvent âgés. Enfin, les modalités de ces traitements pour cette indication (dose, rythme d'administration...) ne sont pas connues.

## 2.3 Antidotes spécifiques en cours de développement

Des antidotes spécifiques sont actuellement en cours d'évaluation, en phases I et II du développement clinique, mais ne seront pas disponibles avant deux à quatre ans.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure ses fonctions. Pour le dabigatran, il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre celui-ci.

### 2.3.1 Antidote contre les inhibiteurs oraux directs du facteur Xa [59] et [60]

Récemment, des dérivés plasmatiques modifiés du facteur Xa et des facteurs Xa recombinant ont été étudiés comme antidotes spécifiques des anticoagulants oraux anti-Xa. Ils se comportent comme un leurre vis-à-vis du facteur Xa. Ces protéines ont démontré le potentiel d'être des antidotes universels pour les petites molécules inhibiteurs directs et

indirects du facteur Xa. Ces molécules ont été modifiées pour ne pas posséder d'activité catalytique et pour ne pas se lier aux phospholipides, tout en conservant une haute affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. En effet, ils ont été décarboxylés, donc inactivés et ne possèdent pas d'activité coagulante. Cette stratégie n'est pas applicable aux médicaments anti-IIa puisque la thrombine n'est pas gamma-carboxylée.

Bien qu'ils démontrent une efficacité clinique, ces agents ne seront pas commercialisés avant plusieurs années :

- PRT064445 ou l'andexanet : Portola Pharmaceuticals est une société qui a initié une étude de phase II afin d'évaluer l'andexanet, facteur Xa recombinant et dépourvu d'activité enzymatique.
- PER977 : Perosphere est une société américaine qui a développé cette petite molécule synthétique, afin de bloquer l'activité des nouveaux anticoagulants oraux anti-Xa. Les études de phase I ont montré une efficacité sans induire d'effet procoagulant.

### **2.3.2 Antidote contre le dabigatran [61]**

Les résultats d'une étude récente ont montré qu'un anticorps monoclonal humanisé spécifique du dabigatran (aDabi-Fab) a un effet inhibiteur très puissant et spécifique sur son activité, à la fois in vitro et in vivo. Un travail expérimental récemment chez le porc démontre que le CCP et le FEIBA® sont efficaces pour réduire significativement des concentrations plasmatiques thérapeutiques, alors que le rh-FVIIa ne l'est pas. L'anticorps aDabi-Fab corrige complètement l'effet anticoagulant, ramenant la concentration à des chiffres inférieurs au seuil de détection.

Les premières études chez les patients ayant un accident hémorragique sévère sont envisagées.

## 3 Contrôle et suivi biologique

### 3.1 L'absence de contrôles biologiques [62], [63] et [64]

Les AOD ont été développés sans contrôles biologiques de l'efficacité ou de la tolérance, et sans ajustement de doses (selon le résultat biologique). Ceci leur confère un avantage de commodité important sur les AVK. C'est un grand soulagement des patients et des médecins pour lesquels, la nécessité des INR réguliers et des adaptations de posologies est une contrainte importante. Rappelons ici que dans le meilleur des cas, le temps passé dans la cible INR est de 60 à 65%.

L'absence de préconisation de surveillance en routine est due au fait que ces nouveaux médicaments ont une fenêtre thérapeutique large et ainsi une réponse anticoagulante prédictible, ne rendant pas nécessaire le suivi biologique dans la plupart des cas.

L'affirmation que ces traitements ne nécessitent pas une surveillance régulière de la coagulation a soulevé un véritable débat. En effet, comme nous l'avons écrit, les risques majeurs des nouveaux anticoagulants oraux sont similaires à ceux des AVK, à savoir :

- le risque d'hémorragie en cas de surdosage ;
- le risque de thrombose en cas de sous-dosage.

Il faut donc soulever deux problèmes relatifs aux AOD :

- ils ont été développés sans nécessité de **suivi biologique en routine** ;
- ils ont été développés sans **dosage spécifique mesurant l'activité anticoagulante**.

#### 3.1.1 Problèmes dus à l'absence de surveillance biologique régulière

L'absence de surveillance régulière de la coagulation peut avoir plusieurs conséquences.

En effet, la grande simplicité d'utilisation de ces molécules couplée à une durée de traitement allongée peut faire craindre :

- Une moins bonne observance du traitement ;

- Un risque de perte d'efficacité rapide en cas de compliance insuffisante, car les AOD ont une demi-vie courte et donc leurs effets disparaissent rapidement en cas d'arrêt du traitement ;
- Un risque de négligence car le patient peut oublier qu'il prend un médicament anticoagulant dont le risque hémorragique est voisin de celui des héparines et des anti-vitamines K ;
- Un risque d'éloignement du patient et de son médecin traitant amenant à une banalisation de ces traitements anticoagulants, leur prescription privilégiée par rapport à celle d'un AVK.

## 3.2 Intérêts et limites des tests usuels de l'hémostase

Des études ont évalué le retentissement aux doses pharmacologiques des AOD sur les tests usuels de l'hémostase, et cherché leur intérêt en pratique.

### 3.2.1 Tests sans intérêt pour les nouveaux anticoagulants oraux

Certains tests ne sont pas modifiés par la présence des AOD :

- Bilan de Willebrand : dosage du facteur Willebrand (activité ou antigène) ;
- Mesures antigéniques : protéine S libre antigène, anticorps anti-cardiolipine ;
- Fonctions plaquettaires ;
- FXIII activité amidolytique ;
- Mutation Leiden du FV et mutation G20210A du FII.

Par ailleurs, l'INR a été conçu et standardisé dans la pratique courante pour mesurer l'effet des AVK mais il ne l'est pas pour celui des AOD ; il n'a donc aucune place dans la gestion des AOD. Le rapport M/T des temps de Quick doit lui être préféré.

### 3.2.2 Tests usuels de l'hémostase sensibles aux nouveaux anticoagulants oraux

Le temps de Quick et/ou le TCA sont sensibles aux AOD, mais leur allongement n'est pas corrélé à la concentration du médicament. (cf. Tableau n°7).

#### 3.2.2.1 Sensibilité du dabigatran [65] et [66]

➤ Le TQ est peu sensible au dabigatran :

Son allongement, traduit par l'abaissement du TP qui en dérive, dépend du réactif utilisé.

➤ Le TCA est allongé sous dabigatran :

Ceci est mal corrélé à la concentration mesurée par un test dédié lorsque celle-ci est élevée. En revanche, sa valeur prédictive négative est intéressante, puisque un TCA normal reflète en général une faible concentration. Cette utilisation est donc proposée par certains experts. Des études ont montré que pour des concentrations de 10 ng/mL, tous les réactifs TCA utilisés (Actin FS1, Cephascreeen1, CKPrest1, PTT-A1, Synthasil1), même en tenant compte d'une certaine variabilité, donnent des résultats normaux avec un rapport M/T ≤ à 1,2.

➤ Le temps de thrombine peut être mesuré :

Le temps de thrombine (TT) est un test global d'exploration de la fibrinogenèse, mesurant un temps de coagulation en présence de thrombine. Sa mesure est extrêmement sensible au dabigatran et permet, s'il est normal, d'exclure la présence du médicament. En revanche, ce test est trop imprécis pour indiquer l'efficacité du dabigatran sur l'effet anticoagulant.

➤ Le temps d'écarine corrèle de près l'inhibition de la thrombine :

Le temps de coagulation par l'écarine (ECT) correspond à une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine, mais ce test n'est pas disponible dans la plupart des hôpitaux.

### 3.2.2.2 Sensibilité du rivaroxaban

- Le TQ est décrit comme sensible à l'effet du rivaroxaban :

Chez les sujets traités, un allongement du TQ, proportionnel à la concentration, variable selon le réactif utilisé, est observé. Néanmoins, cette variabilité de réponse est très faible pour des concentrations de 25 ng/mL, et entre 30 et 50 ng/mL, le ratio M/T obtenu avec le TQ reste inférieur ou égal à 1,2. A l'inverse, une concentration de rivaroxaban de 150 ng/mL induit un allongement du TQ avec un ratio M/T entre 1,2 à 1,5, selon le réactif utilisé.

- Le TCA est sensible :

Des études ont montré que le TCA était sensible, mais avec une grande variabilité de réponse et une mauvaise corrélation pour des concentrations élevées. Cependant, dans ces études, pour des concentrations de 25 ng/mL, le ratio M/T est  $\leq$  à 1,2, quel que soit le réactif TCA utilisé (Actin FSL1, PTT-A1, Triniclot1, APTT-DG1, APTT-SP1).

### 3.2.2.3 Sensibilité de l'apixaban

- Modifications des paramètres de la coagulation faible :

Le Temps de Quick et le TCA ne sont que très modérément allongés. Ils peuvent même être normaux, ce qui reste pour l'instant inexpliqué.

	Rivaroxaban	Dabigatran
↗ TQ	++	+
↗ TCA	+	++
TT ou ECT	-	++
Activité anti-Xa	++	-
Activité anti-IIa	-	++

**Tableau n°7 : Influence du rivaroxaban et du dabigatran sur les tests de la coagulation**

### 3.2.3 Intérêt des tests usuels de l'hémostase sensibles aux AOD

Les tests d'hémostase usuels, en particulier les *TP* et le *TCA*, peuvent toutefois être profitables (sous réserve que le patient ne présente pas un trouble de la coagulation lié à une pathologie associée) car ces tests sont disponibles à tout moment dans les laboratoires d'analyse médicale. Leur seule utilité est une valeur prédictive négative lorsqu'ils sont normaux, indiquant une faible concentration du médicament.

A l'inverse, chez un patient traité par AOD, les tests de base ne peuvent plus être indicateurs d'une pathologie générale. Par exemple, le TP ne reflète plus les fonctions hépatiques.

### 3.2.4 Limites des tests usuels de l'hémostase (TP, TCA) [67] et [68]

- Problème de sensibilité :
  - Dans les zones de concentration basse, ces tests sont relativement peu sensibles à l'effet des AOD ; cela est dû aux difficultés rencontrées lors de la technique analytique (couple réactif-automate) ;
  - Ces tests ont, en fonction du réactif, une variabilité importante aux concentrations élevées ;
  - Le TP et le TCA sont sensibles seulement aux dabigatran et rivaroxaban mais pas à l'apixaban.
- Problème de spécificité : Les TP et TCA sont disponibles à tout moment mais ne sont pas spécifiques de l'activité anticoagulante du médicament, et ne peuvent pas évaluer l'effet anticoagulant
- Variabilité inter-individuelle : pour une concentration circulante donnée, les valeurs varient selon les individus en fonction de facteurs de sensibilité qui n'ont pas encore été identifiés.
- Problème in vitro d'allongement du TCA : il se caractérise par un effet-plateau très marqué aux fortes concentrations, qui rend ce test impropre à la détection des surdosages.

En conclusion, le TP et le TCA ne sont pas recommandés pour l'évaluation du niveau de l'effet anticoagulant de ces nouvelles molécules.

### **3.3 Développement de dosages spécifiques**

#### **3.3.1 Principe des dosages spécifiques**

Des tests standardisés, utilisant une calibration spécifique, ont été adaptés pour mesurer deux types d'anticoagulants oraux directs. Les étalons pour évaluer ces concentrations sont donc différents de ceux utilisés pour les anticoagulants conventionnels, ils sont spécifiques à chaque molécule.

Le temps d'écarine et le temps de thrombine modifié évaluent le niveau d'exposition au dabigatran. La mesure de l'activité anti-Xa par la méthode chromogénique évalue l'exposition à l'apixaban ou au rivaroxaban.

Par ailleurs, ces tests conçus spécifiquement et permettant une mesure quantitative des AOD, ont fait l'objet d'une demande de marquage CE auprès de l'ANSM.

Quel que soit le dosage utilisé, les résultats sont rapportés en concentration pondérale : ng/mL « unités de produits actifs » par millilitre de plasma.

##### ***3.3.1.1 Dosages spécifiques du dabigatran***

Plusieurs tests spécifiques ont été mis au point et sont disponibles :

- Hémoclot TT® (Hyphen Biomed) : ce dosage est un temps de thrombine modifié, calibré et dilué.
- ECA-T® (Diagnostica Stago) : ce dosage est une technique spécialement conçue.

Ces tests prétendent « dépister » les patients à risque hémorragique en phase stable de traitement, sur la base d'une concentration résiduelle supérieure à 200 ng/mL.

Dose administrée	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
220 mg x 1	183 (42-447)	37 (10-96)
150 mg x 1	184 (64-430)	37 (10-96)

**Tableau n°8 : Taux attendus en dabigatran selon les études pharmacocinétiques [68]**

### 3.3.1.2 Dosages spécifiques du rivaroxaban

Des méthodes chromogéniques mesurant l'activité anti-Xa ont été commercialisées :

- STA Liquid anti-Xa® (Diagnostica Stago): ce dosage est une technique préexistante mais adaptée au médicament grâce à un calibrant et des contrôles (kit « Rivaroxaban calibrator and control).
- Biophen-DiXal® (Hyphen Biomed) : ce dosage est une technique spécialement développée.

Dose administrée	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
10 mg x 1	112 - 184	9 (1-37)
20 mg x 1	111 - 294	*

\* : absence de données

**Tableau n°9 : Taux attendus en rivaroxaban selon les études pharmacocinétiques [68]**

### 3.3.1.3 Dosages spécifiques de l'apixaban

Une mesure de l'activité anti-Xa par la méthode chromogénique peut être proposée. Elle utilise à nouveau les réactifs STA Liquid anti-Xa® (Diagnostica Stago) et est rendu spécifique par la calibration et les contrôles (kit « Apixaban calibrator and control).

Dose administrée	Cmax (UI/mL)	Cmin (UI/mL)
2,5 mg x 2 (pour PTH/PTG)	1,3 (0,67-2,4)	0,84 (0,37-1,8)
5 mg x 2 (dans FA)	2,55 (1,36-4,79)	1,54 (0,61-3,43)
2,5 mg x 2 (dans FA)	1,84 (1,02-3,29)	1,18 (0,51-2,42)

**Tableau n°10 : Taux attendus en apixaban selon les études pharmacocinétiques [56]**

### 3.3.2 Intérêts des dosages spécifiques

Les AOD étant développés sans nécessité de surveillance biologique au quotidien, la mesure quantitative est réservée aux situations suivantes :

- Suspicion de thrombose ou de surdosage ;
- Nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant ;
- Hémorragie ou risque hémorragique élevé.

Les tests spécifiques n'ont d'intérêt que si un certain nombre de renseignements sont obtenus tels que :

- ⇒ L'âge et le poids du patient ;
- ⇒ Le nom du médicament, la dose, la posologie et son indication ;
- ⇒ L'heure de dernière prise ;
- ⇒ La clairance calculée selon la formule de Cockcroft et Gault ;
- ⇒ L'heure du prélèvement.

Une fiche de renseignement a été éditée par les équipes médicales du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen, celle-ci présentée en Annexe n° 7.

### 3.3.3 Limites des dosages spécifiques des AOD

Ces tests spécifiques sont actuellement peu déployés dans les laboratoires desservant des services d'accueil des urgences.

De plus, ils ne sont pas encore lancés dans les laboratoires non spécialisés alors que leur utilisation est nécessaire dans un contexte même de relative urgence.

Par ailleurs, ces tests sont moins précis pour les concentrations faibles avec une limite de détection généralement voisine de 25 ng/mL.

### 3.4 Modalités de suivi en l'absence de contrôle biologique régulier

#### 3.4.1 Suivi régulier du patient

L'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi régulier en fonction de la pathologie sous-jacente. Ce suivi régulier du patient permet notamment de vérifier l'observance au traitement.

- Avant la mise en route du traitement : Il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent : Il faut évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique ; doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : Chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, il faut évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : Si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, il faut évaluer la fonction rénale.

#### 3.4.2 Education thérapeutique [69] et [70]

La place des examens de la coagulation est encore imprécise. C'est pourquoi une politique d'éducation et d'encadrement est nécessaire. L'information objective et précise des médecins et des pharmaciens est indispensable pour ne pas entraîner une iatrogénie attendue. De précieux conseils devront ainsi être donnés durant la dispensation, tels que :

- ✓ L'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son « mode d'action ».
- ✓ La posologie (dose, rythme des prises).
- ✓ L'importance vitale de l'observance du traitement.
- ✓ Les effets indésirables potentiels.

- ✓ Les risques d'interactions médicamenteuses : penser à l'automédication, notamment avec les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).
- ✓ Les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématome...) et la nécessité d'en informer un médecin.
- ✓ Expliquer que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit.
- ✓ Expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose, spécifique à chaque produit et à chaque indication :

Pour le dabigatran :

- Si le schéma posologique est d'une prise par jour, le comprimé oublié ne doit pas être repris et il est recommandé de poursuivre le traitement à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure.
- Si le schéma posologique est de deux prises par jour, le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté jusqu'à 6 heures avant la dose suivante. Puis le traitement sera poursuivi normalement.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise et il est recommandé de poursuivre le traitement à la prise suivante à l'heure habituelle.

Pour le rivaroxaban :

- Si le schéma posologique est d'une prise par jour, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement doit être poursuivi normalement dès le lendemain à la même heure.
- Si le schéma posologique est de deux prises par jour (dans le traitement d'attaque de la TVP et de l'EP), le comprimé oublié doit être pris immédiatement avec le comprimé de la prise suivante (prise simultanément des deux comprimés pour assurer les 30 mg de rivaroxaban par jour) et le traitement doit être poursuivi normalement dès le lendemain, à la dose habituelle recommandée de deux prises par jour.

Pour l'apixaban :

- Le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement doit être poursuivi aux heures habituelles avec deux prises par jour.
- ✓ La nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant : conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte-

patient signalant le type d'anticoagulant, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence.

- ✓ Orienter vers les documents d'informations existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site Internet de l'ANSM par exemple).
- ✓ Vigilance particulière envers les femmes en âge de procréer : les AOD sont contre-indiqués chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite.
- ✓ Compte tenu des risques d'hémorragie liés à ce produit, les patients, s'ils chutent ou se blessent, en particulier en cas de traumatisme crânien, devront se rendre aux urgences ou consulter un médecin sans délai.

Des documents d'informations peuvent être remis aux patients:

- Un carnet-conseil « *Vous et votre traitement anticoagulant* »:

Ce petit livret en format poche (cf. Annexe n°8), est à compléter, en mentionnant le traitement anticoagulant, son dosage et sa posologie. Ce document précise aussi de multiples conseils, comme ne pas arrêter ni modifier le traitement et ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

- Une carte de suivi « *Carte d'anticoagulation orale dans la fibrillation atriale* » :

Validée dans cette indication seulement, cette carte doit mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, et les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document (cf. Annexe n°9), à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

## **4 Variabilités pharmacocinétiques interindividuelles**

### **4.1 Les sources de variabilités pharmacocinétiques [71]**

La connaissance des principales sources de variabilité des AVK a été essentielle dans la recherche et le développement d'une nouvelle génération d'anticoagulants. Mais les

premières données de monitorings individuels de ces nouvelles molécules mettent en évidence des variabilités de résultats difficiles à interpréter.

Même si la variabilité des AOD semble plus limitée que celle des AVK, plusieurs sources de variabilités interindividuelles ont été identifiées grâce aux techniques de modélisations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par approche de population. En effet, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces médicaments sont gouvernés par de nombreuses variables : fonction hépatique et/ou rénale, sexe, poids, âge, polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques, interférences médicamenteuses. On retrouve notamment l'implication des systèmes enzymatiques des cytochromes (CYP450) et des protéines de transport (P-gp), à l'origine d'un risque de déséquilibre de l'activité anticoagulante. Par conséquent, pour un patient donné, la concentration résiduelle après un délai d'arrêt connu du traitement ne peut être fidèlement calculée à partir des valeurs moyennes de la pharmacocinétique dans la population-cible.

## **4.2 Les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles observées**

D'après les données des essais, pour le dabigatran et le rivaroxaban, le coefficient de variation est de l'ordre de 30 à 40% pour la plupart des paramètres pharmacocinétiques et va jusqu'à plus de 55% pour l'aire sous la courbe, avec les plus fortes doses de dabigatran, et, pour la demi-vie d'élimination, avec les plus fortes doses de rivaroxaban.

Parmi les causes de variabilité de réponses figurent l'insuffisance rénale et l'âge pour le dabigatran et le rivaroxaban et l'insuffisance hépatique pour le rivaroxaban ; la variabilité est donc en grande partie prédictible.

En attestant les chiffres des RCP, les paramètres d'exposition à l'apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité interindividuelle d'environ 30%.

Toutefois, l'index thérapeutique large de ces nouvelles molécules par rapport à l'index étroit des AVK, fait que ces variabilités pharmacocinétiques ne démontrent pas avoir une influence clinique notable mais ceci reste à démontrer.

## **5 Mésusage des nouveaux anticoagulants oraux directs**

### **5.1 Risque important de mésusage**

Il existe un risque potentiel de mésusage des AOD en raison :

- de leur nouveauté ;
- des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif ;
- de l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance) ;
- des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, à l'âge et au faible poids corporel ;
- de l'élargissement possible des indications, parfois hors AMM, compte-tenu de la facilité d'emploi de ces médicaments.

L'ANSM a ainsi inscrit les AOD sur une liste de médicaments nécessitant "une surveillance renforcée".

### **5.2 Plan de Gestion de Risque des nouveaux anticoagulants**

Le risque de mésusage est surveillé dans le cadre des Plans de Gestion de Risque (PGR) européens, par des études de cohorte non interventionnelle visant à décrire les caractéristiques des patients traités, d'évaluer le bon usage de ces nouveaux anticoagulants et la sécurité d'emploi en pratique courante.

#### **5.2.1 Dabigatran**

Outre les accidents hémorragiques, le PGR européen du dabigatran comprend principalement le suivi des infarctus du myocarde et des atteintes hépatiques.

Concernant le suivi national, le dernier point en date de juillet 2010 portait sur une période de 17 mois : les effets les plus fréquemment rapportés étaient les effets hémorragiques (24%), les cas d' « inefficacité » (22%), et les cas d'atteintes hépatiques (11%).

Ce premier bilan montrait que l'utilisation du dabigatran était conforme aux recommandations de l'AMM et que le profil des effets indésirables était conforme à ce qui est décrit dans le résumé des caractéristiques du produit, à l'exception des cas « d'inefficacité ». Un point intermédiaire en novembre 2011 n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux et le profil de sécurité n'a pas changé en France par rapport au premier bilan.

### **5.2.2 Rivaroxaban**

Le PGR européen du rivaroxaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales.

Concernant le suivi national, le dernier point en date de juillet 2010 portait sur une période de 17 mois : les effets les plus fréquemment rapportés étaient les effets hémorragiques (avec des hémorragies majeures dans 42% des cas). Les effets indésirables rapportés dans ce suivi étaient principalement attendus et listés dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les résultats finaux des études de cohortes sont attendus en 2015.

### **5.2.3 Apixaban**

Le PGR européen de l'apixaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques. Ce médicament a été commercialisé en France récemment.

### 5.3 Suivi national renforcé de pharmacovigilance [72] et [73]

En complément du PGR européen, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national. Ces études pharmaco-épidémiologiques, relatives aux AOD, ont été mises en place en France afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ces spécialités, notamment les risques hémorragiques. Les premiers résultats d'études sont ainsi attendus. Au niveau européen, un suivi régulier du profil de sécurité des AOD est également mis en place. Il repose sur l'évaluation des données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance.

Aux États-Unis, les premières données de pharmacovigilance ont montré un taux d'hémorragie plus élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Deux explications ont été avancées. D'une part, les pratiques de prescription en termes d'indications, de populations, de posologies, de degrés d'insuffisance rénale ou encore de traitements concomitants, ont pu différer du cadre expérimental des essais. La revue des cas signalés n'a cependant « globalement » pas retrouvé d'utilisation hors AMM. D'autre part, l'effet Weber postule que le taux de signalement des effets indésirables d'un médicament diminue avec le temps après sa mise sur le marché. L'ancienneté de la warfarine pourrait donc être responsable du différentiel de déclaration.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent immédiatement déclarer au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM, tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance.

Bien qu'inscrite dans le Code de santé publique (article R. 5144.19), la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus est connue pour être très en deçà de la réalité. Parmi les freins expliquant cette sous-déclaration, on retrouve son aspect chronophage, la lourdeur du formulaire à remplir, l'absence de retour d'information au notificateur et le mode de notification (papier uniquement).

Pour y pallier, en 2011, le système de déclaration s'est ouvert aux patients et aux associations de patients, qui peuvent maintenant directement signaler un effet indésirable sur le site de l'ANSM. Bien que de plus en plus de pays intègrent le signalement d'effets secondaires par les patients, la valeur de ce type de déclaration reste peu connu. Les études

semblent montrer que les patients signalent des effets et des médicaments similaires à ceux mentionnés par les médecins.

Au CHU de Rouen, une fiche type de « Déclaration des effets indésirables ou de mésusage sans effet des nouveaux anticoagulants oraux » a été mise à disposition dans les services pour faciliter les déclarations. Un exemplaire est placé en Annexe n° 10.

## **5.4 Plan de minimisation du risque**

Un plan de minimisation du risque est réalisé, comprenant un programme d'informations à destination des professionnels de santé et des patients. Ainsi, des documents d'informations de minimisation du risque, validés par l'ANSM, ont été édités afin de minimiser le risque de saignement au cours du traitement par un AOD :

- Un guide de prescription destiné aux prescripteurs : il sensibilise au risque potentiel de saignement au cours du traitement et fournit des recommandations sur la prise en charge de ce risque ;
- Une carte de surveillance : elle est à remettre aux patients.

Des enquêtes sont menées auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents d'information de minimisation du risque.

## **6 Défi sécurité en cas de chirurgie ou d'acte invasif**

### **6.1 Problèmes rencontrés en cas de chirurgie ou d'acte invasif**

Une proportion non négligeable de ces patients est inévitablement exposée à différentes situations critiques comme le besoin d'une chirurgie ou d'un acte invasif, programmé ou urgent. L'attitude thérapeutique à suivre dans ces situations est pourtant mal définie :

- Dans RCP, en dehors du fait de retarder au maximum l'acte invasif urgent en s'assurant que cela ne soit pas létal pour le patient, il n'y a aucune indication.

- Des difficultés se posent sur l'interprétation de tests biologiques, qui permettrait d'évaluer la situation, de savoir si le patient est opérable ou non, et dans quel délai. En effet, l'interprétation et l'utilisation des résultats d'un test biologique, quel qu'il soit, impliquent d'avoir pu définir un seuil de sécurité. Or aucune donnée préclinique ni clinique ne permet de définir la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas différent d'un sujet non traité.
- Il s'ensuit que la prise en charge des actes chirurgicaux en urgence demeure difficile du fait de l'absence d'antidote spécifique.
- En outre, ces molécules ont l'avantage d'être rapidement efficaces, en quelques heures. Mais dans la reprise de l'anticoagulation en post-opératoire, le caractère progressif des AVK était sûrement une facilité. Avec les AOD, la reprise rapide et brutale d'une anticoagulation dans la période post-opératoire pourrait induire un risque potentiellement hémorragique.

## **6.2 Facteurs déterminants pour l'arrêt d'un anticoagulant avant une intervention chirurgicale**

L'arrêt de l'anticoagulant avant une intervention chirurgicale dépend de deux facteurs : la demi-vie d'élimination du médicament et le taux résiduel correspondant à un effet anticoagulant négligeable pour cette opération.

### **6.2.1 La demi-vie d'élimination du médicament**

En pratique, la sécurité de l'acte chirurgical ou invasif va reposer essentiellement sur la clairance naturelle de l'anticoagulant après suspension préopératoire du traitement.

En effet, les taux résiduels en médicament sont directement liés à leur demi-vie d'élimination ; 50% des effets du médicament perdurent après 1 demi-vie, puis 25% après 2 demi-vies, et enfin après 5 demi-vies, il ne restera plus que 3,125% des effets en médicament. Un médicament est donc considéré à des taux faibles voire négligeables après 4 ou 5 demi-vies d'élimination (entre 6,25 et 3,125%).

## 6.2.2 Le seuil de sécurité hémostatique

Après suspension d'une anticoagulation, il est nécessaire de s'assurer que les taux résiduels plasmatiques correspondent bien à un effet anticoagulant négligeable. En déterminant un seuil de sécurité hémostatique, correspondant à une certaine concentration plasmatique en AOD, cela pourrait permettre de mieux gérer une intervention chirurgicale, notamment urgente. Pour le dabigatran et le rivaroxaban, les concentrations plasmatiques circulantes sont relativement proches, tant pour la concentration maximale (C<sub>max</sub>) que pour la concentration minimale (C<sub>min</sub>). Mais il est intéressant de rappeler que, dans un contexte chirurgical, le risque hémorragique semble davantage lié à la valeur du C<sub>min</sub> qu'à celle du C<sub>max</sub>.

Un seuil de sécurité hémostatique compatible avec une intervention chirurgicale urgente a été estimé par extrapolation des essais cliniques correspondant à une concentration plasmatique qui autorise une intervention chirurgicale pour le dabigatran et le rivaroxaban :

- Pour le dabigatran : seul l'article de Healey dans l'essai RE-LY est disponible. Dans cette étude, les patients (à ClCr normale) qui devaient bénéficier d'une chirurgie programmée à risque hémorragique, étaient opérés entre 24 et 72 heures après la dernière prise, soit 4 demi-vies en moyenne. En considérant la demi-vie du dabigatran, il a été déduit que ses concentrations circulantes lors de l'opération étaient probablement de *30 ng/mL*.
- Pour le rivaroxaban : seules les données de l'essai ROCKET-AF sont disponibles. Dans cette étude, les patients (à ClCr normale aussi) qui devaient bénéficier d'une chirurgie programmée à risque hémorragique étaient opérés 48 heures après la dernière prise, soit 4 demi-vies également. En considérant la demi-vie du rivaroxaban, il a été estimé des concentrations circulantes probablement de *30 ng/mL*.

## 6.3 Bilans biologiques préalables à l'opération

### 6.3.1 Mesures des taux plasmatiques

Pour la mesure quantitative exprimée en ng/mL, plusieurs tests sont disponibles pour le dabigatran et le rivaroxaban (cf. paragraphe 4.3.2 Intérêts des dosages spécifiques des AOD), dans certains laboratoires de biologie. Les extrapolations des études cliniques indiqueraient donc qu'un seuil de 30 ng/mL pour ces deux molécules peut être compatible avec une prise en charge chirurgicale à risque hémorragique. Mais il faut savoir que les tests dédiés permettant une mesure des taux plasmatiques des AOD ne sont pas disponibles à tout moment dans tous les centres susceptibles de prendre en charge des urgences.

### 6.3.2 Méthode dégradée : la réalisation des tests usuels d'hémostase (TQ, TCA)

Si l'on ne dispose pas de dosages spécifiques, les tests d'hémostase usuels tels que le TP et le TCA, peuvent être utiles car ils sont immédiatement disponibles dans tous les laboratoires.

Les informations utiles des bilans standards de la coagulation, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif permettent de :

- Déterminer une certaine « sécurité » : un résultat normal de TQ et TCA indique, avec une probabilité suffisante pour la majorité des situations rencontrées, que le médicament est présent à un taux résiduel très faible, proche du seuil de sécurité indiqué plus haut.
- Estimer le délai d'attente : le TQ et le TCA ont été proposés pour estimer le délai nécessaire pour atteindre le seuil de sécurité, mais cette estimation n'est pas recommandée car beaucoup trop aléatoire.

En revanche, des limites existent avec les tests usuels :

- Ils ne permettent pas de déterminer de façon absolue la valeur du seuil de sécurité hémostatique de l'AOD, alors qu'il est souhaitable de la connaître avec précision lors de chirurgies à haut risque hémorragique (par exemple, la neurochirurgie).

- Ils peuvent être allongés pour d'autres raisons que la présence du médicament, ce qui expose au report inutile de l'intervention.
- L'administration de certains médicaments procoagulants peut raccourcir les temps (par exemple, le facteur VIIa recombinant sur le temps de Quick) sans garantir un effet hémostatique in vivo.

Il paraît toutefois souhaitable de pratiquer une exploration simple de l'hémostase préopératoire : TQ, TCA, également numération globulaire avec plaquettes, parallèlement au bilan biologique hépatique et à la mesure de la clairance de la créatinine.

## **6.4 Propositions en cas de chirurgie ou d'acte invasif**

L'absence d'expérience dans ces situations ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions pour la meilleure gestion possible vis-à-vis du double risque hémorragique et thrombotique.

Il a été proposé une conduite à tenir qui diffère en fonction de la nature du geste invasif : programmé ou urgent, et en fonction du risque hémorragique et thrombotique.

### **6.4.1 Propositions en cas de chirurgie ou acte invasif programmé**

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes :

- ✓ Risque hémorragique faible : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après.
- ✓ Risque hémorragique modéré/élevé : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention.

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. En raison de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par un nouvel anticoagulant.

Avec le dabigatran et une fonction rénale altérée, ces délais doivent être prolongés en fonction du degré de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et une ClCr entre 30 et 50 mL/mn.

#### ***6.4.1.1 Chirurgie ou acte invasif programmé à faible risque hémorragique***

Il s'agit d'actes pour lesquels une hémorragie, si elle survient, sera de faible abondance, non critique par sa localisation et/ou facilement contrôlable par des mesures simples d'hémostase mécaniques. Ces éléments doivent être appréciés en fonction de la nature de l'acte, du type d'anesthésie, des possibilités de surveillance postopératoire et des conditions propres au patient, en particulier la prise d'autres médicaments pouvant interférer avec l'hémostase.

En l'absence d'agent de réversion validé, l'élément majeur d'appréciation du risque reste la possibilité d'un contrôle mécanique d'un éventuel saignement. Il est donc proposé de réaliser une courte fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes, très conservatoire :

- ✓ Arrêt de la prise du médicament 24 heures avant le geste et reprise 24 heures après celui-ci.

#### ***6.4.1.2 Chirurgie ou acte invasif programmé à risque hémorragique modéré ou élevé***

Il s'agit de tous les actes pour lesquels la probabilité d'un saignement cliniquement significatif ne peut pas être exclue ou, a fortiori, toute chirurgie habituellement hémorragique ou pour laquelle le risque hémorragique serait inacceptable.

Chez les patients recevant un AOD, la prise en charge du risque thrombotique ne diffère pas de celle des patients qui seraient sous AVK pour la même indication. Il convient donc de fixer la durée d'une fenêtre thérapeutique, puis de discuter la façon de prévenir le risque thrombotique (pour lequel un traitement au long cours par AOD est indiqué) pendant cette interruption :

- ✓ Un arrêt du traitement à J-5 (dernière prise à 20 heures), pour une intervention à J-0, est proposé de façon empirique.

En effet, sur la base des données moyennes de pharmacocinétique, il est possible de fixer à trois demi-vies (environ 48 heures) la durée de suspension préopératoire et si cela convient à une majorité de patients, cela n'assure pas l'obtention d'un seuil de sécurité hémostatique pour tous les patients. Ainsi, chez certaines personnes, différentes co-variables peuvent significativement allonger la demi-vie d'élimination du médicament. De plus, en l'absence d'agent de réversion validé, la concentration résiduelle de sécurité doit être voisine de 0 pour les actes à fort risque hémorragique.

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel.

➤ Les patients à risque thrombotique élevé :

Ce sont ceux ayant un antécédent récent (< 3 mois) de thrombose veineuse proximale avec ou sans EP, ou une MTEV récidivante idiopathique, ou de patients porteurs d'une FA à haut risque du fait d'un antécédent cardio-embolique. Chez ces patients, une fenêtre thérapeutique de plusieurs jours est risquée. Un relais par HBPM ou HNF est impératif à dose curative administrée en deux injections sous-cutanées par jour, suivant les modalités recommandées pour les relais des AVK.

Le traitement par héparine doit être initié 12 heures après la dernière prise de l'AOD, si celui-ci est administré deux fois par jour, ou 24 heures après si celui-ci est administré 1 fois par jour. Le traitement par l'héparine sera interrompu en préopératoire (dernière administration d'HBPM 24 heures avant la chirurgie et d'HNF 12 heures avant) et repris en postopératoire lorsque le risque hémorragique est considéré comme contrôlé. Lorsque l'AOD peut être repris sans risque, la première dose orale doit être administrée 12 heures après la dernière administration d'HBPM. Du fait de l'action très rapide des AOD, aucun chevauchement ne doit être réalisé, contrairement aux AVK.

➤ Les patients à risque thrombotique modéré :

Le relais préopératoire par une héparine peut être considéré comme optionnel.

## 6.4.2 Propositions en cas de chirurgie ou d'acte invasif non programmé

Une chirurgie et un acte invasif, non programmés, sont des situations d'urgence.

Dans la mesure du possible, la HAS recommande d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.

L'AOD doit être interrompu, l'intervention doit être retardée au maximum et le laboratoire effectuera en urgence :

- La mesure des taux plasmatiques (disponible 24 heures sur 24 au CHU de Rouen dans cette circonstance) ;
- Le cas échéant, une mesure du TCA ou du TQ en méthode dégradée.

Dans tous les cas, il importe d'indiquer au laboratoire l'urgence chirurgicale, et de préciser l'âge, le poids du patient, le nom du médicament, l'indication, la dose, le nombre de prises par jour, la clairance calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, et surtout, l'heure de dernière prise.

### 6.4.2.1 Propositions en cas de recours aux mesures des taux plasmatiques

Ces propositions faites concernent surtout le dabigatran et le rivaroxaban, pour lesquelles nous avons le plus de recul.

Pour l'apixaban, la gestion préopératoire est toutefois similaire au rivaroxaban. Du fait d'une élimination rénale faible, il n'est cependant pas nécessaire d'ajuster cette période chez les insuffisants rénaux.

Il est important de signaler en revanche que la présence de l'apixaban n'est pas détectée par les tests usuels de la coagulation (TQ ou TCA), insensibles au médicament.

#### ❖ Si la concentration est $\leq 30$ ng/mL à l'admission

##### ➤ Pour le dabigatran :

Dans ce cas, il est proposé d'opérer sans délai, cette valeur seuil serait compatible avec l'intervention sans majoration du risque hémorragique. Cependant, compte tenu de la prise

bi-quotidienne du dabigatran, et considérant les données de pharmacocinétique (taux plasmatique entre 40 et 180 ng/mL chez 90% des patients avec  $\text{ClCr} \geq 30 \text{ mL/min}$ , valeur médiane autour de 100 ng/mL), il est peu probable qu'un patient ayant pris son traitement dans la journée ait une concentration inférieure ou égale à 30 ng/mL.

➤ Pour le rivaroxaban :

Il est également proposé d'opérer sans délai, valeur seuil correspondant aussi à un seuil de sécurité hémostatique acceptable. Les données de pharmacocinétique du rivaroxaban en prise mono-quotidienne sont disponibles à 24 heures. Dès lors, une approche identique à celle du dabigatran est proposée.

❖ **Si la concentration est comprise entre 30 et 200 ng/mL**

➤ Pour le dabigatran :

Un délai de 12 à 24 heures après la dernière prise, selon la fonction rénale, devrait permettre d'atteindre le seuil de 30 ng/mL. Il est donc proposé de retarder l'intervention de 12 heures si l'état du patient le permet et de répéter le dosage rapidement après la première mesure, ce qui permet d'évaluer la cinétique d'élimination, avant d'autoriser la chirurgie.

➤ Pour le rivaroxaban :

Il est proposé de retarder l'intervention si possible jusqu'à 12 heures après la première mesure de concentration du médicament et de répéter le dosage.

❖ **Si la concentration est comprise entre 200 et 400 ng/mL**

➤ Pour dabigatran :

Un délai minimum de 24 heures est nécessaire, en l'absence d'insuffisance rénale, pour atteindre la concentration correspondant au seuil de sécurité hémostatique. Dans ce cas, il est proposé d'attendre 24 heures et de refaire un dosage avant de réaliser la chirurgie.

➤ Pour le rivaroxaban :

Il est proposé d'attendre 24 heures et de refaire un dosage avant l'opération.

❖ **Si la concentration est > 200 ng/mL avec une ClCr < 50 mL/min**

➤ Pour dabigatran :

Dans ce cas, il est hautement improbable d'obtenir une concentration seuil acceptable en 24 à 48 heures. Dès lors, une hémodialyse doit être discutée avant la chirurgie. En effet, seulement 35% du dabigatran circulant est lié à l'albumine, et l'hémodialyse peut permettre une diminution de 40 à 60% de la concentration en quatre heures. Il est là aussi proposé de retarder au maximum l'opération.

➤ Pour le rivaroxaban :

Les deux tiers du rivaroxaban sont excrétés par voie rénale, et l'intervention chirurgicale doit être retardée si possible durant une période plus longue chez les patients âgés ou avec insuffisance rénale.

❖ **Si la concentration est > à 400 ng/mL**

➤ Pour dabigatran :

Cette situation correspond à un surdosage qui expose à un risque hémorragique majeur. Les moyens interventionnels et de réanimation péri-opératoire optimisés doivent être mis en œuvre. L'hémodialyse doit être systématiquement discutée. Néanmoins, la durée de la dialyse permettant d'atteindre le seuil de 30 ng/mL est longue en cas de surdosage, et ce délai doit être pris en compte dans la prise de décision du report de l'intervention.

➤ Pour le rivaroxaban :

Ce cas correspond à un surdosage et expose à un risque hémorragique majeur. Mais la dialyse n'est pas envisageable avec ce médicament en raison de sa liaison aux protéines plasmatiques. Donc la probabilité d'atteindre le seuil de sécurité hémostatique est faible. Il est proposé de retarder au maximum l'intervention si l'état du patient le permet.

### 6.4.2.2 Propositions en cas de recours aux tests usuels d'hémostase

Les propositions ci-dessous ne peuvent s'envisager que dans le cadre de l'urgence et en cas d'indisponibilité de dosage des taux plasmatiques en AOD par le laboratoire d'analyse médicale. Les valeurs proposées de rapport M/T du TCA ou du TP, doivent être validées pour ces AOD par chaque laboratoire.

#### ❖ Pour un TP et un TCA $\leq 1,2$

La combinaison d'un TCA normal et d'un TQ (ou TP) normal permet de conclure avec une relative fiabilité que la concentration plasmatique de rivaroxaban ou de dabigatran est inférieure à 30 ng/mL, compatible avec une intervention chirurgicale en urgence.

Cependant, pour la dabigatran et le rivaroxaban, le délai de la chirurgie peut être estimé comme suit sur la base du seul TCA.

#### ❖ Pour un TCA compris entre 1,2 et 1,5

Un ratio TCA compris entre 1,2 et 1,5 correspond à des concentrations de 30 à 200 ng/mL

- Pour le dabigatran : un délai allant jusqu'à 12 à 24 heures, selon la fonction rénale, devrait permettre d'atteindre des concentrations proches de 30 ng/mL.
- Pour le rivaroxaban : un délai d'attente jusqu'à 12 heures devrait permettre d'atteindre un taux inférieur à 30 ng/mL.

Dans ces conditions, il est proposé de répéter la mesure du TCA, et de profiter de ce délai d'attente (s'il reste compatible avec l'urgence chirurgicale) pour obtenir un dosage de concentration.

En effet, il n'est pas possible, sur la base d'un ratio TCA compris entre 1,2 et 1,5, de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un ratio seuil inférieur ou égal à 1,2.

#### ❖ Pour un TCA $> 1,5$ et en l'absence d'insuffisance rénale

Ce ratio correspond à des concentrations supérieures à 200 ng/mL soit la Cmax.

- ✓ Pour le dabigatran : en l'absence d'insuffisance rénale, un délai minimum de 24 heures est nécessaire pour espérer atteindre la concentration seuil de sécurité hémostatique.
- ✓ Pour le rivaroxaban : un délai minimum de 24 heures est nécessaire pour espérer atteindre la valeur seuil de sécurité hémostatique.

Le dosage du médicament doit être obtenu dans ce délai pour dépister un éventuel surdosage. Dans ces cas, il est proposé de retarder au maximum l'intervention chirurgicale.

❖ **Pour le dabigatran avec un TCA > 1,5 et une ClCr < 50 mL/min**

Il est hautement improbable dans ce cas d'obtenir une concentration seuil de sécurité hémostatique acceptable en 24 à 48 heures. Il est donc impératif d'envisager une dialyse et d'obtenir une mesure de la concentration pour dépister un surdosage.

#### ***6.4.2.3 Propositions en cas d'impossibilité d'atteindre un seuil de sécurité hémostatique***

Lorsque l'intervention chirurgicale ne peut être repoussée, il est proposé d'opérer sans administration préventive de médicaments procoagulants.

Le recours à ces produits (CCP 25 à 50 UI/kg ou FEIBA® 30 à 50 UI/kg, éventuellement renouvelable une fois en cas d'échec) n'est réalisé qu'en cas de saignement anormal per- ou postopératoire. Il est conseillé d'avoir à disposition ces médicaments et de privilégier la dose la plus faible.

### **6.5 La reprise postopératoire de l'anticoagulation**

La reprise postopératoire du traitement par un AOD est conditionnée par la disponibilité de la voie orale, par le risque hémorragique postopératoire (chirurgical ou lié à la technique anesthésique) et par le risque thrombotique qui est majoré dans cette phase.

L'effet d'un AOD est obtenu en quelques heures, contrairement aux AVK. Le délai de reprise est donc très variable (de quelques heures à plusieurs jours) selon la nature de l'intervention. Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures.

Si la reprise de l'AOD doit être retardée mais qu'une prévention d'une MTEV est indiquée, cette dernière devra être réalisée de façon conventionnelle :

- Soit par une héparine : à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé ;
- Soit par des moyens mécaniques en cas de contre-indication à tout anticoagulant.

Il est rappelé qu'à ce jour, aucun AOD n'a l'AMM dans la prophylaxie de la MTEV postopératoire en dehors de la chirurgie orthopédique programmée majeure. De plus, aucun chevauchement du traitement par l'héparine et par AOD n'est autorisé.

## **7 Patients exclus des essais cliniques**

De nombreuses situations cliniques n'ont pas encore été évaluées, citons les patients avec fibrillation valvulaire, avec prothèses mécaniques et les patients souffrant d'un cancer.

### **7.1 Absence d'étude dans le traitement des évènements thromboemboliques veineux associés à un cancer [74] et [75]**

Jusqu'à présent, les données sur l'efficacité et la sécurité des nouveaux anticoagulants chez les patients atteints de cancer avec un évènement thromboembolique veineux sont limitées. Quelques centaines de patients atteints d'un cancer actif ont été inclus dans les essais de phase III (il s'agit de sous-groupes), et aucun de ces essais n'a été suffisamment alimenté pour augmenter l'effectif de ce sous-groupe.

Par exemple, pour le dabigatran, seuls 120 patients de l'étude RECOVER atteints de cancer (5% de l'échantillon total de l'étude) ont été inclus et leurs résultats ne sont pas présentés séparément.

De plus, l'évolution clinique des patients cancéreux, à la fois en termes de récurrence de la MTEV et des complications hémorragiques, diffère largement des patients sans cancer. Il est donc essentiel d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des AOD uniquement dans le cadre de cette population atteinte d'un événement thromboembolique aigu, et comparer ces nouveaux agents au traitement conventionnel (c'est à dire une HBPM en monothérapie) pour comprendre l'impact de ces nouveaux agents dans cette catégorie particulière.

Par ailleurs, l'absence d'antidote est particulièrement problématique, car les patients atteints de cancer souffrant d'une MTEV sont particulièrement connus à risque accru de complications hémorragiques majeures, qu'elles soient liées ou non au traitement anticoagulant.

En outre, comme c'est le cas pour le traitement par AVK, l'administration orale peut être difficile chez ces patients qui sont souvent sous chimiothérapie, en raison du risque de nausées voire de vomissements.

De plus, une insuffisance rénale est plus fréquente chez les patients cancéreux. Or ces nouveaux agents sont en partie excrétés par les reins. Cela implique un risque potentiel d'accumulation en cas d'insuffisance rénale et par conséquent une nécessité d'ajustement de dose.

En conclusion, tout cela souligne que les résultats observés dans les essais cliniques actuels, incluant les populations générales, ne peuvent être extrapolés aux patients atteints de la MTEV associée au cancer. Des études évaluant spécifiquement le potentiel des nouveaux agents anticoagulants dans cette population particulière sont indispensables

Actuellement, les AOD sont contre-indiqués chez les patients ayant un cancer évolutif.

## 7.2 Absence d'efficacité du dabigatran chez les patients avec prothèses valvulaires mécaniques [76]

Les données sur l'efficacité in vivo des inhibiteurs directs de la thrombine sur les surfaces synthétiques des valves mécaniques sont limitées. Sur le modèle in vitro, le dabigatran est efficace vis-à-vis des HBPM, mais aucun de ces traitements ne prévient complètement la thrombose valvulaire. Les processus thrombotiques sur valves étant complexes, et dans l'attente de nouvelles études cliniques, une thérapeutique multi-cible comme le permet un AVK semble être préférable à une cible unique.

Un patient en Nouvelle Zélande, porteur d'une prothèse valvulaire aortique et présentant une FA, traité par dabigatran, a été admis en urgence et l'IRM cérébrale a mis en évidence des zones d'ischémies dues à des embolies cérébrales dans de multiples territoires vasculaires. Un thrombus a également été mis en évidence au niveau de sa prothèse valvulaire aortique. Les raisons concernant la faiblesse du dabigatran dans ce cas clinique restent incertaines. La coexistence d'une fibrillation atriale pourrait augmenter le risque de thromboembolie et expliquerait les événements cérébro-vasculaires cliniquement silencieux. Cependant, le thrombus observé sur la prothèse valvulaire a été résolu par de l'AVK, la phénindione. Une non-observance au traitement n'a pas été constatée

Par ailleurs, le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament a réévalué les contre-indications du dabigatran suite à de nouvelles données issues d'une étude clinique : RE-ALIGN [77]. Cette dernière avait pour objectif de comparer le dabigatran et la warfarine chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque mécanique. Cette population de patients est différente de celle pour laquelle les indications du dabigatran ont été approuvées. Les doses administrées étaient comprises entre 150 mg deux fois par jour et 300 mg deux fois par jour, soit des doses supérieures à celles approuvées pour une majorité de patients. Les résultats de cette étude ont montré un risque plus important d'événements thromboemboliques (de type AVC ou thrombose sur valve) et hémorragiques, en particulier graves, chez les patients traités par dabigatran par rapport aux patients traités par la warfarine.

Compte-tenu de ces résultats, l'essai a été arrêté de façon prématurée à la fin de l'année 2012.

Au regard de ces nouvelles données, l'Agence Européenne du Médicament a ainsi décidé de contre-indiquer l'utilisation du dabigatran chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette information ne faisait l'objet auparavant que d'une mise en garde. Bien sûr, cette modification ne remet pas en cause les bénéfices du dabigatran dans les indications pour lesquelles ce médicament a été autorisé.

Enfin, tous les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran, rivaroxaban et apixaban, ne sont donc pas autorisés dans la prévention des complications thrombo-emboliques des prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Au regard des risques d'événements thromboemboliques et hémorragiques, il est essentiel d'utiliser ces médicaments dans le cadre strict des indications et des conditions de leur AMM.

## **8 Le défi économique**

### **8.1 Le rapport coût-efficacité [78]**

L'objectif principal de l'examen économique est de déterminer le rapport coût-efficacité des trois AOD par rapport à la warfarine.

Un comité d'experts a examiné les résultats d'une analyse du rapport coût-utilité des traitements comparés en termes de « coûts différentiels par année de vie pondérée par la qualité gagnée sur un horizon temporel couvrant la vie entière »<sup>[77]</sup>. La population ciblée par l'analyse était celle des Canadiens atteints de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulation. L'analyse économique a été réalisée selon le point de vue d'un tiers payant, plus précisément par le ministère de la santé du Canada. La cohorte de patients a été suivie du début de la pharmacothérapie jusqu'à la mort, en simulant l'incidence des décès et des autres événements associés avec la population de patients.

Les résultats de l'analyse de la rentabilité sont fortement influencés par la population de patients étudiée. En effet, la rentabilité relative est influencée par les facteurs suivants :

- ✓ Seuil de disposition à payer : la probabilité que le dabigatran à la dose de 150 mg soit l'AOD le plus rentable dans le contexte d'un score CHADS<sub>2</sub> < 2 augmente en fonction du seuil de disposition à payer.
- ✓ Âge : le dabigatran à la dose de 150 mg est l'AOD optimal pour le patient plus jeune (60 ou 70 ans); alors que l'apixaban est optimal chez le patient plus âgé (80 ans).
- ✓ L'ampleur du contrôle de l'INR : dans les centres présentant un mauvais contrôle de l'INR (l'ampleur de la maîtrise de l'INR exprimé en TTR < 70%), le dabigatran à la dose de 150 mg est l'AOD optimal alors que l'apixaban est optimal dans les centres présentant un contrôle efficace de l'INR (TTR ≥ 66%), malgré le peu de différence de rentabilité entre les deux thérapies.

Ceci conforte l'idée d'un besoin de personnalisation du traitement, en fonction des caractéristiques individuelles qui ont une incidence sur les résultats thérapeutiques, c'est-à-dire : l'ampleur du contrôle de la thérapie à la warfarine, l'âge et le risque d'AVC (score CHADS<sub>2</sub>).

Le manque d'homogénéité entre les essais retenus limite la portée du présent examen, que ce soit en raison des différentes populations de patients, des méthodologies inégales, de la variabilité dans les définitions (par exemple l'hémorragie) ou de la rigueur méthodologique variable. Le nombre relativement restreint d'essais publiés portant spécifiquement sur chaque traitement entrave la capacité à composer avec cette hétérogénéité en corrigeant ou en pondérant, ce qui affaiblit les résultats des analyses.

## **8.2 L'aspect économique des AOD en France**

La question de l'aspect économique se pose en particulier lors d'un traitement au long cours par ces nouvelles molécules, en dépit du peu d'études consacrées à ce sujet. Le coût actuel des AOD est une limite importante malgré l'accent mis sur l'économie de consultations et de bilans biologiques pour adaptation posologique. En effet, la différence de prix entre ces nouveaux anticoagulants et les AVK est considérable (cf. Tableau n°11).

L'anticoagulant	Coût mensuel ( <b>30 jours</b> ) en France
Préviscan (20mg × 1/jour)	3,85 € <sup>[79]</sup>
<b>AVK</b> surveillance biologique comprise	10-15 € <sup>[80]</sup>
Dabigatran (150mg × 2/jour)	75,78 € <sup>[81]</sup>
Rivaroxaban (20mg × 1/jour)	76,09 € <sup>[82]</sup>
Apixaban (5mg × 2/jour)	72,21 € <sup>[83]</sup>

**Tableau n°11 : Estimation des coûts moyens des anticoagulants dans la prévention des accidents ischémiques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire [61]**

Il faut cependant souligner que le coût direct du traitement par AVK doit être distingué de la répercussion sur l'économie de santé des hospitalisations pour hémorragies dans le contexte fréquent de surdosage. Ainsi, les études laissent entrevoir un rapport bénéfice/coût favorable pour les AOD, ces nouveaux traitements réduisant le nombre d'accidents thromboemboliques et/ou celui des accidents hémorragiques.

Par ailleurs, les AOD font l'objet d'une « clause de performance » en raison d'un doute sur leur efficacité et leur tolérance <sup>[80]</sup>. Une étude en cours sera soumise à la Commission de la Transparence. À l'horizon du premier semestre 2016, l'ensemble du dossier sera revu en fonction des résultats de cette étude, et les prix pourront baisser au niveau des anti-vitamines K si les performances et la tolérance de ces produits se révèlent insuffisantes

## CONCLUSION

---

La communauté médicale attend des nouveaux anticoagulants oraux une efficacité clinique et une prédictibilité de l'effet, sans accroître le risque d'effet indésirable notamment l'hémorragie intracrânienne.

Les résultats prometteurs des études finalisées qui ont fait l'objet d'AMM ne doivent pas faire oublier certaines limites et questions en suspens comme la difficulté de monitoring en routine, l'absence d'antidote et le risque hémorragique persistant chez les sujets fragiles, en particulier les insuffisants hépatiques ou rénaux. En effet, les champs d'application sont de plus en plus étendus et les populations traitées de plus en plus à risque. Pour l'HAS (2013), la prescription des AOD ne doit donc pas être privilégiée par rapport à celle des AVK. Ces derniers restent les anticoagulants oraux de référence.

Il n'y a pas suffisamment d'arguments pour les nouveaux patients (sauf situation individuelle particulière) pour ne pas essayer d'abord un antagoniste de la vitamine K dont l'efficacité et la sécurité sont connues de longue date et pour lequel nous disposons d'un antidote validé, en respectant les précautions codifiées.

De plus, le problème de l'insuffisance rénale sévère ne semble toujours pas avoir été surmonté, et le traitement actuel par HNF et AVK va probablement garder sa place dans cette situation.

Pour un patient déjà sous anticoagulant, il n'existe pas à l'heure actuelle d'argument scientifique pour remplacer un traitement par anti-vitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral, surtout si le temps passé dans l'INR cible est important.

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. Le choix sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc.

En revanche, la prescription des AOD peut être envisagée d'une part pour les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone thérapeutique est difficile malgré une observance correcte, et d'autre part pour les patients pour lesquels les AVK sont contre-

indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Il faudra que ces molécules fassent preuve d'une véritable bonne tolérance, et des études de suivi post-commercialisation paraissent indispensables. Seul l'usage en pratique courante, les registres mis en place et les données de la pharmacovigilance permettront d'affirmer que les bénéfices attendus ont été atteints.

Et demain...

D'autres voies de recherche permettent désormais la production sous forme recombinante d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Aussi, plusieurs autres molécules sont en cours de développement, avec des cibles différentes sur la cascade de la coagulation. On peut donc citer :

- des inhibiteurs directs du facteur IXa, l'ARN-aptamère : Pegnivacogin ;
- des inhibiteurs du complexe facteur tissulaire/facteur VII activé, cible séduisante d'autant plus qu'il semble exister en excès au niveau des lésions coronariennes athéromateuses ;
- des anti-facteurs FVIIIa (TB-402), conjointement des anti-FVa / FVIIIa ;
- des analogues recombinants solubles de la thrombomoduline : Reomodulin alpha et Solulin<sup>[13]</sup>.

Ces molécules en développement préclinique pourraient encore enrichir, à l'avenir, l'arsenal des thérapeutiques anticoagulantes.

## PRADAXA®

Dabigatran Etexilate

### Présentation et caractéristiques

Pradaxa® est un anticoagulant oral. Son rôle est de "fluidifier" le sang pour éviter la formation de caillots ou de les dissoudre s'ils existaient déjà.

**Présentations** : Pradaxa® gélules à 75 mg, 110 mg et 150 mg.

Conservation à température ambiante, à l'abri de l'humidité.

### Posologie et mode d'administration

Les posologies ne sont pas les mêmes en fonction de l'indication pour laquelle ce médicament a été prescrit

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. (gélules à 110 mg et 150 mg)	300 mg/j soit 1 gélule à 150 mg <u>2 fois/jour</u>  Dans certains cas, la posologie sera diminuée par votre médecin à 220 mg/j soit 1 gélule à 110 mg <u>2 fois/jour</u>
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG. (gélules à 75 mg et 110 mg)	220 mg/j soit 2 gélules à 110 mg à prendre en 1 prise  Dans certains cas, la posologie sera diminuée par votre médecin 150 mg/j soit 2 gélules à 75 mg à prendre en 1 prise

- Les gélules doivent être prises **entières (sans les ouvrir)**, avec de l'eau, toujours à la même heure, pendant ou en dehors des repas.
- **Manipulation** : au moment de la prise (ne pas ouvrir avant), enlever le revêtement aluminium sans pousser les gélules à travers la plaquette d'aluminium.



Le respect des posologies et du moment des prises lors du traitement anticoagulant par Pradaxa® relève d'une importance vitale.

### Principal effet indésirable et suivi du traitement

Le principal effet rare et parfois grave résulte de son mécanisme d'action : une fluidification trop importante du sang conduit au **risque de saignement = risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et contacter rapidement votre médecin dans les situations suivantes évoquant un signe de surdosage :

- **Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible** :
  - Pâleur.
  - Fatigue ou essoufflement inhabituels.
  - Maux de tête persistants.
  - Malaise inexplicable.
- **Apparition d'un saignement même mineur** :
  - Saignement de nez ou des gencives.
  - Hématomes.

- Présence de sang dans les urines.
- Présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes.
- Vomissements ou crachats sanglants
- Saignements qui ne s'arrêtent pas.

. Prévenez votre médecin en cas de démangeaisons, d'urticaire pendant votre traitement.

#### **Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité du Pradaxa®**

Pradaxa® interagit avec beaucoup de médicament : l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la dronédarone et la clarithromycine...

N'oubliez pas de donner la liste complète de vos médicaments à votre médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes. Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord de votre médecin.

#### **Grossesse, allaitement et Pradaxa® : demandez conseil à votre médecin.**

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. Pradaxa® ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

#### **Conseils à suivre**



Les gélules sont à prendre au cours ou en dehors des repas, sans oublier, de préférence à la même heure, en respectant la dose prescrite par le médecin.



Signalez que vous prenez un traitement par Pradaxa® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...). Si vous disposez d'une carte patient signalant la prise de Pradaxa®, gardez-la sur vous.



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



En cas d'oubli, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne jamais doubler la dose pour compenser la dose oubliée.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou appelez le SAMU en composant le 15.

# PRADAXA®

Dabigatran Etxilate

## Indications

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques tels que : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ 2 NYHA, âge ≥ 75 ans ou âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou.

## Présentation et caractéristiques

Pradaxa® est un anticoagulant oral inhibiteur direct de la thrombine.

Présentation : gélules à 75 mg, 110 mg et 150 mg.

Caractéristiques :

- pas d'antidote spécifique en cas de surdosage
- pas de contrôle biologique en routine → posologie fixe (dosage possible au cas par cas dans un centre spécialisé)

## Posologie et mode d'administration

<p>Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes avec FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. (gélules à 110 mg et 150 mg)</p>	<p><b>300 mg/j soit 1 gélule à 150 mg 2 fois/jour</b></p> <p><b>220 mg/j soit 1 gélule à 110 mg 2 fois/jour si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient &gt; 75 ans</li> <li>- IR modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min)</li> <li>- Association avec vérapamil, amiodarone, quinidine</li> </ul> <p>- Risque hémorragique élevé : ulcère digestif, oesophagite</p>
<p>Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG. (gélules à 75 mg et 110 mg)</p>	<p><b>220 mg/j soit 2 gélules à 110 mg à prendre en 1 prise</b> Le traitement sera instauré 1 à 4h après l'intervention.</p> <p><i>Durée de traitement :</i> PTH → 28 à 35 jours PTG → 10 jours</p> <p><b>150 mg/j soit 2 gélules à 75 mg à prendre en 1 prise si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient &gt; 75 ans</li> <li>- IR modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min)</li> <li>- Association avec vérapamil, amiodarone, quinidine</li> </ul> <p>- Risque hémorragique élevé : ulcère digestif, oesophagite</p>

- Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min)
- Contre-indication en cas de saignement évolutif cliniquement significatif, en cas d'insuffisance hépatique ou maladie du foie, en cas de traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus, la dronédarone et tout autre agent anticoagulant (HNF, HBPM, fondaparinux...), chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.
- Les gélules sont à prendre entières, sans les ouvrir (augmentation du risque de saignement), pendant ou en dehors des repas.



Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par exemple) sont modifiées mais ceci n'est pas représentatif de l'efficacité de l'anticoagulation.

Rédigée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie

Validé par experts Médecine interne CHU de Rouen

**Annexe n°2 : Fiche « professionnels de santé » du Pradaxa® rédigée par l'OMÉDIT de Haute Normandie (1)**

### Principaux effets indésirables et suivi du traitement

Le principal effet indésirable est le **risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et avertir le patient sur les situations pouvant évoquer un risque de surdosage :

➤ **Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible :**

Pâleur, fatigue ou essoufflement inhabituels, maux de tête persistants, malaise inexpliqué.

➤ **Apparition d'un saignement même mineur :**

Saignement de nez ou des gencives, hématomes, présence de sang dans les urines, présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes, vomissements ou crachats sanglants, saignements qui ne s'arrêtent pas (toutefois sous anticoagulants une plaie superficielle peut saigner plus longtemps).

Pradaxa® induit fréquemment des nausées, diarrhées, des ballonnements et peut donner de la fièvre. Pradaxa® peut provoquer des démangeaisons ou de l'urticaire.

### Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité du Pradaxa®

Pradaxa® interagit la P-gp: l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la dronédarone et la clarithromycine

Intéactions également avec les autres anti-coagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS (dont l'acide acétylsalicylique).

Rappeler au patient de donner la liste complète de ses médicaments à tout médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes.

### Grossesse, allaitement et Pradaxa®

Pradaxa® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue. L'allaitement est déconseillé.

Une information doit être donnée aux patients concernant les alternatives thérapeutiques.

### Conseils à donner aux patients



Les gélules sont à avalées entières au cours ou en dehors des repas, sans oubli, de préférence à heure fixe, en respectant la dose prescrite par le médecin.



Rappeler au patient de signaler son traitement par Pradaxa® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...) et de garder sa carte patient signalant la prise de Pradaxa® sur soi.



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



En cas d'oubli, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



Si vous présentez un saignement, contacter rapidement votre médecin ou appeler le SAMU en composant le 15.

# XARELTO®

Rivaroxaban

## Présentation et caractéristiques

Xarelto® est un anticoagulant oral. Son rôle est de "fluidifier" le sang pour éviter la formation de caillots ou de les dissoudre s'ils existaient déjà.

**Présentations :** Xarelto® comprimé pelliculé à 10 mg (rouge clair), 15 mg (rouge) et 20 mg (brun-rouge). Conservation à température ambiante.

## Indications, Posologie et mode d'administration

➤ Les posologies diffèrent selon l'indication pour laquelle ce médicament est prescrit :

<p><b>Prévention</b> de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une <b>fibrillation auriculaire non valvulaire</b> associée à un ou plusieurs facteurs de risque. (Cp à 15 et 20 mg)</p>	<p>20 mg/j en 1 prise</p> <p>En cas d'insuffisance rénale: 15 mg/j en 1 prise</p>
<p><b>Prévention des événements thrombo-emboliques veineux</b> chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou prothèse totale de genou. (Cp à 10 mg)</p>	<p>10 mg/j en 1 prise</p> <p>Durée de traitement : PTH → 5 semaines PTG → 2 semaines</p>
<p><b>Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires, et prévention des récurrences</b> sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. (Cp à 15 et 20 mg)</p>	<p><u>J1 à J21 :</u> 30 mg/j en 2 prises de 15 mg</p> <p><u>A partir de J22 :</u> 20 mg/j en 1 prise ou 15 mg/j en 1 prise en cas d'insuffisance rénale</p>

- Xarelto® est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique.
- Xarelto® doit être pris **au cours d'un repas**.



Le respect des posologies et du moment des prises lors du traitement anticoagulant par Xarelto® relève d'une importance vitale.

## Principal effet indésirable et suivi du traitement

Le principal effet rare et parfois grave résulte de son mécanisme d'action : une fluidification trop importante du sang conduit au **risque de saignement = risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et contacter rapidement votre médecin dans les situations suivantes évoquant un risque de surdosage :

- **Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible :**
  - Pâleur.
  - Fatigue ou essoufflement inhabituels.
  - Maux de tête persistants.
  - Malaise inexplicé.
- **Apparition d'un saignement même mineur :**
  - Saignement de nez ou des gencives.
  - Hématomes.

- Présence de sang dans les urines.
- Présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes.
- Vomissements ou crachats sanglants
- Saignements qui ne s'arrêtent pas (toutefois sous anticoagulants une plaie superficielle peut saigner plus longtemps).

Xarelto® induit fréquemment des vertiges, des nausées et peut donner de la fièvre.

#### **Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité du Xarelto®**

Xarelto® interagit avec de nombreux médicaments : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, aspirine, anti-agrégants plaquettaires (ex: clopidogrel), anti-inflammatoires (ex: ibuprofène) et des plantes comme le millepertuis.

N'oubliez pas de donner la liste complète de vos médicaments à votre médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes.

Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord de votre médecin.

#### **Grossesse, allaitement et Xarelto® : demandez conseil à votre médecin**

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. L'utilisation de Xarelto® est contre-indiquée pendant la grossesse. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

#### **Conseils à suivre**



Les comprimés sont à prendre en une prise quotidienne, au cours des repas, sans oublier, en respectant la dose prescrite par le médecin.



Signalez que vous prenez un traitement par Xarelto® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...). Si vous disposez d'une carte patient signalant la prise de Xarelto®, gardez la sur vous.



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



En cas d'oubli d'une dose de Xarelto®, il faut prendre immédiatement la dose oubliée et poursuivre le traitement normalement le lendemain. Si l'oubli date de la veille, ne pas doubler la dose, prendre uniquement celle du jour.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



En cas de vertiges, ne pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.



Si vous présentez un saignement, contacter rapidement votre médecin ou appeler le SAMU en composant le 15.

# XARELTO®

Rivaroxaban

## Indications

- **Prévention** de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une **fibrillation atriale non valvulaire** associé à un ou plusieurs facteurs de risques tels que : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ 2 NYHA, âge ≥ 75 ans ou âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.
- **Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP)** et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
- **Prévention** des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une **chirurgie** programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

## Présentation et caractéristiques

Xarelto® est un anticoagulant oral inhibiteur direct du facteur Xa.

**Présentation** : comprimé pelliculé à 10mg, 15 mg et 20 mg.

**Caractéristiques** :

- pas d'antidote spécifique en cas de surdosage
- pas de contrôle biologique en routine → posologie fixe (dosage possible au cas par cas dans un centre spécialisé)

## Posologie et mode d'administration

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une <b>fibrillation auriculaire non valvulaire</b> associée à un ou plusieurs facteurs de risque. (Cp à 15 et 20 mg)	<b>20 mg/j en 1 prise</b> si ClCr entre 30 et 50 ml/min → <b>15 mg/j en 1 prise</b>
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou prothèse totale de genou. (Cp à 10 mg)	<b>10 mg/j en 1 prise</b> Le traitement sera instauré 6 à 10 heures après l'intervention. <i>Durée de traitement :</i> PTH → 5 semaines PTG → 2 semaines
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. (Cp à 15 et 20 mg)	<b>J1 à J21 :</b> <b>30 mg/j en 2 prises de 15 mg</b> <b>A partir de J22 :</b> <b>20 mg/j en 1 prise</b> ou <b>15 mg/j en 1 prise</b> si ClCr entre 30 et 50 ml/min

- **Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.**
- **Utilisation non recommandée si Clairance créatinine < 30ml/min (cf. recommandations ICAR)**
- **Contre-indiqué en cas de saignement évolutif cliniquement significatif et d'insuffisance hépatique.**



Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA) sont modifiées mais ceci n'est pas représentatif de l'efficacité de l'anticoagulation.

#### Principaux effets indésirables et suivi du traitement

Le principal effet indésirable est le **risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et avertir le patient sur les situations pouvant évoquer un risque de surdosage :

- **Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible** : Pâleur, fatigue ou essoufflements inhabituels, maux de tête persistants, malaise inexpliqué.
- **Apparition d'un saignement** même mineur : Saignement de nez ou des gencives, hématomes, présence de sang dans les urines, présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes, vomissements ou crachats sanglants, saignements qui ne s'arrêtent pas (toutefois sous anticoagulants une plaie superficielle peut saigner plus longtemps).

Xarelto® induit fréquemment des nausées et peut donner de la fièvre et des vertiges (prudence pour la conduite de véhicule ou l'utilisation de machine).

#### Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité du Xarelto®

Xarelto® interagit avec **le CYP3A4 et de la P-gp** : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole, ritonavir, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis.

Intéragissent également avec les autres **anti-coagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS** (dont l'acide acétylsalicylique).

Rappeler au patient de donner la liste complète de ses médicaments à tout médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes.

#### Grossesse, allaitement et Xarelto®

L'utilisation de Xarelto® est contre indiquée pendant la grossesse de même que pendant l'allaitement. Une information doit être donnée aux patientes concernant les alternatives thérapeutiques.

#### Conseils à donner aux patients



Les comprimés sont à prendre en **une prise quotidienne, au cours des repas, sans oubli, en respectant la dose prescrite par le médecin.**



Rappeler au patient de signaler son traitement par Xarelto® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...) et de garder sa carte patient signalant la prise de Xarelto® sur soi.



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



En cas d'oubli d'une dose de Xarelto®, il faut prendre immédiatement la dose oubliée et poursuivre le traitement normalement le lendemain. Si l'oubli date de la veille, ne pas doubler la dose, prendre uniquement celle du jour.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



Si vous présentez un saignement, contacter rapidement votre médecin ou appeler le SAMU en composant le 15.

# ELIQUIS®

Apixaban

## Présentation et caractéristiques

Eliquis® est un **anticoagulant oral**. Son rôle est de "fluidifier" le sang pour éviter la formation de caillots ou de les dissoudre s'ils existaient déjà.

**Présentation** : Comprimés pelliculés à 2.5 mg (jaune) - Boîtes de 10, 20 ou 60 cp. Conservation à température ambiante.

## Indications, Posologie et mode d'administration

Prévention de l'accident vasculaire cérébrale et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire.	10 mg/j soit 1 comprimé à 5 mg <u>2 fois/jour</u>  Dans certains cas (insuffisance rénale), diminution de posologie : 5 mg/j soit 1 comprimé à 2.5 mg <u>2 fois/jour</u>
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux <b>post-chirurgies</b> programmées pour PTH ou PTG.	5 mg/j soit 1 comprimé à 2.5 mg <u>2 fois/jour</u> <i>Durée de traitement :</i> PTH → 32 à 38 jours PTG → 10 à 14 jours



Le respect des posologies et du moment des prises lors d'un traitement anticoagulant par Eliquis® relève d'une importance vitale.

## Principal effet indésirable et suivi du traitement

Le principal effet rare et parfois grave résulte de son mécanisme d'action : une fluidification trop importante du sang conduit au **risque de saignement = risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et contacter rapidement votre médecin dans les situations suivantes évoquant un risque de surdosage :

- Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible :
  - Pâleur.
  - Fatigue ou essoufflement inhabituels.
  - Maux de tête persistants.
  - Malaise inexpliqué.
- Apparition d'un saignement même mineur :
  - Saignement de nez ou des gencives.
  - Hématomes.
  - Présence de sang dans les urines.
  - Présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes.
  - Vomissements ou crachats sanglants.
  - Saignements qui ne s'arrêtent pas (toutefois sous anticoagulants une plaie superficielle peut saigner plus longtemps).

Eliquis® induit fréquemment des nausées.

### **Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité d'Eliquis®**

Eliquis® interagit avec beaucoup de médicaments : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, aspirine, anti-agrégants plaquettaires (ex: clopidogrel), anti-inflammatoires (ex: ibuprofène) et des plantes comme le millepertuis.

N'oubliez pas de donner la liste complète de vos médicaments à votre médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes.

Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord de votre médecin.

### **Grossesse, allaitement et Eliquis® : demandez conseil à votre médecin.**

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, l'utilisation d'Eliquis® est déconseillée pendant la grossesse. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

### **Conseils à suivre**



Les comprimés sont à prendre en deux prises orales quotidiennes, au cours ou en dehors des repas, sans oublier, de préférence à heure fixe, en respectant la dose prescrite par le médecin.



Signalez que vous prenez un traitement par Eliquis® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...).



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



En cas d'oubli d'une dose d'Eliquis® datant de moins de 6 h par rapport à l'heure de prise habituelle, prenez immédiatement le comprimé oublié et poursuivez le traitement aux heures habituelles.

Si l'oubli date de plus 6 h par rapport à l'heure de prise habituelle, ne pas doubler la dose, continuer le traitement aux heures et posologies habituelles.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou appelez le SAMU en composant le 15.

# ELIQUIS®

Apixaban

## Indication

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ 2 NYHA, âge ≥ 75 ans ou âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

## Présentation et caractéristiques

Eliquis® est un anticoagulant oral inhibiteur direct du facteur Xa.

**Présentation :** comprimé pelliculé à 2.5 mg.

**Caractéristiques :**

- pas d'antidote spécifique en cas de surdosage
- pas de contrôle biologique en routine → posologie fixe

## Posologie et mode d'administration

Les doses diffèrent selon les indications mais le rythme d'administration reste le même : 2 prises quotidiennes par jour (pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau)

<p>Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire.</p>	<p><b>10 mg/j soit 1 comprimé à 5 mg 2 fois/jour</b></p> <p><b>5 mg/j soit 1 comprimé à 2.5 mg 2 fois/jour si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR sévère (ClCr &lt; 30 ml/min)</li> </ul> <p>Ou association d'au moins 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ≥ 80 ans</li> <li>- Poids ≤ 60 kg</li> <li>- IR légère ou modérée (ClCr entre 30 et 60ml/min)</li> </ul>
<p>Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG.</p>	<p><b>5 mg/j soit 1 comprimé à 2.5 mg 2 fois/jour</b></p> <p>Le traitement sera instauré 12 à 24 heures après l'intervention.</p> <p><i>Durée de traitement :</i></p> <p><i>PTH → 32 à 38 jours</i></p> <p><i>PTG → 10 à 14 jours</i></p>

- Utilisation avec précaution chez les patients en IR sévère (ClCr entre 15 et 30 ml/min). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.
- Contre-indiqué en cas de saignement évolutif cliniquement significatif et d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie.

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par exemple) sont modifiées mais ne sont pas représentatives de l'efficacité de l'anticoagulation.

### Principaux effets indésirables et suivi du traitement

Le principal effet indésirable est le **risque hémorragique**. Il faut donc être très vigilant pendant toute la durée du traitement, et avertir le patient sur les situations pouvant évoquer un risque de surdosage :

- **Apparition de signes pouvant faire évoquer un saignement interne, non visible** : Pâleur, fatigue ou essoufflements inhabituels, maux de tête persistants, malaise inexpliqué.
- **Apparition d'un saignement** même mineur : saignement de nez ou des gencives, hématomes, présence de sang dans les urines, présence de sang dans les selles ou selles noires et malodorantes, vomissements ou crachats sanglants, saignements qui ne s'arrêtent pas (toutefois sous anticoagulants une plaie superficielle peut saigner plus longtemps).

Eliquis® induit par ailleurs fréquemment des nausées.

### Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables ou diminuer l'efficacité d'Eliquis®

Eliquis® interagit avec le **CYP3A4** et de la **P-gp** : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole, ritonavir, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis.

Intéragissent également avec les autres **anti-coagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS** (dont l'acide acétylsalicylique).

Rappeler au patient de donner la liste complète de ses médicaments à tout médecin, même ceux vendus sans ordonnance, ainsi que ceux à base de plantes.

### Grossesse, allaitement et Eliquis®

L'utilisation d'Eliquis® est **déconseillée** pendant la grossesse. L'allaitement est contre-indiqué.

Une information doit être donnée aux patientes concernant les alternatives thérapeutiques.

### Conseils à donner aux patients



Les comprimés sont à prendre avec de l'eau en deux prises quotidiennes, au cours ou en dehors des repas, sans oublier, de préférence à heure fixe, en respectant la dose prescrite par le médecin.



**Importance vitale de l'observance au traitement (régularité des prises, respect des posologies..)**



Rappeler au patient de signaler son traitement par Eliquis® à tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, infirmière, sage-femme...) et de garder sa carte patient signalant la prise d'Eliquis® sur soi.



**En cas d'oubli** d'une dose d'Eliquis® datant de moins de 6 h par rapport à l'heure de prise habituelle, le comprimé oublié doit être pris immédiatement puis le traitement doit être poursuivi aux heures habituelles.

Si l'oubli date de plus de 6 h par rapport à l'heure de prise habituelle, **ne pas doubler la dose**, le traitement doit être continué aux heures et posologies habituelles.



Prenez l'avis de votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.



Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin. Ne prenez jamais l'initiative seul.



Ne prenez jamais un nouveau médicament, même disponible sans ordonnance ou à base de plantes sans l'accord du médecin ou le conseil d'un pharmacien.



Redoublez de vigilance concernant les sports, travaux ou autres activités pouvant entraîner des coupures ou des chutes.



Si vous présentez un saignement, contacter rapidement votre médecin ou appeler le SAMU en composant le 15.

Etiquette  
Patient

**Feuille de renseignements dosages des "Nouveaux anticoagulants  
oraux" (NACO)**

- Age du patient : \_\_\_\_\_
- Poids du patient : \_\_\_\_\_

**NE PAS OUBLIER UN DOSAGE DE CREATININE PLASMATIQUE**

Médicament prescrit :

- Eliquis (anti-Xa)
- Pradaxa (anti-IIa)
- Xarelto (anti-Xa)
- Le patient ne sait pas

- Prophylaxie de la thrombose en chirurgie orthopédique programmée
- AC/FA non valvulaire
- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire
- Le patient ne sait pas

Indications du traitement :

Indication du dosage :

- Syndrome hémorragique
- Chirurgie ou geste vulnérant urgent
- Récidive thrombotique
- Embolie artérielle
- Chirurgie programmée

Prise du traitement :

- Dose : \_\_\_\_\_
- Nombre de prises par jour :  1  2
- Dernière prise : date / /  et heure  h
- Heure du prélèvement pour le dosage :  h

***Annexe n°7 : Feuille de renseignements élaborée et distribuée au CHU de Rouen avant tout dosage biologique d'un AOD***

## Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant

Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>

Carnet-conseils appartenant à : .....

Adresse : .....

Tel : .....

Médecin Généraliste : Médecin Spécialiste :

Adresse : Adresse :

Tel : Tel :

## Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

Conseil et comité scientifiques de la Ligue française  
contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE)  
et  
Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau  
sur les Antithrombotiques (GITA)

Dr A. Achkar Pr P. Albaladejo Pr J.-F. Bergmann Pr J.-P. Bassand Dr J.-P. Benigni Pr H. Boccalon Pr A. Bura-Rivière Dr M. Cazaubon Dr J. Conard Pr J. Constans Dr F. Couturaud Dr I. Crassard Pr J.-L. Diehl Pr H. Decousus Pr L. Drouet Pr I. Elalamy Pr J. Emmerich Pr E. Ferrari Dr P. Girard Pr J.-C. Gris Pr Y. Gruel Pr G. Helft Dr M.-H. Horellou	Mme S. Laporte Pr G. Le Gal Pr T. Lecompte Pr A. Leizorovicz Dr J. Lepercq Pr C. Leroyer Dr E. Marret Pr G. Meyer Pr P. Mismetti Pr D. Mottier Pr D. Musset Dr P. Nicolini Dr F. Parent Pr I. Querré Dr M.-P. Revel Pr P.-M. Roy Pr C.-M. Samama Pr A. Sautet Pr F. Schiele Pr P. Sié Pr M. Vayssairat Pr C. Vielpeau Pr D. Wahl
--	--

## « Mieux vaut prévenir que guérir »

À lire attentivement et à relire souvent.

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc...).
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le : Pradaxa<sup>®</sup> ou dabigatran éxétilate, Xarelto<sup>®</sup> ou rivaroxaban, Eliquis<sup>®</sup> ou apixaban.
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.

**Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.**

### Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères – ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention

chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées. La survenue d'un saignement extérieurement ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation. Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin. Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>saignement des gencives</li> <li>saignement du nez ou mûl rouge (hémorragie conjonctivale)</li> <li>apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes)</li> <li>présence de sang dans les urines</li> <li>régles anormalement abondantes</li> <li>présence de sang rouge dans les selles ou selles noires</li> <li>vomissements ou crachats sanglants</li> <li>saignement qui ne s'arrête pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fatigue inhabituelle</li> <li>essoufflement anormal</li> <li>pâleur inattendue</li> <li>mal de tête ne cédant pas au traitement</li> <li>mauxaise insolite</li> </ul>

### Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

### Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action (risque de saignement) ou la diminuer (risque d'échec du traitement).

**Annexe n°8 : Carnet-conseil des nouveaux anticoagulants oraux (1)**





**FICHE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES OU  
DE MESUSAGE SANS EFFET DES NOUVEAUX  
ANTICOAGULANTS ORAUX**

**PATIENT**

NOM : .....  
Prénom : .....  
D.D.N. : .../.../.....

**Clairance créatinine du patient**

< 30 ml/min   
30 – 50 ml/min   
> 50 ml/min

**1. TRAITEMENT :**

Date d'introduction : .../.../.....

**XARELTO ( Rivaroxaban )**   
 10 mg soit .....mg/j  
 15 mg soit .....mg/j  
 20 mg soit .....mg/j

**PRADAXA ( Dabigatran )**   
 75 mg soit .....mg/j  
 110 mg soit .....mg/j  
 150 mg soit .....mg/j

**ELIQUIS ( Apixaban )**   
 2,5 mg soit .....mg/j

**Autre dosage**

.....

.....

.....

**2. INDICATION :**

Indication	AMM <input type="checkbox"/>	HORS AMM <input type="checkbox"/>
Préventif thromboembolique	<input type="checkbox"/>	
Curatif thromboembolique	<input type="checkbox"/>	
AC /FA	<input type="checkbox"/>	
TVP	<input type="checkbox"/>	
EP	<input type="checkbox"/>	
Autre (s)	<input type="checkbox"/>	

**3. EN RELAIS AVK** oui  non

Date : .../.../.....

Si oui, raison du changement :

**4. AUTRES ANTICOAGULANTS ASSOCIES**

AAP  AVK  HBPM  HNF

**5. DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE**

Date : .../.../.....

• **ACCIDENT HEMORRAGIQUE**

- Compensé  (pertes sg ≤ 1000 ml)
- Léger  (pertes sg 1000 – 1500 ml)
- Modéré  (pertes sg 1500 – 2000 ml)
- Sévère  (pertes sg > 2000 ml)

• **TROUBLES DIGESTIFS**

• **AUTRE(S)**

Description :

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

Tableau n° 1 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France [4].

Tableau n° 2 : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs [17].

Tableau n°3 : Récapitulatif des posologies des AOD en fonctions de leurs Autorisation de Mise sur le Marché et des caractéristiques des patients [50].

Tableau n° 4 : Demi-vie d'élimination des différents AOD en fonction de leur clairance de la créatinine [52].

Tableau n° 5 : Les interactions médicamenteuses rencontrées avec les AOD [14].

Tableau n° 6 : Suggestions pour reverser les effets anticoagulants des AOD en cas d'hémorragie majeure [68].

Tableau n° 7 : Influence du rivaroxaban et du dabigatran sur les tests de la coagulation.

Tableau n° 8 : Taux attendus en dabigatran selon les études pharmacocinétiques [68].

Tableau n° 9 : Taux attendus en rivaroxaban selon les études pharmacocinétiques [68].

Tableau n° 10 : Taux attendus en apixaban selon les études pharmacocinétiques [55].

Tableau n° 11 : Estimation des coûts moyens des anticoagulants dans la prévention des accidents ischémiques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire [60].

## **LISTES DES FIGURES**

---

Figure n° 1 : Points d'impact des AOD sur schéma simplifié de la cascade de la coagulation [15].

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Chambost H. Démarche diagnostique devant un allongement du TCA [Internet]. Elsevier Masson; 2011. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.com/files/downloads/Chambost-2011.pdf>
2. Taponnier D. TP / INR au laboratoire [Internet]. [consulté le 12 mars 2013]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/CIME/TPCIME.html>
3. Labeeuw M. Insuffisance rénale - Séméio Néphro [Internet]. 2009. Disponible sur: [http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID\\_FICHIER=1320402910638](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402910638)
4. Cambus J-P, Bonheu B. Item 175 – Prescription et surveillance des antithrombotiques – Physiopathologie des thromboses. Traitements antithrombotiques. 2008.
5. Lacroix D (Dir.). Item 135 – Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. In : Collège national des enseignants de cardiologie et de la Société française de cardiologie. Cardiologie. Issy-les-moulineaux; 2010. p. 271-292.
6. Yannoutsos A, Le Jeune C, Samama M, Blacher J. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse. STV Mini-revue. 2012;(3):133-42.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):799-808.
8. Arixtra\_limites.ppt [Internet]. [consulté le 21 avril 2013]. Disponible sur: [http://www.picardmed.com/reseaux/trombose/iso\\_album/arixtra\\_\\_limites.ppt](http://www.picardmed.com/reseaux/trombose/iso_album/arixtra__limites.ppt)
9. Samama M, Conard J, Horellou M-H, Le Flem L, Guinet C, Depasse F. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 – Dabigatran Etextilate et Rivaroxaban: progrès attendus – problèmes posés. Annales Pharmaceutiques Françaises. nov 2010;68(6):359-369.

10. Graf L, Tsakiris D. Anticoagulant treatment: the end of the old agents? Swiss Medical Weekly [Internet]. 1 oct 2012 [consulté le 27 novembre 2012]; Disponible sur: <http://www.smw.ch/content/smw-2012-13684/>
11. Laurent M, Dufour C, Dieu B, Varin R. Place des nouveaux anticoagulants oraux. Le moniteur Hospitalier. 2010 ; (224) : 25-7.
12. Sahakian A-C. Nouveaux anticoagulants oraux: comparaison entre le Dabigatran (anti-IIa) et le Rivaroxaban (anti-Xa). [Lyon, France]: Université Claude Bernard Lyon 1; 2013.
13. Bertoletti L, Mismetti P. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse. Revue des Maladies Respiratoires. oct 2011;28(8):1008-1016.
14. Alexandra J-F, Baune B, Boudaoud L, Bougeois B, Bouton V, Casalino E, et al. Propositions d'aide au bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) au sein du Groupement Hospitalier des Hôpitaux de Paris-Nord Val-de Seine (GHUPNVS). 2013.
15. Soff GA. A New Generation of Oral Direct Anticoagulants. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 3 janv 2012;32(3):569-574.
16. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. American Journal of Hematology. 2012;87(S1):S141-S145.
17. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. American Journal of Hematology. 2012;87(S1):S119-S126.
18. Bura-Rivière A. Les nouveaux anticoagulants [Internet]. Disponible sur: [http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app\\_scom/scom\\_fichier/repertoire/091015123505.pdf](http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091015123505.pdf)
19. Gouvernement du Canada SC. Sommaire des motifs de décision (SMD) : Pradax - 2008 - Santé Canada [Internet]. 2008 [consulté le 20 oct 2013]. Disponible sur: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2008\\_pradax\\_114887-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2008_pradax_114887-fra.php)

20. Boehringer Ingelheim. Pradaxa® (dabigatran etexilate) est désormais contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. 2013.
21. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Pradaxa® [Internet]. Février 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/pradaxa\\_synthese\\_ct-10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/pradaxa_synthese_ct-10749.pdf)
22. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Pradaxa® [Internet]. 16 Juillet 2008. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa\\_-\\_ct-5528.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa_-_ct-5528.pdf)
23. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Pradaxa®. [Internet]. 29 février 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf)
24. Boehringer Ingelheim. Pradaxa® (dabigatran etexilate) - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
25. Boehringer Ingelheim. Brochure - Pradaxa® - Dabigatran etexilate - Sa force c'est le 2. 2013.
26. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouveaux-anticoagulants-oraux-Eliquis-apixaban-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-mise-en-garde-sur-les-facteurs-de-risques-hemorragiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
27. Vaillant F, Spinewine A, Sneyers B. Dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse aiguë : Étude RECOVER. Pharmactuel. sept

2010;43(3):156-61.

28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):709-718.
29. Collet JP. L'étude REDEEM : tolérance du dabigatran dans les suites d'un IDM. *Réalités cardiologiques* [Internet]. 1 déc 2009; Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/10/104.pdf>
30. Bayer HealthCare France. Mentions légales complètes Xarelto 15 et 20 mg v05/2013. 2013.
31. ANSM. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques : XARELTO 10 mg comprimé pelliculé - XARELTO 15 mg comprimé pelliculé - XARELTO 20 mg comprimé pelliculé [Internet]. [consulté le 19 oct 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>
32. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Xarelto® [Internet]. 21 janvier 2009. Disponible sur: [http://81.93.3.45/www\\_espace-bsp\\_fr/produits/at/xarelto10\\_at\\_20090121.pdf](http://81.93.3.45/www_espace-bsp_fr/produits/at/xarelto10_at_20090121.pdf)
33. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xarelto® [Internet]. 2009. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese\\_davis\\_xarelto\\_-\\_ct-6017.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_davis_xarelto_-_ct-6017.pdf)
34. European Medicines Agency. Xarelto – Résumé EPAR à l'intention du public [Internet]. EMA; 2011. Disponible sur: <http://theso.prod-deux.thesorimed.org//Depot/EPAR/xarelto-epar11-2011.pdf>
35. Chevalier P. FA et nouveaux anticoagulants oraux : l'apixaban. *Minerva* [Internet]. 28

oct 2011; Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/review.asp?id=165>

36. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xarelto® [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/xarelto\\_14032012\\_synthese\\_ct11771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/xarelto_14032012_synthese_ct11771.pdf)
37. Barra S, Paiva L, Providência R. Challenging pulmonary embolism - A new generation of oral anticoagulants. *J Thorac Dis.* 2012;4(3):244-246.
38. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Xarelto® [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/xarelto\\_tvp\\_14032012\\_synthese\\_ct11891.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/xarelto_tvp_14032012_synthese_ct11891.pdf)
39. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Xarelto® [Internet]. 14 mars 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_avc\\_14032012\\_avis\\_ct11771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf)
40. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Eliquis® [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/eliquis\\_18012012\\_synthese\\_ct11097.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/eliquis_18012012_synthese_ct11097.pdf)
41. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Eliquis [Internet]. 18 janvier 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis\\_18012012\\_avis\\_ct11097.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf)
42. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Eliquis® [Internet]. 12 juin 2013 [consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671\\_ELIQUIS\\_EI\\_AVC\\_Avis%203\\_CT12670\\_CT12671.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf)

43. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Eliquis® [Internet]. 2013 [consulté le 09 févr 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/synthese\\_eliquis\\_acfa\\_pdf\\_130913.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/synthese_eliquis_acfa_pdf_130913.pdf)
44. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf)
45. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 17 avr 2012;59(16):1413 - 1425.
46. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):699-708.
47. European Society of Cardiology. The edoxaban, a new oral direct and specific anti-Xa anticoagulant. 2011 août 27-31; Paris, France.
48. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1406-1415.
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-2104.
50. Le Cam-Duchez V, Doucet J, Girault C, Varin R. Guide de bonne utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux. CHU Hôpitaux de Rouen; 2013.
51. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct: Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du

Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. sept 2011;30(9):645 - 650.

52. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. oct 2013;32(10):691 - 700.
53. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information – ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 27 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>
54. Drouet L, Mahé I, Le Gal G, Righini M, Quéré I. Thrombose – nouveaux anticoagulants en 2012. La Revue de Médecine Interne. déc 2011;32:S236-S240.
55. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). Journal of the American College of Cardiology. 4 févr 2014;63(4):321 - 328.
56. Bristol Myers Squibb. Mentions légales complètes combinées : ELIQUIS® - apixaban [Internet]. Disponible sur: [https://bms.bmi-system.com/index2.php?option=naya\\_specialite\\_ml&Itemid=&command=GET\\_CURRENT\\_PDF&initial\\_id=132](https://bms.bmi-system.com/index2.php?option=naya_specialite_ml&Itemid=&command=GET_CURRENT_PDF&initial_id=132)
57. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. La Presse Médicale. sept 2013;42(9, Part 1):1206 - 1212.
58. Garber ST, Sivakumar W, Schmidt RH. Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors--catastrophic hemorrhage after mild traumatic brain injury in a patient

- receiving dabigatran. *J Neurosurg.* mai 2012;116(5):1093 - 1096.
59. Johnson & Johnson - Investor Relations - XARELTO® to be Studied with Factor Xa Inhibitor Antidote [Internet]. [consulté le 16 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.investor.jnj.com/releasedetail.cfm?releaseid=737886>
  60. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* avr 2013;19(4):446-451.
  61. Grottke O, Ryn J van, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Critical Care.* 5 févr 2014;18(1):R27.
  62. Crockett MT, Moynagh MR, Kavanagh EC. The novel oral anticoagulants: an update for the interventional radiologist. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2012;199(3):W376 - 379.
  63. Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-Effectiveness of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *PLoS ONE.* 9 oct 2012;7(10):e47473.
  64. Testa S, Paoletti O, Zimmermann A, Bassi L, Zambelli S, Cancellieri E. The Role of Anticoagulation Clinics in the Era of New Oral Anticoagulants. *Thrombosis* [Internet]. 14 oct 2012 [consulté le 27 nov 2012];2012. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2012/835356/abs/>
  65. Faure S. Nouveaux anticoagulants oraux. *Actualités Pharmaceutiques.* avr 2013;52(525):55-58.
  66. Stewart RAH, Astell H, Young L, White HD. Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve whilst Anti-coagulated With Dabigatran. *Heart Lung Circ.* janv 2012;21(1):53-55.
  67. Smadja DM. [Therapeutics. New anticoagulants: stop the controversy!]. *Rev Prat.* oct 2013;63(8):1044-1047.
  68. Samama MM, Horellou M-H, Flaujac C, Gouin I, Conard J, Le Flem L, et al. Les Nouveaux

Antithrombotiques : Anti-plaquettaires et anticoagulants Prise en charge du patient par le biologiste [Internet]. Disponible sur:

[http://www.biomnis.com/component/option,com\\_docman/task,doc\\_download/gid,1293/Itemid,/lang,fr/](http://www.biomnis.com/component/option,com_docman/task,doc_download/gid,1293/Itemid,/lang,fr/)

69. Groupes Qualité Pays de la Loire. Les nouveaux anticoagulants : faut-il changer nos pratiques? Prescription hors AMM : quels risques pour le médecin? [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Nouveaux%20anticoagulants/Dossier%20documentaire-Nx%20anticoagulants.pdf>
70. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance [Internet]. 2012 juill. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport\\_Anticoag\\_Juillet2012.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport_Anticoag_Juillet2012.pdf)
71. Albaladejo P, Godier A, Samama C-M. Gestion périopératoire des nouveaux antithrombotiques [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion\\_perioperatoire\\_des\\_nouveaux\\_antithrombotiques.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_nouveaux_antithrombotiques.pdf)
72. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information - Actualisé le 09/10/2013 – ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 19 oct 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>
73. Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. La Presse Médicale. sept 2013;42(9, Part 1):1267-1273.
74. Den Exter PL, Kooiman J, van der Hulle T, Huisman MV. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism. Best Practice

- & Research Clinical Haematology. juin 2013;26(2):163-169.
75. Lee AYY. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thrombosis Research*. avr 2010;125, Supplement 2:S8-S11.
76. ANSM. PRADAXA® : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant – Point d'information [Internet]. 2013 [consulté le 16 sept 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-concon-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information>
77. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabiGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt (RE-ALIGN). *American Heart Journal*. juin 2012;163(6):931-937.e1.
78. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Les antithrombotiques dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire. *Aperçus technologiques de l'ACMTS*. juin 2013;3(2):7-15.
79. Vidal. PREVISCAN 20 mg cp quadriséc [Internet]. [consulté le 16 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm)
80. Etude-Cnam-NACO-2013.pdf [Internet]. [consulté le 16 janv 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
81. Vidal. PRADAXA 150 mg gél [Internet]. [consulté le 16 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm)

82. Vidal. XARELTO 20 mg cp pellic [Internet]. [consulté 16 janv 2014]. Disponible sur:  
[http://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113989-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113989-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm)
83. Vidal. ELIQUIS 5 mg cp pellic [Internet]. [consulté le 16 janv 2014]. Disponible sur:  
[http://www.vidal.fr/Medicament/eliquis\\_5\\_mg\\_cp\\_pellic-124227-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/eliquis_5_mg_cp_pellic-124227-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm)
84. Pradaxa\_patient\_v3\_dec\_2013.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/pradaxa\\_patient\\_v3\\_dec\\_2013.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/pradaxa_patient_v3_dec_2013.pdf)
85. Pradaxa\_pro\_v3\_dec\_2013.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/pradaxa\\_pro\\_v3\\_dec\\_2013.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/pradaxa_pro_v3_dec_2013.pdf)
86. Xarelto\_patient\_v3\_dec\_2013.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/xarelto\\_patient\\_v3\\_dec\\_2013.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/xarelto_patient_v3_dec_2013.pdf)
87. Xarelto\_pro\_v3\_dec\_13.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/xarelto\\_pro\\_v3\\_dec\\_13.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/xarelto_pro_v3_dec_13.pdf)
88. Eliquis\_patient\_v3\_dec\_2013.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/eliquis\\_patient\\_v3\\_dec\\_2013.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/eliquis_patient_v3_dec_2013.pdf)
89. Eliquis\_pro\_v3\_dec\_2013.pdf [Internet]. [consulté le 22 fév 2014]. Disponible sur:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/eliquis\\_pro\\_v3\\_dec\\_2013.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/eliquis_pro_v3_dec_2013.pdf)

## **DEREBASI Nuray**

### **Les anticoagulants oraux directs : indications actuelles, nouveaux défis et solutions envisagées.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 140p.

---

#### **RESUME**

Les héparines et les antagonistes de la vitamine K (AVK), anticoagulants indirects, ont fait la preuve en plus de 50 ans d'efficacité. Mais leurs inconvénients restent majeurs : parmi eux, citons l'absence de prédictibilité de l'effet-dose, la voie parentérale pour les héparines, les risques hémorragiques majeurs pour les AVK.

Les anticoagulants oraux directs, en inhibant directement un seul facteur activé de la coagulation : facteur IIa pour le Dabigatran (Pradaxa®), facteur Xa pour le Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®), ont été développés avec pour objectifs : une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une meilleure maniabilité avec une fenêtre thérapeutique large (absence de surveillance de la coagulation, faible variabilité interindividuelle), et si possible à moindre coût.

Leur utilisation dans les indications reconnues (essentiellement prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique programmé, traitement de la maladie thromboembolique veineuse, prévention des accidents ischémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire) pose différentes questions non résolues : risque hémorragique en l'absence d'antidote spécifique, sensibilité de populations particulières (en cas d'insuffisance rénale par exemple), tests de surveillance biologique spécifiques nécessaires en cas d'évènements cliniques particuliers non encore diffusés...

Ce travail fait le point de ces problèmes, et rapporte les propositions faites par les Agences nationales et les Comités d'experts pour répondre à ces différentes situations.

**MOTS CLES** : Anticoagulants oraux directs – Dabigatran – Rivaroxaban – Apixaban – Indications – Hémorragies – Antidote.

---

#### **JURY**

Président : **Mr Gilles GARGALA**, Maître de conférences, Médecin.

Membres : **Mme Jeanne-Yvonne BORG**, Praticien hospitalier, Médecin.

**Mr Rémi VARIN**, Professeur des universités, Pharmacien hospitalier.

**Mme Sophie CRISTOL**, Docteur en Pharmacie.

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 03 avril 2014.