

# Utilisation des anticoagulants oraux en médecine générale en Haute Normandie

Alice Oulerich

► **To cite this version:**

Alice Oulerich. Utilisation des anticoagulants oraux en médecine générale en Haute Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01163235>

**HAL Id: dumas-01163235**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01163235>**

Submitted on 12 Jun 2015

**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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE**  
**ROUEN**

Année 2015

**THESE**  
**POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**  
(Diplôme d'état)

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2015

Par Oulerich Alice

Née le 06/08/1988 à Vernon

***Utilisation des anticoagulants oraux en médecine***  
***générale en Haute Normandie***

Président du jury : Monsieur Le Professeur Jean Doucet

Directrice de thèse : Madame Le Docteur Alice Proux

Membres du jury: Monsieur Le Professeur Jean Loup Hermil

Monsieur Le Professeur Eric Varin

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** HCN Commission E.P.P. D.P.C. Pôle  
Qualité  
(*surnombre*)

Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre*) HCN Réanimation médicale

Mr Olivier **BOYER** UFR Immunologie

Mr Jean-François **CAILLARD** (*surnombre*) HCN Médecine et santé au travail

Mr François **CARON** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** HCN Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie

Mr Pierre **CZERNICHOW** HCH Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de  
communication

Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition

Mme Danièle **DEHESDIN** (*surnombre*) HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric **DI FIORE** CB Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET** HCN Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** CB Radiothérapie

Mr Philippe **DUCROTTE** HCN Hépto-gastro-entérologie

Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et  
traumatologique

Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie

Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie

Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr 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

Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

#### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr 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
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr 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
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation et économie de la
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

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

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) moléculaire (UMR 1079)	Biochimie et biologie
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) (UMR 1079)	Génétique moléculaire humaine
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med) 1076)	Physiologie (Unité Inserm
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

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

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

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

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation



## **REMERCIEMENTS**

*A ma directrice de thèse Madame Le Docteur Alice Proux et Monsieur Le Professeur Jean Doucet pour leur aide apportée au cours de la réalisation de ce travail.*

*A tous les membres du jury (Madame Le Docteur Alice Proux, Monsieur Le Professeur Jean Doucet, Monsieur Le Professeur Eric Varin, Monsieur Le Professeur Jean Loup Hermil) pour leur présence le jour de la soutenance.*

*A Madame Karine Dewevre et Cédric Carretier m'ayant permis de discuter les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Rouen Elbeuf Seine.*

*A Madame Nathalie Massy m'ayant permis de discuter les données de la pharmacovigilance du CHU de Rouen.*

*A mes parents, pour m'avoir permis de faire mes études et d'en être là aujourd'hui. (On avait du mal à s'imaginer ça à un certain moment !)*

*A mon compagnon qui partage mon quotidien et mes doutes, m'apporte amour et soutien sans faillir.*

*A notre bébé qui va bientôt arriver au moment de l'écriture de cette thèse.*

*A mes beaux parents et à Adrien qui m'ont accueillis avec tellement de gentillesse au sein de leur foyer.*

*A mon frère et ma sœur et à leurs conjoints respectifs.*

*A Josette, pour son accueil si chaleureux lors de nos virées en Bretagne.*

*A mes grand parents.*

*A Elodie, (ma petite poule) pour sa bonne humeur, son amitié depuis tout ce temps (dans les ventres de nos mères, on ne peut pas faire plus longtemps !).*

*A Laureen et Ludivine, mes amies depuis les années fac (ça commence à faire !)*

*A Hélène. Même si on ne se voit pas souvent, j'ai toujours une petite pensée pour toi.*

*A tous mes cointernes des stages passés ayant permis de travailler dans la joie et la bonne humeur.*

*A mes maîtres de stage, Philippe Descamps et Serge Ericher pour leur soutien et leur compréhension au cours du stage effectué avec eux.*

*A tous ceux que j'ai oublié...*

# ***SOMMAIRE***

I.INTRODUCTION.....	20
II. LES ANTIVITAMINE K.....	21
II.1. Rôle de la vitamine K.....	21
II.2. Les antivitamine K (AVK).....	22
II.2.1. Mécanisme d'action des AVK: .....	22
II.2.2. Différents types d'AVK.....	22
II.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	22
II.4. Facteurs influençant l'efficacité des AVK .....	24
II.5. Indications des AVK.....	28
II.6. Contre-indications des AVK .....	32
II.7. Surveillance biologique du traitement .....	34
II.8. Effets indésirables des AVK.....	36
II.9. Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK et accidents hémorragiques .....	36
II.10. Conduite à tenir vis à vis du traitement par AVK en cas de chirurgie ou d'acte invasif.....	40
II.10.1.Situations permettant de ne pas interrompre le traitement par AVK.....	40
II.10.2.Situations imposant un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé.....	41
II.10.3. Modalité du relais par une héparine, si nécessaire, en cas d'acte programmé .....	42
II.10.4. Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique .....	44
III. LES ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX .....	45
III.1. Mécanisme d'action.....	45
III.2.Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anticoagulants oraux directs .....	46
III.3. Facteurs influençant l'efficacité des anticoagulants directs oraux .....	50
III.4. Indications et posologies des anticoagulants directs oraux.....	53
III.5. Modalités d'utilisation des anticoagulants directs oraux .....	54
III.6. Contre-indications des anticoagulants oraux directs.....	55
III.7. Surveillance biologique des anticoagulants directs oraux.....	56
III.8. Effets indésirables des anticoagulants directs oraux .....	59

III.9. Conduite à tenir en cas de surdosage et accidents hémorragiques .....	60
III.9.1. Protocoles de prise en charge proposés au Chu de Rouen en cas d'accidents ou d'incidents hémorragiques.....	61
III.9. 2. Protocoles de prise en charge proposés au Chu de Rouen en cas de geste vulnérant ou acte chirurgical urgent.....	62
III.10. Conduite à tenir vis à vis des traitements anticoagulants directs oraux en cas de chirurgie ou d'actes invasifs.....	63
III.11. Situations nécessitant un changement de traitement anticoagulant.....	65
III.11.1. Passage d'un traitement anticoagulant oral direct à un autre anticoagulant par voie parentérale .....	65
III.11.2. Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à un traitement anticoagulant oral direct.....	65
III.11.3. Passage d'un traitement anticoagulant oral direct aux AVK.....	66
III.11.4. Passage des AVK à un traitement anticoagulant oral direct .....	66
IV. ETUDE .....	67
IV.1. Préambule.....	67
IV.2. Matériel et méthode .....	67
IV.3. Résultats .....	69
IV.3.1. Caractéristiques de la population étudiée .....	70
IV.3.2. Type de molécules utilisées et leurs indications.....	70
IV.3.2.1. Molécules utilisées .....	70
IV.3.2.2. Principales indications rencontrées de ces molécules .....	71
IV.3.3. Pratique quant aux contre-indications des molécules .....	72
IV.3.4. Pratique quant aux adaptations de posologies .....	72
IV.3.5. Survenue d'effets indésirables .....	74
IV.3.6. Interactions médicamenteuses connues par les médecins généralistes .....	75
III.3.7. Facteurs motivant le relais des AVK vers les anticoagulants oraux directs...	75
III.3.8. Facteurs motivant le relais des anticoagulants oraux directs vers les AVK...	76
III.3.9. Influence des autres spécialités médicales sur les prescriptions d'anticoagulant par les médecins généralistes .....	76
V. DISCUSSION .....	77
VI. CONCLUSION.....	86
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	87

## *I. INTRODUCTION*

L'augmentation constante de la population de personnes âgées entraînent une augmentation de la prise en charge des pathologies cardiaques (telles que des troubles du rythme à type de fibrillation auriculaire (FA)) ainsi qu'une augmentation de la prise en charge des pathologies liées à une perte de mobilité (telles que les thromboses veineuses profondes (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)) couplées souvent à un terrain poly pathologique avec un risque d'interactions multiples aussi bien médicamenteuses que liées au contexte clinico-biologique. L'anticoagulation orale représente de ce fait une part importante des prescriptions médicamenteuses tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif.

Pendant des décennies, les traitements anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle des antagonistes de la vitamine K (AVK). C'est pourquoi, l'arrivée sur le marché, entre 2008 et 2013, de trois nouveaux anticoagulants oraux directs non AVK (AOD) de mêmes indications thérapeutiques que les AVK mais de mécanismes d'action plus spécifiques, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de complications hémorragiques. Il s'agit d'un antithrombine, le Dabigatran, et de deux anti Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban. Ces anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance de leur activité anticoagulante, ce qui est une contrainte en moins par rapport aux AVK, mais, en contrepartie, ceci limite la possibilité d'adaptations posologiques individualisées. Par ailleurs, ils sont actuellement dépourvus d'antidote, un inconvénient non négligeable face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale. S'ils présentent l'avantage, par rapport aux AVK, de ne pas entraîner d'interactions avec les aliments, ils ne sont pas dénués d'interactions médicamenteuses.

Les traitements anti-vitamine K ayant reçu leur autorisation de mise sur le marché depuis 1989 pour la Fluindione jusqu'en 2001 pour la Warfarine, une sensibilisation quant à leur prescription a pu se faire de la part des médecins avec un recul sur leur utilisation et leur efficacité, n'empêchant pas la survenue d'effets indésirables.

A ce jour, devant le risque de pathologies iatrogènes aussi bien liées à l'utilisation d'un traitement anti vitamine K que d'un traitement par anticoagulant oraux direct, de multiples informations sont adressées aux médecins toutes spécialités confondues afin de poursuivre la sensibilisation sur l'utilisation de ces derniers.

Devant les deux différents types de classes médicamenteuses disponibles à ce jour, ayant chacun des conditions de prescriptions et des modalités de prescription différentes, certaines préférences quant à leur utilisation s'observent de la part des différentes spécialités médicales. Les médecins généralistes, ayant une approche globale du contexte clinique et socio-démographique du patient, peuvent parfois être confrontés aux habitudes de prescription des autres spécialistes, souvent plus axés sur la pathologie.

Dans ce travail, nous évoquerons dans un premier temps les caractéristiques des différentes classes d'anticoagulants oraux (antivitamine K, anticoagulants oraux directs), puis dans un second temps, nous présenterons les résultats d'une étude rétrospective menée sur la région Haute Normandie permettant d'observer les habitudes actuelles de prescription de ces médicaments.

Nous discuterons ensuite ces résultats en incluant également les données de la pharmacovigilance de la région ainsi que les données de la caisse primaire d'assurance maladie de Rouen Elbeuf Seine.

## *II. LES ANTIVITAMINE K [2, 15, 26]*

### II.1. Rôle de la vitamine K

La vitamine K intervient au stade post-ribosomique de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation les facteurs II, VII, IX, X; et de deux inhibiteurs de la coagulation : la protéine C et la protéine S. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutaminique de l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique, et permet ainsi la fixation des facteurs de coagulation sur les surfaces catalytiques phospholipides via l'ion calcique.

En l'absence de vitamine K, les facteurs ne sont pas gammacarboxylés et ne peuvent pas se fixer sur ces surfaces qui sont nécessaires aux interactions des facteurs de la coagulation. En conséquence, la vitesse de la coagulation est ralentie.

La vitamine K est d'une part fournie par l'alimentation et d'autre part synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes. C'est une vitamine liposoluble, absorbée en présence de bile, qui parvient au foie par le système porte.

On peut observer une carence en vitamine K par défaut d'apport alimentaire, de synthèse endogène (traitements antibiotiques oraux au long cours stérilisant la flore microbienne

saprophyte et troubles du transit intestinal) et d'absorption (ictères par rétention en raison de l'absence de passage de bile dans le tube digestif).

Pour jouer le rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite alors que la vitamine K naturelle est oxydée.

## II.2. Les antivitamine K (AVK)

### *II.2.1. Mécanisme d'action des AVK:*

Les AVK empêchent le mécanisme de réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes, la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase. Ce sont des médicaments anticoagulants.

### *II.2.2. Différents types d'AVK*

Il existe deux grandes classes d'AVK: les coumariniques (Acénocoumarol :SINTROM ®, Warfarine : COUMADINE ®) et les dérivés de l'indanedione (Fluindione : PREVISCAN ®). La posologie pour les AVK dépend des médicaments utilisés et de la sensibilité du malade au médicament.

## II.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

L'absorption des AVK par le tractus digestif est presque intégrale. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale. Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma liés à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Seule la forme libre est active, et va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase.

Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK. Lorsque le niveau plasmatique de l'albumine est abaissé (patient âgé ou dénutri), la quantité d'AVK nécessaire à l'équilibre thérapeutique est moindre. De même, tout médicament déplaçant cette liaison à l'albumine a un effet potentialisateur.

L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison au niveau des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion au niveau rénal et hépatique.

Plusieurs catégories d'AVK existent et diffèrent par leur nature chimique. Le délai et la durée d'action de ces molécules sont fonction de la rapidité de leur absorption, de leur degré de liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour le récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme. Il existe des anticoagulants à demi-vie courte et des anticoagulants à demi-vie longue.

Le délai d'action des AVK résulte également de la demi-vie propre de chacun des facteurs vitamine K dépendant. Ainsi le facteur VII et la protéine C dont les demi-vies sont courtes (environ 6 heures) sont les deux premiers facteurs dont l'activité diminue, tandis que la prothrombine (facteur II) dont la demi-vie est beaucoup plus longue (72 heures) est le dernier dont le taux diminue. L'activité antithrombotique des AVK serait principalement liée à l'effet sur la prothrombine. En général, après administration ou modification d'une posologie d'AVK, une situation stable n'est atteinte qu'après quatre à cinq demi-vies. Pour le facteur II, le nouvel équilibre n'est atteint qu'après plus d'une semaine.

La latence d'action étant surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation, un AVK à demi-vie courte ne sera pas beaucoup plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue. La réversibilité de l'action dépend à la fois de la demi-vie d'élimination, du médicament utilisé et de celle des facteurs vitamine K dépendants. L'arrêt de la prise d'un AVK à demi-vie courte entraîne une réversibilité d'action plus courte que pour les AVK à demi-vie longue.

*Tableau 1. Principales caractéristiques des antivitamines K*

médicament	Demi-vie (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Durée d'action après arrêt de l'AVK (jours)
Fluindione	30	5-40	20	3-4
Acénocoumarol	8-9	2-10	4	2-3
Warfarine	35-45	2-15	5 2	4

Le tableau 1 présente les différentes propriétés pharmacocinétiques des AVK.



## II.4. Facteurs influençant l'efficacité des AVK

### *Alimentation*

L'effet anticoagulant des AVK varie avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Certains aliments sont particulièrement riches en vitamine K. La consommation de ces aliments est autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps, de manière à ajuster un juste équilibre avec l'action de l'AVK. Il faut être conscient également de la teneur en vitamine K de certaines préparations de phytothérapies, de cocktails polyvitaminés, de certaines préparations utilisées pour la nutrition parentérale.

Les aliments tels que choucroute, chou vert, épinard, cresson, fenouil, chou de Bruxelles, soja et produits à base de soja, brocoli et laitue, sont riches en vitamine K. Il est conseillé de ne pas consommer plus d'une portion de ces aliments par semaine.

Les aliments tels que persil, ciboulette, huile de colza, vinaigrette maison, foie de veau, de volaille ou de bœuf, mâche, chou blanc, beurre, pruneau, chou fleur, huile d'olive, haricots verts, mayonnaise, lentilles, céleri rave, œufs, asperges, miel, chou rouge, petit pois sont des aliments moyennement riches en vitamine K. Il est possible d'en consommer une fois par jour.

### *Facteurs héréditaires*

Certains sujets présentent un polymorphisme au niveau du cytochrome P450CYP2C9 métabolisant la Warfarine, qui les rend hypersensibles à cette molécule en raison d'une réduction de son catabolisme.

Inversement, il a été observé de rares cas de résistance héréditaire aux AVK. Une résistance aux AVK se définit par l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses trois fois supérieures à la dose habituellement utilisée pour obtenir un équilibre thérapeutique. Devant une résistance, il convient tout d'abord:

- De s'assurer de la prise effective de l'AVK. En effet, le défaut d'observance est une cause très fréquente de résistance au traitement.

- De rechercher un apport alimentaire très important en vitamine K: consommation en quantité importante de certains aliments riches en vitamine K, régime amaigrissant à base de légumes verts, gélules de phytothérapie, gélules polyvitaminées, administration récente d'une grande quantité de vitamine K1 pour traiter un surdosage en AVK, ...
- De rechercher la prise d'un médicament inhibiteur ou de gélules de phytothérapie en automédication (par exemple, millepertuis utilisé comme antidépresseur léger)
- D'éliminer une résection intestinale étendue qui diminue l'absorption des AVK.

Ce n'est qu'ensuite que peut être envisagée une résistance génétique, primitive survenant d'emblée dès le début du traitement, ou secondaire après une période plus ou moins longue. On peut alors augmenter les doses d'AVK jusqu'à trois fois la dose habituelle. En cas d'échec, il faut changer de famille chimique. Le diagnostic de résistance génétique sera facilité par l'existence de cas similaires dans l'entourage familial.

Parfois, la résistance apparaît au cours du traitement. Le changement de molécule permet généralement de récupérer une sensibilité thérapeutique.

### *Age*

La dose d'AVK nécessaire chez le sujet de plus de 60 ans décroît avec l'âge, probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK. La stabilité du traitement peut être perturbée par les pathologies intercurrentes et le grand nombre de médicaments souvent associés.

### *Interactions médicamenteuses*

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacologie des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active.

Le tableau II regroupe les principales classes de médicaments concernés. En pratique, cette liste est loin d'être exhaustive, et est difficile à mettre à jour en raison de l'apparition de

nouveaux médicaments. Ainsi, toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament ou d'une phytothérapie) doit faire contrôler l'INR 3-4 jours après. Toute nouvelle prescription doit conduire le praticien à consulter le cahier des interactions médicamenteuses édité par le dictionnaire Vidal.

Pour les associations déconseillées, quand elles ne peuvent absolument pas être évitées, et pour celles nécessitant des précautions d'emploi, le rythme de contrôle de l'INR doit être plus rapproché pendant toute la durée de l'association et quelques jours après son arrêt, afin d'adapter les doses d'AVK en conséquence.

Une centaine de spécialités pharmaceutiques contient de l'aspirine sans que cette mention apparaisse clairement pour le patient. Ainsi pour cette raison, toute automédication est fortement déconseillée, l'éducation du patient est donc indispensable.

Tableau 2. Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamine K (AVK)

Potentialisation	Potentialisation	Inhibition
Contre indication absolue	Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	
Aspirine à forte dose (sup à 3 g par jour) Miconazole Phénylbutazone par voie générale	Aspirine Tétracycline Céphalosporine Penicilline Neomycine Sulfamides hypoglycémiants Metronidazole Ketoconazole Sulfamides Sulfinpyraxone AINS Ticlopidine, clopidogrel Acide tiénilique Clofibrate Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Allopurinol Chloramphénicol Hormones thyroïdiennes Amiodarone Cimétidine Isoniazide Quinidine Simvastatine Alcoolisme aigu	Barbituriques Antiépileptiques Rifampicine Griséofulvine Phénytoïne Cholestyramine Ethinylestradiol Nafcilline Oestrogène Vitamine K Millepertuis Alcoolisme chronique

## II.5. Indications des AVK

### *Fibrillation auriculaire*

Pour mémoire, chez les sujets de moins de 65 ans présentant une fibrillation auriculaire (FA), le traitement recommandé est l'aspirine en l'absence de facteur de risque additionnel. Les AVK sont utilisés chez les sujets de plus de 65 ans avec FA ou chez les sujets plus jeunes si une association existe avec des antécédents d'accidents cérébraux ischémiques, une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, un diabète ou encore un rétrécissement mitral.

Le traitement est théoriquement prescrit à vie ou tant que dure la FA. Si celle-ci peut être réduite, les AVK sont bien entendus arrêtés. Pour tous les patients et plus particulièrement chez les sujets de plus de 75 ans, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué, en fonction de l'état physiologique du patient et de sa capacité à suivre correctement son traitement, ou de son entourage s'il ne peut se prendre en charge lui-même.

Des scores cliniques permettent de discuter l'indication à une anticoagulation tel que le CHADS-VASCs regroupant l'ensemble de ces notions.

CHADS-VASCs : Evaluation du risque d'AVC par an en fonction des caractéristiques suivantes

- âge supérieur à 75 ans : 2 points
- âge entre 65 et 74 ans : 1 point
- insuffisance cardiaque congestive/ dysfonction VG: 1 point
- HTA : 1 point
- Diabète : 1 point
- Maladie vasculaire : 1 point
- Sexe féminin : 1 point
- Antécédent d'AVC ou d'AIT ou événement thrombo-embolique : 2 points

Une maladie vasculaire correspond à une artériopathie périphérique, une plaque aortique ou un antécédent d'IDM.

Tableau 3. Risque d'AVC par an en fonction du score CHADS-VASCs

Score	Risque
0	0,78%
1	2,01%
2	3,71%
3	5,92%
4	9,27%
5	15,26%
6	19,74%
7	21,5%
8	22,38%
9	23,64%

Tableau 4. Indication des traitements antithrombotiques en fonction du score CHADS-VASc

Score de CHADS2	Facteurs de risque	Traitement
0	Age entre 60 et 75 ans	Aspirine
1	Age supérieur à 75 ans ou HTA ou diabète ou insuffisance cardiaque	Aspirine ou AVK ou ADO
>2		AVK ou ADO

Le Score HAS-BLED permet quant à lui d'évaluer le risque hémorragique lié au traitement antithrombotique.

HAS-BLED : Facteurs de risque de saignement

- HTA : 1 point
- Dysfonction hépatique ou rénale : 1 point

- AVC : 1 point
- Saignement : 1 point
- INR labile : 1 point
- Age supérieur à 65 ans : 1 point
- Alcool ou médicaments : 1 ou 2 points

L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique  $\geq$  à 200  $\mu\text{mol/L}$ . La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale). Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie). Médicaments : antiplaquetaires, AINS.

Un score > 3 indique un haut risque nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement.

#### *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse*

Plusieurs essais thérapeutiques ont montré que les AVK prévenaient efficacement les thromboses veineuses postopératoires. La cible thérapeutique doit être un INR compris entre 2 et 3. Toutefois, la longueur de la période d'équilibration, en pratique 8 jours, la sensibilité individuelle imprévisible des malades, le risque d'interaction médicamenteuse pendant la période péri opératoire expliquent que cette méthode de prévention ne soit en pratique très peu utilisée en France, au profit de l'héparine sous-cutanée.

Chez la femme atteinte d'un cancer du sein métastatique ou chez un malade porteur d'un cathéter central, de très faibles doses d'AVK ciblant un INR à 1,6 réduisent significativement l'incidence des thromboses veineuses.

#### *Traitement de la maladie thromboembolique veineuse et de l'embolie pulmonaire*

En l'absence de contre-indication, les AVK sont prescrits en relais de l'héparinothérapie initiale. L'introduction des AVK s'effectue entre le 1er et le 5ème jour du traitement héparinique avec des résultats cliniques équivalents. La qualité du relais est importante. La

dose d'héparine ne doit pas être baissée tant que l'INR n'est pas supérieur à 2. Les deux médicaments sont donc associés pendant le temps nécessaire, en pratique 3 à 6 jours. La cible thérapeutique doit être comprise entre 2 et 3.

La durée du traitement varie selon le siège distal ou proximal de la thrombose, la notion d'embolie pulmonaire, son caractère spontané ou provoqué, la notion de récurrence spontanée. Une première thrombose veineuse proximale spontanée nécessite typiquement une durée de traitement comprise entre 3 à 6 mois. Une embolie pulmonaire est traitée pendant 6 à 12 mois.

*Tableau 5. Durée de traitement en fonction des facteurs de risque majeurs ou déclenchants*

	Facteurs	Risque annuel de récurrence après traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée
MTEV avec facteurs déclenchants majeurs transitoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgie</li> <li>- immobilisation prolongée supérieure à 3 jours</li> <li>- fracture de membre inférieur dans les 3 derniers mois</li> </ul>	Faible (3%)	3 mois
MTEV avec facteurs de risque persistants majeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cancer en cours de traitement</li> <li>- Syndrome des anti-phospholipides</li> </ul>	Elevé (9%)	> 6 mois tant que persiste le risque
MTEV idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de facteurs déclenchants majeurs</li> <li>- Pas de facteurs de risque majeurs</li> </ul>	Elevé (9%)	> ou= 6 mois



### *Prothèses valvulaires*

Les AVK sont prescrits chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque. Les prothèses mitrales sont plus emboligènes que les prothèses aortiques, ainsi que les prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses.

En cas de bioprothèses, la durée du traitement (INR compris entre 2 et 3) est d'environ 3 mois. En cas de prothèse mécanique, le traitement est permanent en ciblant un INR entre 3 et 4,5 dans la majorité des cas. L'aspirine à la dose de 100mg/j associée aux AVK, réduit significativement le risque d'embolie mais augmente le risque hémorragique. Cette association ne doit donc être décidée qu'en cas d'échec des AVK utilisés seuls.

### *Déficits congénitaux en antithrombine, protéine C, protéine S*

Bien que la protéine C et la protéine S soient vitamine K-dépendantes, les sujets affectés par un déficit congénital en l'un de ces inhibiteurs et présentant des thromboses récidivantes, tirent bénéfice d'un traitement par AVK.

L'existence prouvée d'un tel déficit associé à des manifestations thromboemboliques spontanées et récidivantes justifie un traitement au long cours par AVK.

## II.6. Contre-indications des AVK

La gravité potentielle des accidents hémorragiques par les AVK oblige à respecter strictement les contre-indications du traitement.

Les contre-indications absolues communes aux trois médicaments antivitamine K sont:

- Les hypersensibilités aux excipients ou molécules présentes dans ces médicaments.
- L'insuffisance hépatique sévère.
- La grossesse notamment au cours des quinze derniers jours.
- L'indiscipline du patient, qui n'accepte pas la surveillance biologique du traitement ou qui n'en comprend pas les risques potentiels.
- Une association avec l'acide acétylsalicylique :

- pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) ;
- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- Miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.
- AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales).
- Millepertuis.

Les contre-indications spécifiques au Préviscan sont l'allaitement ou les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

Il est déconseillé de prescrire un traitement antivitamine K en cas :

- De lésions organiques susceptibles de saigner.
- Après une intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ainsi qu'en cas de possibilité de reprise chirurgicale.
- D'ulcère gastroduodéal récent ou évolutif.
- De varices oesophagiennes.
- D'HTA non contrôlée.
- D'antécédents d'AVC hémorragique.
- D'insuffisance rénale chronique sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20mL/min, en raison des troubles préexistants de l'hémostase. Ces troubles sont liés à une thrombopathie acquise et à l'anémie chronique, qui intervient elle aussi dans l'allongement du temps de saignement. S'il n'y a pas d'autres alternatives, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque, les AVK sont utilisés dans une posologie initiale réduite de moitié et en surveillant plus fréquemment l'INR.
- En association avec l'acide acétylsalicylique :
  - A dose antalgique ou antipyrétique ( $> 500$ mg/ prise ou  $< 3$ g/ jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
  - A dose antiagrégante (de 50 mg à 375 mg/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
- En association avec des AINS autre que des pyrazolés.
- En association avec le 5 fluorouracile, ainsi que le tegafur et la capécitabine.

## II.7. Surveillance biologique du traitement

### *Test utilisé*

La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue avec un temps de Quick converti en INR. Le temps de Quick explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine K- dépendants: les facteurs II, VII et X. Au cours d'un traitement AVK, l'expression du temps de Quick en taux de prothrombine (TP%) est affecté par la sensibilité du réactif de laboratoire utilisé (thromboplastine). Pour un même niveau d'anticoagulation, une thromboplastine sensible donne un TP plus bas qu'une thromboplastine moins sensible. Ainsi, le même malade surveillé dans deux laboratoires compétents peut avoir un TP à 20% ou 35%. La zone thérapeutique efficace d'un laboratoire (15 à 25%) peut être différente de celle d'un autre laboratoire (25 à 40%) en fonction de la sensibilité du réactif utilisé. Cependant il n'y a pas de différence significative de l'INR.

L'INR est donc un mode d'expression standardisé du temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées dans les laboratoires d'analyse. L'INR est définie par la formule suivante : temps de Quick du malade/ temps de Quick du témoin. Ce rapport étant élevé à la puissance ISI (Indice de Sensibilité International).

Le temps de céphaline activée est moins sensible à l'effet anticoagulant des AVK que le temps de Quick. Il est donc inutile de l'associer à l'INR, sauf en cas de surdosage où il donne un renseignement supplémentaire sur le degré d'hypocoagulabilité.

Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le TP.

En conclusion, seul l'INR et non le TP, doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK.

Zones thérapeutiques exprimées en INR

Tableau 6. Zones thérapeutiques selon l'indication et durées du traitement correspondantes

Indications	Recommandations INR- Durée du traitement
<p>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes (Fibrillation auriculaire):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge inf à 65 ans avec facteurs de risques</li> <li>- âge entre 65 et 75 ans</li> <li>- âge sup à 75 ans (rapport bénéfice/risque)</li> </ul>	<p>INR entre 2 et 3</p> <p>Prolongée ou tant que dure la FA</p>
Valvulopathie mitrale	INR 3 à 4,5 Prolongée
<p>Prothèses valvulaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mécanique en position mitrale</li> <li>- mécanique en position aortique</li> <li>- avec autre facteur de risque embolique</li> <li>- mécanique en position tricuspide</li> <li>- biologique</li> </ul>	<p>INR 3 à 4,5; Prolongée</p> <p>INR 3 à 4,5; Prolongée</p> <p>NR 2 à 3; Prolongée</p> <p>INR 2 à 3; Prolongée</p> <p>INR 2 à 3; 3 mois</p>
<p>Infarctus du myocarde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqué</li> <li>- prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas avec un risque thromboembolique veineux élevé, par ex. en cas d'infarctus antérieur étendu.</li> </ul>	<p>INR 2-3; 1-3 mois</p> <p>INR 2-3; Prolongée</p>
Traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire ainsi que prévention de la récurrence	<p>INR 2-3; 3 à 6 mois</p> <p>Prolongé si persistance du risque thromboembolique</p>
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	INR 2-3; durée en fonction du risque thromboembolique

Une durée d'administration prolongée signifie qu'en l'absence de contre-indications, le traitement doit être poursuivi.

## II.8. Effets indésirables des AVK

Certains effets secondaires non hémorragiques et heureusement exceptionnels sont spécifiques à certaines familles d'AVK.

Les indanediones peuvent entraîner des accidents immunoallergiques: insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique, atteinte médullaire (neutropénie, thrombopénie), des manifestations cutanées à type de rash ou de nécrose, des réactions fébriles, des arthralgies, de la diarrhée.

Les dérivés coumariniques peuvent entraîner des éruptions cutanées (urticaire, prurit).

Ces réactions imposent l'arrêt du traitement. Elles sont alors réversibles et contre-indiquent la réintroduction du médicament.

L'utilisation d'une autre famille de molécules est alors envisageable, avec une surveillance attentive de la réapparition d'éventuels effets secondaires en début de traitement.

Des nécroses cutanées peuvent s'observer au début d'un traitement par les AVK prescrits chez les patients porteurs d'un déficit congénital en protéine C. En raison de la demi-vie courte de cette protéine, environ 6 heures, son taux s'effondre dès les premières heures du traitement, bien avant que le taux des facteurs IX, X et II, ne diminue. Ceci accentue le déséquilibre entre les facteurs procoagulants et le système inhibiteur de la protéine C, ce qui peut aboutir à des microthromboses au niveau des capillaires, là où la surface endothéliale est considérable et où le rôle antithrombotique de la protéine C est probablement important. C'est pourquoi dans cette indication rare, une héparinothérapie doit être associée en début de traitement par les AVK.

## II.9. Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK et accidents hémorragiques [22]

Les accidents hémorragiques dus aux AVK s'observent dans deux circonstances: le traitement peut faire saigner une lésion méconnue, par exemple ulcère gastroduodéal, fibrome utérin, anévrisme cérébral, alors que le traitement est parfaitement équilibré; mais le plus souvent l'accident témoigne d'un surdosage (INR supérieur à 5). Le risque hémorragique augmente de

façon exponentielle lorsque l'INR est supérieur à 5. Selon la gravité du surdosage et l'estimation du risque hémorragique, trois mesures peuvent être adoptées:

- La suspension transitoire du traitement;
- L'administration de vitamine K1
- La perfusion d'un concentré facteur vitamine K-dépendant (PPSB – Kaskadil®, octaplex®), en sachant que 1'unité/kg d'équivalent facteur IX augmente le taux des facteurs déprimés de 1 à 2%.

Les doses de vitamine K doivent être scrupuleusement respectées, un surdosage entraînant une résistance aux AVK pouvant persister jusqu'à une semaine. En cas d'administration par voie intraveineuse, l'injection est très lente en raison du risque de choc anaphylactique.

#### *Surdosage asymptomatique.*

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidités).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage:

- de l'existence d'un risque hémorragique à court terme;
- des signes d'alerte: la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

Quel que soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau 7 sont recommandées.

Tableau 7. Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible. (Recommandations HAS)

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible supérieur à 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)
INR inférieur à 4	pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K	
INR entre 4 et 6	saut d'une prise pas d'apport de vitamine K	pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K
INR entre 6 et 10	arrêt du traitement par AVK 1 à 2mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	saut d'une prise un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR supérieur à 10	Arrêt du traitement par AVK 5mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

#### *Hémorragies spontanées*

Les hémorragies graves sont définies selon Schulman et al. sous l'égide de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Cette définition comprend:

- une hémorragie fatale

- et/ou une hémorragie symptomatique touchant une zone critique ou un organe, comme une localisation intracrânienne, intramédullaire, intraoculaire, rétro péritonéale, intra articulaire ou péricardique ou intra musculaire avec un syndrome des loges,
- et/ou une hémorragie responsable d'une chute d'hémoglobine de  $\geq 20\text{g/L}$  ou entraînant la perfusion de plus de deux culots globulaires sanguins.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

### *Hémorragie non grave*

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si:

- l'environnement médico-social du patient le permet;
- le type d'hémorragie le permet (ex: épistaxis rapidement contrôlable, etc)

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mesures de correction de l'INR décrites par l'HAS sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise..) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

### *Hémorragie grave*

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la qualité et la rapidité.

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

A l'admission du patient, l'INR doit être mesuré en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par micro méthode au lit du patient est recommandée.



En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé:

- d'arrêter l'AVK
- d'administrer en urgence du CCP (concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB) et de la vitamine K
- d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaire si besoin, etc)

L'administration de CCP lorsque l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible se fait à 25UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1ml/kg pour les préparations disponibles en France.

Lorsque l'INR est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.

Une administration concomitante de vitamine K à une dose de 10mg se fait quel que soit l'INR de départ.

La réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée. Si l'INR reste >1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le protocole du service concerné, est recommandée. La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique est recommandée.

## II.10. Conduite à tenir vis à vis du traitement par AVK en cas de chirurgie ou d'acte invasif

### *II.10.1. Situations permettant de ne pas interrompre le traitement par AVK*

Certaines chirurgies ou certains actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent être réalisés chez des patients traités par un AVK dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3).

Le traitement par AVK peut alors être poursuivi après avoir vérifié l'absence de surdosage. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption de l'AVK.

Ces situations concernent:

- la chirurgie cutanée
- la chirurgie de la cataracte
- les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire
- certains actes d'endoscopie digestive

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK ou leur antagonisation en cas d'urgence est recommandé.

La valeur de 1,5 (1,2 en neurochirurgie) peut être retenue comme seuil d'INR en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques péri opératoires.

Les injections sous cutanées peuvent être réalisées sans interruption des AVK, mais les injections intramusculaires présentent un risque hémorragique et sont déconseillées.

#### *II.10.2. Situations imposant un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé*

Lorsque le risque thromboembolique, fonction de l'indication du traitement AVK, est élevé, un relais pré et postopératoire par une héparine à dose curative (HNF ou HBPM sous réserve de leurs indications et contre-indications) est recommandé.

Dans les autres cas, le relais postopératoire par une héparine à dose curative est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

- Chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique (PVM) cardiaque: le relais pré et postopératoires des AVK par les héparines est recommandé, quel que soit le type de PVM
- Chez les patients en FA:
  - Le relais pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé chez les patients à haut risque thromboembolique, défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.
  - Dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire, mais l'anticoagulation est reprise dans les 24-48 heures postopératoires.

- Chez les patients ayant un antécédent de maladie thromboembolique veineuse (MTEV):
  - Le relais pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé chez les patients à haut risque thromboembolique, défini par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de trois mois, ou une maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes supérieur ou égal à 2, dont au moins un accident sans facteur déclenchant).
  - Dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire mais l'anticoagulation est reprise dans les 24 à 48 heures postopératoires.

### *II.10.3. Modalité du relais par une héparine, si nécessaire, en cas d'acte programmé*

#### *Relais préopératoire:*

Les recommandations suivantes sont adaptées depuis l'article de V. Simmonet [26]

Il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention:

- Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de Fluindione ou de Warfarine ou 24 heures après la dernière prise d'Acénocoumarol.
- Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour moduler les modalités du relais.

Si la procédure de relais n'est pas réalisée dans un parcours de soins coordonné en ville, il est recommandé d'hospitaliser le patient, au plus tard la veille de la chirurgie, pour adapter l'anticoagulation.

La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention doivent bénéficier de l'administration de 5mg de Vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit:

- HNF intraveineuse à la seringue électrique: arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie
- HNF sous cutanée: arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie
- HBPM: dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle du TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire.

### *Relais postopératoire*

Les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures post opératoires selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique.

Les héparines à dose curative ne doivent pas être reprises avant la 6ème heure.

Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris dès la 6ème heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

En l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, les AVK doivent être repris dans les 24 premières heures. Sinon, dès que possible après l'intervention.

Les AVK doivent être repris aux posologies habituellement reçues par le patient sans dose de charge.

Lorsque la voie entérale n'est pas disponible pendant plus de 24 à 48 heures, et en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est recommandé de poursuivre en postopératoire l'anticoagulation par l'héparine à dose curative, introduite dans les délais préconisés ci-avant jusqu'à ce que la reprise de l'AVK devienne possible.

Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

#### *II.10.4. Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique*

Un acte urgent est défini par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif INR < 1,5 et 1,2 en neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K.

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

L'administration de CCP est recommandée suivant les mêmes modalités que dans la prise en charge des hémorragies graves.

5mg de vitamine K doivent être associés à l'administration des CCP, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.

La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, un complément de dose de CCP doit être administré, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.

La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

Lorsque l'acte peut être réalisé dans un délai compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR):

- l'administration de CCP n'est pas nécessaire.
- la vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale.
- la mesure de l'INR est répétée toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

La prise en charge post opératoire rejoint celle des actes programmés.

### *III. LES ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX [1]*

Actuellement sont commercialisés trois anticoagulants directs oraux: le Dabigatran, l'Apixaban et le Rivaroxaban.

#### **III.1. Mécanisme d'action**

##### *Dabigatran (PRADAXA®)*

Le Dabigatran Etxilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le Dabigatran Etxilate est rapidement absorbé et converti en Dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie.

Le Dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique.

La thrombine (serine protéase) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot.

Le Dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

##### *Apixaban (ELIQUIS®)*

L'Apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité anti thrombotique.

Il inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, il prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus.

##### *Rivaroxaban (XARELTO®) [12]*

Le Riboxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine

et le développement du thrombus. Le Rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et n'a aucun effet sur les plaquettes.

Tableau 8. Principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs

Médicaments	Mécanisme d'action	Demi-vie (heures)	Posologie moyenne (mg)	Dose par comprimé (mg)	Elimination rénale (%)	Tmax (h)
Dabigatran	Inhibiteur direct de la thrombine	14-17	75-300	75 110 150	85	0,5- 2
Apixaban	Inhibiteur direct du facteur Xa	12	5-10	5 10	27	3
Rivaroxaban	Inhibiteur direct du facteur Xa	7 à 11	15-30	15 20	33	2-4

### III.2.Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anticoagulants oraux directs

#### *Dabigatran [27]*

##### *Absorption*

Après administration orale, le Dabigatran Etxilate est converti rapidement et complètement en Dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, Dabigatran Etxilate, en son principe actif, Dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du Dabigatran est d'environ 6,5% après administration orale de dabigatran.

Après administration orale de Dabigatran chez des volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du Dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une Cmax atteinte 0,5 à 2 heures après la prise.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du Dabigatran etexilate mais retarde de deux heures le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

### *Distribution*

La liaison du Dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35%) et indépendante de la concentration. La demi vie est indépendante de la dose mais varie en fonction de la fonction rénale.

Le Dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100mL/min correspondant au débit de filtration.

*Tableau 9. Demi-vie du Dabigatran chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée*

Taux de filtration glomérulaire (ClCr) (ml/min)	Demi-vie moyenne (h)
≥ 80	13,4
≥50 - <80	15,3
≥30 - <50	18,4
≤30	27,2

### *Apixaban*

#### *Absorption*

La biodisponibilité absolue de l'Apixaban est d'environ 50% pour des doses allant jusqu'à 10mg. L'Apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC (Aire sous la courbe permettant de mesurer la biodisponibilité d'un médicament) ou la C<sub>max</sub> de l'Apixaban à une dose de 10mg. L'Apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas. L'Apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses orales de 10mg. A des doses ≥ 25mg, l'Apixaban montre une absorption limitée avec une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres d'exposition à l'Apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité intra-individuelle et interindividuelle respectivement d'environ 20% CV (coefficient de variation) et environ 30% CV.



## *Distribution*

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme. Le volume de distribution est d'environ 21 litres.

Les voies d'élimination de l'Apixaban sont multiples. Environ 25% de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles.

L'excrétion rénale de l'Apixaban compte pour environ 27% de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaires et intestinales directe a été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques.

La clairance totale de l'Apixaban est d'environ 3,3l/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures.

Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. L'Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composé principal est l'Apixaban inchangé retrouvé dans le plasma humain, avec absence de métabolites actifs circulants.

L'Apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

## *Rivaroxaban*

### *Absorption*

Le Rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du Rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé à 2,5mg et le comprimé à 10mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C<sub>max</sub> du Rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés à 20mg de Rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée.

Les comprimés de Rivaroxaban 15mg et 20mg doivent être pris au cours des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du Rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Rivaroxaban 10mg, 15mg et 20mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. A des doses plus élevées, l'absorption du Rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du Rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du Rivaroxaban est modérée avec une variabilité interindividuelle comprise entre 30 et 40%.

L'absorption du Rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du Rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité d'un comprimé entier et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé sont comparables.

### *Distribution*

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'Homme est élevé, environ 92 à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique.

Sur l'ensemble de la dose de Rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du Rivaroxaban se déroule via le CYP 3A4, le CYP 2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. D'après les études in vitro, le Rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein)

Le Rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation.

Après administration orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du Rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

## II.3 Facteurs influençant l'efficacité des anticoagulants directs oraux

Tableau 10. Influence des facteurs sur l'exposition sanguine au médicament

<i>Facteurs influençant</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Rivaroxaban</i>
<i>Age (supérieur à 65 ans)</i>	<i>Augmentation de l'ASC Augmentation de Cmax</i>	<i>Augmentation de l'ASC Pas d'augmentation de Cmax</i>	<i>Augmentation de l'ASC Augmentation de Cmax</i>
<i>Poids</i>	<i>Influence mineure</i>	<i>Diminution de l'exposition en cas de poids &gt;120kg Augmentation de l'exposition en cas de poids &lt;50kg</i>	<i>Influence mineure</i>
<i>Sexe</i>	<i>Augmentation de l'ASC chez les hommes</i>	<i>Augmentation de l'ASC chez les hommes</i>	<i>Absence de différence</i>
<i>Alimentation</i>	<i>Augmentation de l'ASC en cas d'ouverture de la gélules</i>		
<i>Insuffisance rénale</i>	<i>Augmentation de l'ASC</i>	<i>Augmentation de l'ASC</i>	<i>Augmentation de l'ASC</i>
<i>Insuffisance hépatique</i>	<i>Non connue pour cirrhose Child C</i>	<i>Non connue pour cirrhose Child C</i>	<i>Augmentation de l'ASC en cas de cirrhose Child Non connue pour cirrhose Child C</i>

*L'ASC correspond à l'exposition du médicament dans le sang.*

A partir des interactions présentées ci dessus, des adaptations posologiques doivent être appliquées:

- Pour le Dabigatran:
  - Chez les patients âgées de 75 à 80 ans en cas de risque thromboembolique faible et de risque hémorragique élevé
  - Chez les patients âgés de 80 ans et plus
  - En cas d'insuffisance rénale modérée
  - En cas de patient à risque hémorragique
  - En cas de traitement concomittant par Vérapamil
- Pour l'Apixaban:
  - Chez les patients ayant un taux de créatininémie  $> 133$ micromol/l associé à un âge  $\geq 80$  ans ou à un poids corporel  $\leq 60$ kg
  - En cas d'insuffisance rénale sévère
- Pour le Rivaroxaban:
  - En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère

## Interactions médicamenteuses [14,20]

Tableau 11. Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants directs oraux

Mécanisme d'action	Molécules
Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires	HNF, HBPM, fondaparinux, Dérivés de l'héparine (désirudine, fondaparinux) Thrombolytique AVK Antiagrégants plaquettaires (antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor), dextran, sulfinpyrazone
Inhibiteurs de la P-gp	Amiodarone, vérapamil, quinidine, ketoconazole, dronédarone, clarithromycine, ticagrelor, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus
Inducteurs de la P-gp	Rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne
Médicaments ayant une incidence sur la protéine G-gp	Ritonavir
ISRS et IRSNA	Quel que soit le groupe
pH gastrique	Pantoprazole

Les interactions avec les molécules présentées ci dessus sont communes aux trois médicaments Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban.

Les interactions propres au Dabigatran sont les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et IRSNA (inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine).

### III.4. Indications et posologies des anticoagulants directs oraux

Tableau 12. Indications des anticoagulants oraux directs

Indication	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Prévention primaire MTEV en chirurgie programmée PTH/PTG	<u>220 mg x 1/j</u> pendant : - 28 - 35 jours (PTH) - 10 jours (PTH) Début : 110 mg après 1-4h	<u>2,5 mg x2/j</u> pendant : 32 - 38j (PTH) 10 - 14j (PTG) Début : après 12 - 24h	<u>10 mg x1/ jour</u> pendant : 5 sem (PTH) 2 sem (PTG) Début : après 6-10h
Réduction de dose et conditions :	<u>150 mg x 1/ jour</u> pendant 10 jours si : - IRC modérée, - ou ttt concomitant par verapamil, amiodarone ou quinidine - ou 75 ans ou plus 75 mg x 1 par jour si IRC modérée et verapamil		
FA non valvulaire	<u>150 mg x 2/j</u>	<u>5 mg x 2/jour</u>	<u>20 mg x 1/ jour</u>
Réduction de dose et conditions :	<u>110 mg x 2/j</u> si : - 80 ans et plus et verapamil	<u>2,5 mg x2/jour</u> si 2 critères parmi : - 80 ans ou plus - Poids < 60 kg - créatinine > 133 µmol/l ou si insuffisance rénale sévère seule	<u>15 mg x 1/jour</u> Si insuffisance rénale modérée ou sévère
MTEV	5 j de ttt parentéral PUIS <u>150 mg x 2/j</u>	<u>10 mg x 2 /j</u> pendant 7 jours PUIS <u>5 mg x2/j</u> Après 6 mois : <u>2,5 mg x 2 /j</u>	<u>15 mg x 2/jour</u> pendant 21 jours PUIS <u>20 mg x 1/jour</u>
Réduction de dose et conditions :	<u>110 mg x 2/j</u> si : - 80 ans et plus et verapamil		<u>15 mg x 2/ jour</u> pendant 21 jours PUIS <u>15 mg x 1/jour</u> Si insuffisance rénale modérée ou sévère

### III.5. Modalités d'utilisation des anticoagulants directs oraux

#### *Modalités d'utilisation de Dabigatran*

Avant l'initiation d'un traitement par Dabigatran, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30ml/min), ce qui présente une contre-indication.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par Dabigatran au minimum une fois par an, et si nécessaire, plus fréquemment lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (hypovolémie, déshydratation ou association avec d'autres médicaments).

La méthode d'évaluation de la fonction rénale recommandée est la formule de Cockcroft-Gault.

Les gélules de Dabigatran peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients ne doivent pas ouvrir les gélules et ne doivent pas avaler les granules seuls.

En cas de dose oubliée, il est toujours possible de prendre une dose de Dabigatran oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, il n'est pas conseillé de rattraper la dose oubliée ni d'administrer double dose pour compenser la dose oubliée.

#### *Modalités d'utilisation de l'Apixaban*

En cas d'oubli de dose, le patient doit prendre Apixaban immédiatement et poursuivre son traitement en deux prises par jour comme avant.

#### *Modalités d'utilisation du Rivaroxaban*

Les comprimés doivent être pris au cours du repas par voie orale. Pour les patients en incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pomme, immédiatement avant l'utilisation pour être

administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés à 15 ou 20 mg de Rivaroxaban doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Rivaroxaban écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés à 15 ou 20mg de Rivaroxaban doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale.

En cas d'oubli de dose pendant la phase de traitement par prise unique par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. Le traitement ne doit pas être doublé un même jour pour compenser une dose oubliée.

En cas d'oubli de prise de Rivaroxaban pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 à 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Rivaroxaban par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés à 15mg.

### III.6. Contre-indications des anticoagulants oraux directs

Les contre-indications suivantes sont communes aux trois nouveaux anticoagulants oraux directs :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Un saignement évolutif cliniquement significatif.
- Une lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinales en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artério veineuses, à un anévrysme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
- Un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM), dérivés de l'héparine, anticoagulants oraux 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.

- Une insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.

Les contre-indications propres au Dabigatran sont :

- Un traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone.
- Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.
- Une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30ml/min).

La contre-indication propre à l'Apixaban est :

- Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou un risque de saignement cliniquement significatif.
- Cette dernière est applicable au Rivaroxaban, y compris en cas de patients cirrhotiques avec score de Child Pugh B ou C.

La contre-indication propre au Rivaroxaban est :

- La grossesse ou allaitement.

### III.7. Surveillance biologique des anticoagulants directs oraux

#### *Surveillance biologique du Dabigatran [8,30-31]*

D'une façon générale, l'utilisation de Dabigatran ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Cependant, la mesure de l'anticoagulation liée au Dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour éviter une exposition excessive au Dabigatran.

La mesure de l'INR est peu fiable chez les patients traités par Dabigatran, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée. La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles, mais ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 13. Valeurs seuils à l'état résiduel des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement.

Test (valeur à l'état résiduel)	Indication	
	Prévention des ETEV	Prévention de l'AVC et de l'ES
TT dilué (ng/ml)	>67	>200
ECT (nombre de fois supérieure à la normale)	Pas de données	>3
TCA (nombre de fois supérieure à la normale)	>1.3	>2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

Un test biologique spécifique du Dabigatran est disponible au CHU de Rouen : l'Hémoclot. Il ne doit être demandé qu'en cas d'événement hémorragique ou de geste à réaliser en urgence. Il est rendu en concentration de médicament (ng/ml).

#### *Surveillance biologique de l'Apixaban*

Les effets pharmacodynamiques d'Apixaban sont le reflet de son mécanisme d'action (inhibition du facteur Xa). Du fait de l'inhibition du facteur Xa, Apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de céphaline activé (TCA). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'Apixaban. Il en est de même pour le traitement par Rivaroxaban.

Apixaban a également démontré une activité anti-FXa évidente par la réduction de l'activité enzymatique du facteur Xa dans de multiples kits anti-FXa commercialisés, cependant les résultats diffèrent selon les kits. Les données des études cliniques ne sont disponibles que pour le dosage par la méthode chromogénique Rotachrom Heparin, dont les résultats sont présentés ci-dessous. L'activité anti-FXa montre une relation étroite linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques d'Apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'Apixaban. La relation entre les concentrations

plasmatiques d'Apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses d'Apixaban, et la précision du dosage Rotachrom est bonne dans des limites acceptables pour l'utilisation en laboratoire clinique. Les modifications dose-dépendantes et concentration-dépendantes observées après administration d'Apixaban sont plus prononcées et moins variables, sur l'activité anti-Xa que sur les paramètres de la coagulation.

A l'état d'équilibre, l'activité anti-FXa attendue au pic et à la vallée, après l'administration d'une dose 2,5mg deux fois par jour est respectivement de 1,3 UI/ml et 0,84 UI/ml, démontrant une fluctuation vallée-pic de l'activité anti-Facteur Xa de moins de 1,6 dans l'intervalle de dose.

Bien que le traitement par Apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, le test Rotachrom anti-FXa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut être utile de connaître l'exposition à l'Apixaban pour prendre une décision clinique. Il en est de même pour un traitement par Rivaroxaban.

#### *Surveillance biologique du Rivaroxaban [28]*

Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par Rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, l'hémostase du patient peut être évaluée en effectuant des tests. Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain.

Le temps de Quick (TQ) est influencé par le Rivaroxaban de façon dose dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en Rivaroxaban, lorsque la Neoplastin est utilisée comme réactif. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut être utilisé avec les autres anticoagulants.

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose dépendante; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du Rivaroxaban.

L'activité anti-facteur Xa est également influencée par le Rivaroxaban; aucune norme d'étalonnage n'est cependant disponible.

Un test biologique spécifique du Rivaroxaban est disponible au CHU de Rouen dosant l'activité anti- Xa spécifique. Il ne doit être demandé qu'en cas d'événement hémorragique ou de geste à réaliser en urgence.

Il est rendu en concentration de médicament (ng/ml).

### III.8. Effets indésirables des anticoagulants directs oraux

#### *Effets indésirables communs aux trois molécules*

En dehors des saignements et de leurs conséquences, le Dabigatran peut entraîner des affections hématologiques et du système lymphatique à type d'anémie, de thrombopénie.

Il peut aussi entraîner des affections du système immunitaire avec une hypersensibilité médicamenteuse, un rash, un prurit.

Des réactions allergiques graves peuvent être observées à type de réaction anaphylactique, d'angio-œdème, d'urticaire et de bronchospasme contre-indiquant la réintroduction du traitement.

Des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, reflux gastro-œsophagien, des vomissements ou une dysphagie, ainsi que des anomalies de la fonction hépatique avec une augmentation des enzymes hépatiques ou une hyperbilirubinémie.

#### *Effets indésirables spécifiques au Rivaroxaban*

Des anomalies cardiologiques à type de troubles du rythme avec des tachycardies ou des hypotensions ont été observées de façon peu fréquente.

Des affections du système nerveux peuvent être observées avec des sensations vertigineuses ou des céphalées.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Rivaroxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/ des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase.

### III.9. Conduite à tenir en cas de surdosage et accidents hémorragiques [17]

L'administration de doses supérieures à celles recommandées d'anticoagulants directs oraux peut conduire à une augmentation du risque de saignement.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de la coagulation peuvent permettre de déterminer le risque de saignement pour le Dabigatran et le Rivaroxaban. Comme la liaison protéique est faible, le Dabigatran peut être dialysé, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées. En cas de mesure additionnelle, comme par exemple l'initiation d'une dialyse, un test quantitatif calibré du TT dilué ou des mesures répétitives du TT dilué permettent de prévoir l'effet pharmacodynamique du Dabigatran.

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par l'anticoagulant oral direct. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le médecin pourra envisager un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin.

Pour ce qui est de l'Apixaban et du Rivaroxaban, l'utilisation du charbon actif peut être envisagée afin d'en limiter l'absorption en cas de surdosage ou d'administration accidentelle.

En cas de surdosage en Dabigatran ou Rivaroxaban, des concentrés de complexes prothrombiniques activés (par exemple FEIBA®) ou le facteur VIIa recombinant ou des concentrés de facteurs de la coagulation II, IX et X peuvent être envisagés. Des données expérimentales existent en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant, mais les données sur leur utilisation en pratique clinique et sur le risque potentiel de rebond thromboembolique sont très limitées. Les tests de la coagulation peuvent devenir peu fiables suite à l'utilisation de ces agents de réversion de la coagulation. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces tests.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital en cas de traitement par Apixaban, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. Cependant l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par l'Apixaban n'est pas documentée à ce jour. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

III.9.1. Protocoles de prise en charge proposés au Chu de Rouen en cas d'accidents ou d'incidents hémorragiques

Il est conseillé :

- D'arrêter la prise.
- De mettre en œuvre les gestes hémostatique nécessaires et le traitement symptomatique.
- De prélever une créatininémie et un dosage spécifique du médicament en notant la molécule, la posologie et l'heure de la dernière prise.

Tableau 14. Conduite à tenir en fonction du type d'hémorragie

Contexte clinique	Conduite à tenir
Hémorragie aigue dans un organe critique (intracérébral, sous dural, oculaire) ou menaçant le pronostic vital	CONFIDEX® (PPSB) 50 UI/kg en première intention ou FEIBA® 30 UI/kg
Hémorragie aigue grave hors cas précédents : Baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dL, nécessité de transfuser le patient de plus d'un concentré érythrocytaire, saignement rétropéritonéal	Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran < 30 ng/mL ou TCA < 1,2 et TP > 80% Imputabilité faible Privilégier un geste hémostatique et réalisable  Ne pas antagoniser
	Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran > 30 ng/mL ou TCA >1,2 (isolé) ou TP < 80% ou pas de geste hémostatique réalisable  Antagoniser : CONFIDEX® (PPSB) 25 à 50 UI/kg renouvelable une fois

III.9. 2. Protocoles de prise en charge proposés au Chu de Rouen en cas de geste vulnérant ou acte chirurgical urgent

Tableau 15. Conduite à tenir en fonction des concentrations de Rivaroxaban et Dabigatran

Test spécifiques	A défaut test globaux	CAT
Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran < 30 ng/ml	TCA < 1,2 et TP >= 80%	Geste possible
Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran entre 30 et 200 ng/ml	1,2 < TCA <= 1,5 ou TP < 80%	Attendre si possible jusqu'à 12h et refaire un nouveau dosage spécifique  Si impossibilité de retarder le geste : opérer et si saignement anormal « antagoniser »
Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran entre 200 et 400 ng/ml	TCA > 1,5	Attendre si possible 12h à 24h et refaire un nouveau dosage spécifique  Si impossibilité d'attendre ce délai, retarder le geste le plus possible puis opérer et si saignement anormal « antagoniser »
Concentration de Rivaroxaban ou Dabigatran > 400 ng/ml		Risque hémorragique majeur  Attendre si possible 12 à 24h et refaire un nouveau dosage spécifique  Si impossibilité d'attendre ce délai : retarder le geste le plus possible puis opérer et si saignement anormal « antagoniser »

## Antagonisation du Rivaroxaban

L'antagonisation s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre CONFIDEX® (PPSB) = 25-50 UI/kg ou FEIBA = 30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité.

La réversion par CONFIDEX® (PPSB) ou FEIBA® ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase.

Le rFVIIa (NOVOSEVEN®) est une option en dernier recours.

## Antagonisation du Dabigatran

Si Dabigatran et clairance de créatinine <50ml/min (Cockcroft), discuter la dialyse avant la chirurgie (sauf si la concentration de Dabigatran est supérieure à 400ng/ml « antagoniser » directement car le temps de dialyse sera trop long).

L'antagonisation s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre : CONFIDEX® (PPSB) = 25-50 UI/kg ou FEIBA® = 30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité.

La réversion par CONFIDEX® (PPSB) ou FEIBA® ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase.

Le rFVIIa (NOVOSEVEN®) est une option en dernier recours.

## III.10. Conduite à tenir vis à vis des traitements anticoagulants directs oraux en cas de chirurgie ou d'actes invasifs.

Les patients sous anticoagulant oral direct qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement dans le cas d'interventions chirurgicales.

Le risque hémorragique doit être évalué en fonction du type d'intervention prévue. Pour exemple, les interventions telles que les chirurgies aorto-iliaque, colectomie, curage ganglionnaire présentent un risque hémorragique majeur.



Au CHU de Rouen, un document a été édité, présentant les différents risques hémorragiques en fonction des différents gestes au sein des spécialités chirurgicales.

Lorsque le risque hémorragique est considéré comme majeur, le traitement anticoagulant oral doit être arrêté 48 heures avant l'intervention prévue pour le Dabigatran et pour l'Apixaban en cas de risque hémorragique majeur ou modéré. Il est conseillé d'arrêter le traitement 24 heures avant l'intervention pour le Rivaroxaban quel que soit le risque hémorragique ainsi que pour le Rivaroxaban, pour l'Apixaban en cas de risque hémorragique faible et en cas de risque standard pour le Rivaroxaban.

Le traitement par un anticoagulant oral direct doit être repris dès que possible après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie.

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète. Le risque d'hématome rachidien ou épidural peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux.

Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins deux heures doit être respecté pour administrer la première de Dabigatran et au moins cinq heures pour l'Apixaban. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidural est requise chez ces patients.

Pour le Dabigatran, une prudence particulière est nécessaire lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé. La clairance du Dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être allongée. Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de la coagulation peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours modifiée.

Tableau 16. Arrêt du Dabigatran en cas de chirurgie programmée

Fonction rénale ClCr en ml/min	Demi vie estimée (heures)	Arrêt du Dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥80	13	2 jours avant	24 heures avant
≥50-<80	15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥30-<50	18	4 jours avant	2-3 jours avant

### III.11. Situations nécessitant un changement de traitement anticoagulant

#### *III.11.1. Passage d'un traitement anticoagulant oral direct à un autre anticoagulant par voie parentérale*

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de Dabigatran pour passer à un anticoagulant par voie parentérale.

Pour ce qui est de l'Apixaban et du Rivaroxaban, il est conseillé d'administrer la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de l'anticoagulant direct oral aurait dû être prise.

#### *III.11.2. Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à un traitement anticoagulant oral direct*

Le Dabigatran et le Rivaroxaban doivent être administrés dans les 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement parentéral (HBPM par exemple) ou au moment de l'arrêt de ce dernier en cas de traitement continu (HNF par exemple).

Pour l'Apixaban, il se fait à l'heure prévue de la dose suivante du traitement parentéral.

### *III.11.3. Passage d'un traitement anticoagulant oral direct aux AVK*

Un risque d'anticoagulation inadéquate existe lors du relais de l'Apixaban ou du Rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant.

En cas de relais de Rivaroxaban ou d'Apixaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément l'Apixaban ou le Rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de l'Apixaban ou Rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par l'anticoagulant oral direct interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de ce dernier.

En cas de traitement par Dabigatran, l'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la CLCr comme suit :

- CLCr  $\geq 50$  ml/min : les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du Dabigatran
- CLCr  $\geq 30$  à  $< 50$  ml/min : les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du Dabigatran

### *III.11.4. Passage des AVK à un traitement anticoagulant oral direct*

Les AVK doivent être arrêtés. Le Dabigatran ainsi que l'Apixaban peut être administré dès que l'INR est  $< 2,0$ .

En cas de relais par Rivaroxaban, chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban doit être instauré une fois que le rapport international normalisé (INR) est  $\leq 3$ .

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ .

## *IV.ETUDE*

### IV.1.Préambule

A ce jour, les prescriptions des anticoagulants directs oraux sont en constante augmentation comparativement aux AVK en Haute Normandie selon les données de la CPAM de Rouen. D'après ces dernières, il a été retrouvé une augmentation des prescriptions d'anticoagulants oraux directs par mois allant de 1,4% en Avril 2014 à 8,3% en Octobre 2014 associée à une diminution de prescription des AVK.

Cette étude rétrospective a été menée dans l'objectif d'observer les habitudes actuelles de prescription d'anticoagulants oraux, l'influence des autres spécialistes et notamment des cardiologues sur ces dernières, sur une population de médecins généralistes de Haute Normandie.

### IV.2. Matériel et méthode

L'objectif de cette étude rétrospective était d'observer les habitudes de prescription des médecins généralistes quant à l'utilisation des anticoagulants oraux (traitement antivitamine K et anticoagulants oraux directs) ainsi que l'influence des spécialistes et notamment des cardiologues.

Cette étude avait un caractère quantitatif quant aux molécules et aux indications pour lesquelles elles ont été prescrites et un caractère qualitatif quant à leur maniement.

#### *Recueil des données*

Cette étude a été réalisée sur une population de médecins généralistes de Haute Normandie à l'aide d'un questionnaire portant sur les anticoagulants oraux envoyé sur une période de décembre 2013 à Juillet 2014.

Les questionnaires étaient remplis de façon anonyme et renvoyés par les médecins généralistes à l'aide d'une lettre timbrée fournie dans le dossier.

Sur 200 questionnaires, 60 questionnaires ont été envoyés à des médecins généralistes exerçant en milieu rural et 140 questionnaires ont été envoyés à des médecins généralistes exerçant en milieu urbain, avec un nombre équivalent d'hommes et de femmes dans cette

répartition. De plus, un nombre équivalent de questionnaire a été envoyé à des médecins exerçant en Seine Maritime et dans l'Eure.

### *Constitution du questionnaire*

Le questionnaire a été réalisé de manière standardisée à l'aide des données des différentes commissions de transparence des médicaments concernés.

Le questionnaire portait sur les cinq dernières prescriptions d'anticoagulants oraux de chaque médecin généraliste et comportait 10 items.

8 items portaient sur les habitudes de prescription (indications, contre-indications, adaptation posologique, survenue d'effets indésirables, interactions médicamenteuses, facteurs influençant le relais des antivitamine K vers les anticoagulants oraux directs et inversement, et influence des cardiologues sur la prescription) et 2 items sur les données démographiques (tranche d'âge à laquelle appartenait le médecin et lieu d'activité).

Concernant les hémorragies graves, elles l'ont été considérées selon la définition décrite par *Schulman et al.* sous l'égide de *l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*. Cette définition comprend:

- *une hémorragie fatale*
- *et/ou une hémorragie symptomatique touchant une zone critique ou un organe, comme une localisation intracrânienne, intramédullaire, intraoculaire, rétro péritonéale, intra articulaire ou péricardique ou intra musculaire avec un syndrome des loges,*
- *et/ou une hémorragie responsable d'une chute d'hémoglobine de  $\geq 20\text{g/L}$  ou entraînant la perfusion de plus de deux culots globulaires sanguins.*

Compte tenu du nombre important de réponses possibles à la question portant sur les interactions médicamenteuses, cette question a été formulée de façon à obtenir une réponse ouverte.

Pour le reste des questions, celles-ci ont été regroupées dans un tableau permettant une simplification de la formulation avec une possibilité de formulation d'une réponse libre à la fin de chaque question.

En cas de non compréhension de la formulation du questionnaire, les coordonnées de la personne responsable de l'étude étaient disponibles afin d'avoir de plus amples explications.

### *Critère d'inclusion*

Les médecins inclus dans l'étude étaient des médecins généralistes ayant une activité régulière au sein d'un cabinet médical, exerçant en Haute Normandie (Eure ou Seine Maritime).

### *Critère de non inclusion*

Les médecins remplaçants ainsi que les médecins retraités ont été exclus de cette étude. De plus les médecins exerçant une spécialité médicale autre que la médecine générale ne faisaient pas l'objet de cette étude.

Etant donné que le libre arbitre et le pouvoir décisionnel propre à chaque médecin a été pris en compte, les médecins n'ayant pas terminé leur cursus tels que les internes ont été exclus. Sur le plan de la localisation, les médecins n'exerçant pas en Haute Normandie n'ont pas été inclus.

### *Déontologie*

Les médecins interrogés ont été prévenus du caractère anonyme et non rémunéré de l'étude.

## IV.3. Résultats

Sur 200 médecins généralistes interrogés, 50 ont répondu. Un envoi correspondait à un médecin venant de prendre sa retraite récemment.

3 questionnaires ont été envoyés à une adresse ne correspondant pas au lieu d'exercice du médecin concerné.

Le taux de réponse a donc été de 25, 5%.

### IV.3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Ont été recueillies les caractéristiques concernant l'exercice rural ou urbain ainsi que les catégories d'âge auxquelles appartiennent les médecins. Celles ci sont représentées dans les tableaux suivants.

Tableau 17. Répartition en fonction du lieu d'activité des médecins généralistes dans l'étude

Tranche d'âge (Ans)	25-35	36-45	46-55	56-65	66 et plus
Nombre de médecins (%)	1 (2%)	12 (24%)	18 (36%)	17 (34%)	2 (4%)

Tableau 18. Répartition en fonction de l'âge des médecins généralistes dans l'étude

Lieu d'activité	Rural	Urbain
Nombre de médecins (%)	17 (34%)	38 (66%)

### IV.3.2. Type de molécules utilisées et leurs indications.

#### IV.3.2.1. Molécules utilisées

Les prescriptions d'anticoagulants oraux étaient dominées par l'utilisation des traitements antivitamine K avec au sein de cette classe 51,6 % des prescriptions correspondant à l'utilisation de la Fluindione puis 18,8 % pour la Warfarine et une faible part de 6,4 % pour l'Acénocoumarol.

Les anticoagulants oraux directs correspondaient à 26,4 % des prescriptions de traitement anticoagulant oral avec une répartition équivalente entre le Rivaroxaban et le Dabigatran représentant respectivement 12,4 et 10,8 % de ces dernières.

Dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de prescriptions d'Apixaban.

#### IV.3.2.2. Principales indications rencontrées de ces molécules

Les résultats correspondant aux indications retrouvées pour lesquelles ont été prescrits les traitements dans notre étude apparaissent en grisé.

Tableau 19. Indications des molécules prescrites sur l'ensemble des prescriptions (nombres de prescriptions et % sur l'ensemble des prescriptions)

Indication	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
ACFA valvulaire	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (0,8%)	55 (22%)	15 (6%)	12 (4,8%)
ACFA non valvulaire	18 (7,2%)	0 (0%)	21 (8,4%)	31 (12,4%)	20 (8%)	0 (0%)
TVP et/ou embolie pulmonaire (curatif ou préventif)	11 (4,4%)	0 (0%)	4 (1,6%)	33 (13,2%)	4 (1,6%)	4 (1,6%)
Prévention thromboembolique des IDM compliqués	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,6%)	2 (0,8%)	0 (0%)
Valves mécaniques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (2,4%)	2 (0,8%)	0 (0%)
valvulopathies mitrales	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,6%)	0 (0%)

70,4 % des prescriptions ont été faites dans le cadre d'un traitement d'une ACFA qu'elle soit ou non associée à une valvulopathie et 22,4 % des prescriptions ont été faites dans le cadre d'une prévention ou d'un traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse.

Les anticoagulants oraux directs correspondaient à 23,2% de toutes les prescriptions d'anticoagulants oraux, alors que les antivitamine K correspondaient à 76,8% de toutes les prescriptions d'anticoagulants oraux.



### IV.3.3. Pratique quant aux contre-indications des molécules

Les résultats obtenus en interrogeant les médecins généralistes sur les contre-indications des traitements anticoagulants sont indiqués dans le tableau suivant:

(Les résultats correspondant aux contre-indications absolues apparaissent en grisé.)

Tableau 20. Contre-indications des molécules (% sur l'ensemble des médecins généralistes)

Contre-indications	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Age > 75 ans	13%	0%	22%	23%	21%	0%
Insuffisance rénale avec clairance < 30 ml/min	32%	Non utilisé	22%	9%	17%	0%
Insuffisance rénale avec clairance < 15 ml/min	26%	Non utilisé	59%	60%	68%	88%
Insuffisance hépatique	19%	Non utilisé	59%	71%	55%	25%
Poids < 50 kg	0%	Non utilisé	0%	8%	13%	0%
Hypersensibilité	90%	Non utilisé	89%	100%	83%	94%
Saignement cliniquement significatif	26%	Non utilisé	59%	85%	55%	50%
Lésion/maladie jugée à risque significatif de saignement majeur	13%	Non utilisé	44%	54%	38%	13%
Autre anticoagulant	0%	Non utilisé	0%	0%	0%	0%
Cirrhose child pugh classe B ou C	13%	Non utilisé	15%	8%	9%	50%
Administration concomitante d'AINS	26%	Non utilisé	7%	29%	26%	13%
Ac acetylsalicylique à dose anti-inflammatoire ou antipyrétique	6%	Non utilisé	30%	53%	43%	50%
Administration concomitante de millepertuis	6%	Non utilisé	15%	3%	4%	0%

#### IV.3.4. Pratique quant aux adaptations de posologies

Les résultats sur les circonstances cliniques entraînant les médecins généralistes à réaliser une adaptation thérapeutique sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 21. Contexte clinique entraînant une adaptation posologique (% des médecins généralistes)

Situations nécessitant une adaptation	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Age : 75 - 80 ans	6%	Non utilisé	19%	12%	21%	0%
Age > 80 ans	13%	Non utilisé	37%	56%	34%	38%
Insuffisance rénale légère	0%	Non utilisé	15%	2%	9%	0%
Insuffisance rénale modérée	19%	Non utilisé	48%	34%	38%	0%
Insuffisance rénale Sévère	0%	Non utilisé	7%	28%	21%	0%
Risque hémorragique accru	13%	Non utilisé	37%	43%	43%	25%
Insuffisance hépatique	6%	Non utilisé	15%	34%	26%	0%
Poids < 50 kg	0%	Non utilisé	7%	6%	17%	0%
Administration concomitante de Verapamil	0%	Non utilisé	7%	0%	0%	0%
Autres: (préciser)						

Les résultats correspondant aux recommandations retrouvées dans la littérature quant aux adaptations posologiques apparaissent en grisé.

86% des médecins prescrivant un traitement antivitamine K avaient précisés l'adaptation de posologie effectuée en fonction de l'INR.

#### IV.3.5. Survenue d'effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été observés par les médecins généralistes par molécules apparaissent en grisé dans le tableau suivant.

Tableau 22. Effets indésirables retrouvés par rapport aux molécules. (Nombre d'effets indésirables et % sur les prescriptions propres aux médicaments)

Effets indésirables	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Hémorragies majeures	2 (6,45%)	Non utilisé	0 (0%)	12 (9,3%)	2 (4,2%)	8 (12,5%)
Hémorragies mineures	2 (6,45%)	Non utilisé	2 (7,4%)	26 (20,15%)	8 (17,02%)	12 (25%)
Dyspepsie	0 (0%)	Non utilisé	0 (0%)	4 (3,1%)	0 (0%)	2 (12,5%)
Diarrhée	2 (6,45%)	Non utilisé	2 (7,4%)	2 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Nausées	0 (0%)	Non utilisé	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Douleurs abdominales	2 (6,45%)	Non utilisé	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Il a été retrouvé un cas de neutropénie, de prurit et d'insuffisance rénale au cours de l'étude.

Tableau 23. Pourcentages d'effets indésirables retrouvés par rapport aux classes thérapeutiques

Effets indésirables	AOD	AVK
Hémorragies majeures	3,44%	11,4%
Hémorragies mineures	6,89%	23,9%
Dyspepsie	0%	3,1%
Diarrhée	6,8%	1,04%
Nausée	0%	0%
Douleurs abdominales	3,45%	0%

#### IV.3.6. Interactions médicamenteuses connues par les médecins généralistes

20% des médecins généralistes ayant répondu ont précisé qu'ils utilisaient des logiciels d'aide à la prescription ainsi que le Vidal sans préciser d'autres réponses.

Du fait d'un taux de réponse très faible, aucune statistique n'ont été réalisées. Des interactions ont été décrites avec les antibiotiques tels l'Augmentin ou les Fluoroquinolones ainsi qu'avec le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène, les statines, les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

#### III.3.7. Facteurs motivant le relais des AVK vers les anticoagulants oraux directs

Les facteurs motivant les médecins généralistes à effectuer un relais des AVK vers les anticoagulants oraux directs sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 24. Facteurs motivant le relais des AVK vers les AOD

Facteurs	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA
INR labile	35%	Non utilisé	44%
Absence de contrôle biologique	42%	Non utilisé	48%
Demi-vie plus courte	0%	Non utilisé	0%
Risque hémorragique moindre	13%	Non utilisé	7%
Meilleure prévention des événements thrombotiques	0%	Non utilisé	0%
Age < 75 ans	0%	Non utilisé	0%

### III.3.8. Facteurs motivant le relais des anticoagulants oraux directs vers les AVK

Les facteurs motivant les médecins généralistes à effectuer un relais des anticoagulants oraux directs vers les AVK sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 25. Facteurs motivant le relais des AOD vers les AVK

Facteurs	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Contrôle de l'INR	29%	32%	13%
Demi-vie plus courte	2%	17%	0%
Risque hémorragique moindre	14%	9%	0%
Meilleure prévention des événements thrombotiques	0%	0%	0%
Age < 75 ans	0%	0%	0%

Pour 30 % des prescriptions de traitement antivitamine K (Warfarine ou Fluindione), l'existence d'un antidote participait à la décision d'effectuer le relais.

### III.3.9. Influence des autres spécialités médicales sur les prescriptions d'anticoagulant par les médecins généralistes

Tableau 26. Influence des autres spécialités médicales (toutes spécialités confondues) sur les prescriptions d'anticoagulants oraux

Relais	AVK vers AOD	AOD vers AVK
Influence des spécialistes en cas de relais (% sur le nombre de molécules prescrites)	69%	29,5%

Nous avons pu constater que le relais des AVK vers les ADO se faisait de façon plus importante sur recommandation d'un spécialiste (autre que médecin généraliste).

Tableau 27. Reconstitution d'un traitement anticoagulant introduit par un cardiologue (% sur l'ensemble des médecins généralistes)

Reconstitution	Toujours	Souvent	Jamais
AOD	22 (44%)	18 (36%)	6 (12%)
AVK	29 (58%)	18 (36%)	3 (6%)

## *V. DISCUSSION*

### *Représentativité de l'échantillon*

Devant le faible effectif de l'échantillon de médecins généralistes de cette étude, les résultats ont été formulés sous forme de pourcentage. La corrélation médecin-prescription a rendu impossible le calcul d'intervalles de confiance, car les 250 prescriptions n'étaient pas indépendantes et les effectifs étaient insuffisants pour appliquer des modèles tenant compte de ce facteur.

Compte tenu de l'absence de précision apportée dans le questionnaire concernant leurs définitions, les classes urbaines et semi rurales ont été appariées. L'échantillon des 200 médecins interrogés contenait 70% de médecins exerçant en milieu urbain et 30% en milieu rural. Ainsi, l'échantillon des 50 répondants correspondait pour 66% à des médecins exerçant en milieu urbain dans notre étude.

La répartition réelle des médecins généralistes en Haute Normandie a été recueillie auprès de l'OR2S (Observatoire Régional de la Santé et du Social). Cette dernière notait en 2014 une proportion de 87% des médecins généralistes exerçant en milieu urbain.

Une part plus importante de médecins exerçant en milieu rural avait donc participé à l'étude contrairement à la population théorique de médecins généralistes en Haute Normandie.

38% des médecins généralistes ayant répondu à l'étude étaient âgés de plus de 55 ans comparativement à la répartition de la source OR2S qui retrouvait 51% de médecins généralistes âgés de plus de 55 ans exerçant en Haute Normandie.

S'il est considéré qu'il existait une répartition uniforme au sein de la tranche d'âge 36- 45 ans, une proportion de 14% de médecins âgés de moins de 40 ans ayant participé au questionnaire était retrouvée, contre une proportion de 12% des médecins généralistes âgés de moins de 40 ans exerçant en Haute Normandie selon la source OR2S .

Notre échantillon de médecins généralistes semblait donc représentatif de la population de médecins généralistes concernant la répartition des âges en dehors de la classe d'âge supérieure à 55 ans.

## *Indications et molécules prescrites*

Afin de pouvoir comparer les taux de prescription des molécules de notre étude, nous avons disposé des données de la caisse primaire d'assurance maladie de Elbeuf- Rouen- Seine.

Les données obtenues concernaient les prescriptions des anticoagulants oraux en Haute Normandie sur une période de décembre 2013 à juillet 2014, période au cours de laquelle a été menée notre étude.

Ainsi en Haute Normandie sur 33148 prescriptions d'anticoagulants oraux, 79% correspondaient à un traitement antivitamine K et 21% à un traitement anticoagulant direct oral. Nous pouvons constater que ces chiffres sont semblables à ceux retrouvés dans notre étude. En effet, dans notre échantillon, nous avons retrouvé 23,2% de prescriptions d'anticoagulants oraux directs et 76,8% de prescriptions de traitement antivitamine K.

Il est important de noter néanmoins qu'il n'a pas été retrouvé de prescriptions d'Apixaban dans notre étude, ce qui n'était probablement pas le reflet des prescriptions théoriques en Haute Normandie.

En ce qui concerne l'efficacité des AOD comparée à celle de la Warfarine, les analyses réalisées respectivement sur les études RE-LY [10], ROCKET-AF [19] et ARISTOTLE [13] présentaient des résultats différents. Dans la métaanalyse réalisée par S. Corey [7] concernant le Dabigatran à la dose de 300mg, était retrouvée une incidence de 1,11% par an d'accident cérébral ou embolie systémique versus 1,71% par an pour la Warfarine avec un HR (Hazard Ratio) à 0,65 ; IC 95%(0,52-0,81) correspondant à un forest plot en faveur du Dabigatran : RR 0,66 ; IC 95%(0,53-0,82).

Dans l'étude réalisée par D. Pouchain [23], les résultats ont été présentés en fonction de la posologie du Dabigatran, soit à 220mg et 300mg . L'incidence annuelle était de 1,69% dans le groupe Warfarine et de 1,53% dans le groupe Dabigatran 220mg : réduction du risque absolu (RRA)= 0,16%, HR= 0,91 ; IC 95%(0,74-1,11) (p de non infériorité < 0,001, p de supériorité= 0,34). Elle a été de 1,11% dans le groupe Dabigatran 300mg : RRA= 0,58%, HR= 0,66 ; IC 95%(0,53-0,82) (p de non infériorité et de supériorité <0,001). Seul le Dabigatran à 300mg a été supérieur à la Warfarine. L'étude RE-LY a été un essai réalisé en ouvert favorisant les biais d'identification et de reporting des événements cliniques. Ces biais augmentent la tolérance et l'efficacité.

Dans la métaanalyse réalisée par S. Corey [7] concernant le Rivaroxaban à la dose de 20mg/jour, l'incidence était de 2,1% par an d'accident cérébral ou embolie systémique versus 2,4%

par an pour la Warfarine avec un HR à 0,88 ; IC 95%(0,75-1,03) correspondant à un forest plot non en faveur du Rivaroxaban : RR 0,88 ; IC 95%(0,75-1,03).

Dans l'étude réalisée par D. Pouchain [23], était retrouvée une incidence annuelle d'accident cérébral ou embolie systémique de 1,71% dans le groupe Rivaroxaban (à la dose de 20mg/ jour réduite à 15mg en cas d'insuffisance rénale modérée) et de 2,16% dans le groupe Warfarine : réduction du risque absolu (RRA)= 0,45%, HR= 0,79 ; IC 95%(0,66-0,96) ( $p < 0,001$ ). Dans l'analyse de supériorité en ITT (Incapacité temporaire de travail), le taux d'événements a été de 2,12% par année pour le Rivaroxaban versus 2,42% dans le groupe Warfarine : RRA= 0,30%, HR= 0,88 ; IC 95%(0,74-1,03)  $p=0,12$ . Sur le critère principal d'efficacité, le Rivaroxaban a été non inférieur à la Warfarine, mais pas supérieur. Il n'y avait pas de différence sur la mortalité totale (critère secondaire) entre les deux groupes.

Dans la métaanalyse réalisée par S. Corey [7] concernant l'Apixaban à la dose de 10 mg/ jour, était retrouvée une incidence de 1,27% par an d'accident cérébral ou embolie systémique versus 1,60% par an pour la Warfarine avec un HR à 0,79 ; IC 95%(0,66-0,95) correspondant à un forest plot en faveur du Rivaroxaban : RR 0,80 ; IC 95%(0,67-0,95).

Dans l'étude réalisée par D. Pouchain [23], l'incidence annuelle d'accident cérébral ou embolie systémique était de 1,27% dans le groupe Apixaban (à la dose de 10 mg/ jour, diminuée à 5mg/ jour en cas d'âge  $\geq 80$  ans, poids  $\leq 60$  kg et de créatininémie  $\geq 15$ mg/L) et de 1,60% dans le groupe Warfarine : réduction du risque absolu (RRA)= 0,33%, HR= 0,79 ; IC 95%(0,66-0,95) ( $p < 0,001$  pour la non infériorité,  $p < 0,01$  pour la supériorité). Sur le critère principal d'efficacité, l'Apixaban a été supérieur à la warfarine car permettait d'éviter 6 AVC pour 1000 patients.

Le taux de réponse à notre questionnaire était de 25,5% laissant penser que les médecins généralistes portent un intérêt à l'apparition des anticoagulants oraux directs dans des indications pour lesquelles les prescriptions de traitement antivitamine K dominaient jusqu'à présent.

Dans notre étude, la principale indication pour laquelle étaient prescrits les anticoagulants oraux semblait être une ACFA valvulaire ou non valvulaire.

Un très faible pourcentage de prescriptions d'anticoagulants oraux directs a été retrouvé en cas d'ACFA associée à une valvulopathie ne correspondant pas à l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

Ainsi, les indications pour lesquelles ont été prescrits les anticoagulants oraux directs étaient en général respectées.



## *Contre-indications*

Concernant cet item [1], seuls les médecins ayant prescrit la molécule lors d'une des cinq dernières prescriptions d'anticoagulant remplissaient la question. Ils n'étaient censés décrire que les contre-indications qu'ils rencontraient en pratique clinique. Mais en réalité, une bonne partie des médecins semblait plutôt décrire les contre-indications connues, ce qui peut faire penser que cette question était mal formulée.

Par exemple, l'hypersensibilité est certainement peu rencontrée en pratique clinique mais fût presque systématiquement décrite par les médecins comme contre-indication dans les questionnaires.

En considérant que les médecins généralistes ont répondu en indiquant les contre-indications qu'ils connaissaient, nous avons pu constater une prudence concernant certains items considérés comme contre-indications mais n'étant pas réellement décrits en tant que tels dans la littérature.

Cette remarque concernait notamment les situations de patients ayant un âge supérieur à 75 ans aussi bien en cas de prescriptions d'AOD qu'en cas de prescription d'AVK avec en moyenne entre 13 et 23% de médecins ayant noté cette caractéristique comme contre-indication.

Cette remarque était applicable aussi aux taux de clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale en cas de prescription de Rivaroxaban, de Fluindione, d'Acénocoumarol.

Néanmoins, nous avons pu noter que la contre-indication relative à la fonction rénale en cas de clairance inférieure à 30mL/min concernant la prescription de Dabigatran ne semblait pas être connue de tous avec un taux de réponse de 22%. Les médecins ayant répondu comme « contre-indication, la clairance de la créatinine < 30 mL/min » n'ont pas également noté comme « contre-indication, la clairance < 15 mL/min ». Nous pouvons extrapoler que 81% (soit 22+59%) des médecins généralistes ayant répondu considéraient une clairance < 15 mL/min comme une contre-indication.

Cette confusion a probablement été liée aux modalités d'utilisation différentes entre les différentes molécules rendant leur usage plus complexe.

Dans la littérature, des contre-indications étaient formulées de manière différente concernant l'insuffisance hépatique ayant entraîné des difficultés dans la construction du questionnaire. En effet, concernant les trois anticoagulants oraux directs, une contre-indication commune

était retrouvée, formulée sous la forme d'une insuffisance hépatique ou une maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie. Pour ce qui était de l'Apixaban et du Rivaroxaban une précision était apportée en mentionnant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou un risque de saignement cliniquement significatif applicable en cas de patient cirrhotiques avec score de Child Pugh B ou C. Pour ce qui était des AVK, une contre-indication à la prescription de ce traitement était mentionnée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Ainsi nous avons mentionné une réponse « insuffisance hépatique » et une mention « cirrhose child pugh classe B ou C ». L'interprétation des résultats restait néanmoins difficile et n'a donc pas été discutée.

Dans les situations d'un saignement cliniquement significatif ou d'une lésion jugée à risque significatif de saignement majeur, les médecins l'ont noté dans 13 à 85% des cas comme étant une contre-indication. Ceci était probablement en rapport avec la pratique et ainsi avec la balance bénéfice-risque individuelle des patients.

Pour ce qui est de la contre-indication à tout autre traitement anticoagulant en cas de traitement par anticoagulant oral direct, le taux de réponses nulles dans notre étude peut être discuté. Cette contre-indication est mentionnée en tant que telle dans les recommandations du Vidal. Néanmoins, il est conseillé de les associer aux AVK en cas de passage d'un AOD à un AVK.

L'administration concomitante d'AINS est mentionnée comme étant une contre-indication absolue en cas de traitement par AVK uniquement pour les AINS pyrazolés mais non recommandée pour ce qui est des autres AINS en cas de traitement par AVK et AOD. Cette formulation imprécise peut expliquer des réponses présentes dans notre étude concernant les AOD et un manque de réponse concernant les AVK.

#### *Adaptation de posologie*

Dans notre étude, entre 6 et 13% d'adaptations de posologie de traitement par Rivaroxaban ont été retrouvées pour des données telles que l'âge supérieur à 75 ans, une insuffisance rénale modérée ou un risque hémorragique accru ne devant être réalisé qu'en cas de traitement par Dabigatran. Cette donnée montrait les difficultés présentées par des modalités d'utilisation différentes en fonction des anticoagulants oraux directs [1].

Dans notre étude des adaptations de posologies étaient retrouvées en cas de traitement par AVK pour les mêmes situations que les AOD. Cependant, les médecins généralistes

interrogés ont précisé l'adaptation en fonction de l'INR pour 86% d'entre eux, en ce qui concerne les AVK.

### *Effets indésirables*

Compte tenu du faible effectif représenté par notre échantillon, les taux d'effets indésirables ne se voulaient pas être représentatifs de ceux observés dans la population de patients de médecine générale.

Cependant, à titre comparatif, nous avons recueilli les données de la pharmacovigilance du CHU de Rouen sur la période pendant laquelle a été menée cette étude concernant les hémorragies majeures. Des proportions ont ainsi pu être calculées à l'aide des données de prescriptions d'AVK et d'AOD de la CPAM.

Un taux d'hémorragie majeure a été noté à 3,04% par rapport aux prescriptions d'AOD et à 1,26% par rapport aux prescriptions d'AVK.

En appliquant ce même type de calcul dans notre étude, un taux d'hémorragies majeures a été retrouvé en cas de traitement par AOD à 3,44% et à 11,4% en cas d'AVK.

Des proportions faibles d'hémorragies majeures ont été constatées en ce qui concerne les AOD comme les AVK comparativement aux données de la littérature existantes en ce qui concerne les données de la pharmacovigilance comme celles de notre étude, même en rapportant les effets indésirables observés aux molécules prescrites dans notre étude. En effet, dans l'étude comparant le Rivaroxaban versus la Warfarine (ROCKET AF) [19], le taux d'hémorragie majeure décrit était de 20,74% pour le Rivaroxaban et 20,34% pour la Warfarine (HR= 1,03 (IC 95%: 0,96-1,11, p=0,442)), non significatif.

En ce qui concerne notre étude, aucune déclaration d'hémorragie majeure n'a été retrouvée en cas de traitement par Dabigatran. Des taux d'hémorragies majeures de 6,45% pour le Rivaroxaban et de 4,2% pour la Warfarine ont été retrouvés. Dans la littérature (étude RELY) [10], il a été retrouvé en ce qui concerne la Warfarine, des hémorragies majeures dans 7% des cas seulement versus 5,7% pour le Dabigatran à la dose de 220 mg par jour (HR: 0,78 (IC 95% = 0,73-0,83, p<0,0001) et 6,6% à la dose de 300 mg par jour (HR: 0,91 (IC 95% = 0,85-0,96, p= 0,0016).

Les résultats de 16 études publiées entre 1990 et 2006 (études SPAF II et III, EAFT, ACTIVE W, SPORTIF III et V entre autres) regroupant un total de 10326 patients et s'intéressant principalement à la comparaison des traitements AVK et aspirine ou placebo dans la FA étaient en faveur de taux moyens annuels d'hémorragies majeures et fatales de 2,6% (1,1% à

6%) et 0,3% (0,27% à 1,81%) respectivement. Certaines de ces études et notamment l'étude ACTIVE W concernait une comparaison entre la Warfarine et une association de double anti agrégation plaquettaire.

Pour ce qui est des hémorragies mineures, dans notre étude 6,45% ont été retrouvées pour le Rivaroxaban contre 17,02% pour la Warfarine.

Dans l'étude ROCKET-AF [19], étaient retrouvées 3,63% d'hémorragies mineures pour le Rivaroxaban versus 3,17% pour la Warfarine (HR: 1,16 (IC95%: 0,97-1,39, p= 0,102)), non significatif.

Pour ce qui est du Dabigatran, 7,4% d'hémorragies mineures étaient retrouvées dans notre étude.

Dans l'étude RE-LY [10], étaient retrouvées respectivement 26% et 29,4% d'hémorragies mineures (pour le Dabigatran à dose de 220 mg par jour et 300mg par jour) versus 32% pour la Warfarine. (HR: 0,79 (IC 95%: 0,74-0,84, p<0,001)) (HR: 0,91 (IC 95%: 0,86-0,97, p= 0,005)).

Nos données sont indépendantes des indications pour lesquelles les molécules ont été initiées. Alors que dans les études ROCKET-AF [19] et RE-LY [10], la comparaison s'est faite dans les cas de prévention de la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire. Nous pouvons considérer qu'un biais de sélection existait compte tenu des multiples pathologies associées souvent présentées par ces patients. De plus la période d'étude fût sur une moyenne de près 18 mois pour l'étude ROCKET AF [19] et 20 à 24 mois pour l'étude RELY [10] contre 8 mois pour la notre.

### *Interactions médicamenteuses*

Le faible pourcentage de réponse concernant les interactions médicamenteuses pouvait être lié à la formulation de la question de façon ouverte. De plus, l'utilisation de logiciel d'aide à la prescription comme certains médecins généralistes l'ont précisé, permet d'avoir connaissance plus facilement de ces dernières.

Le référentiel des interactions médicamenteuses a été mis à jour dernièrement en Janvier 2015.

Dans cette étude, ont été signalées des interactions en cas de traitement par Dabigatran concomittant à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion non décrites dans ce référentiel.

Des interactions en cas de traitement par Dabigatran ou Rivaroxaban concomittant avec des antibiotiques ont également été décrites. Comme la classe pharmacologique est large, cela peut inclure la Rifampicine connue dans ce référentiel pour avoir des interactions avec ces molécules [14].

En ce qui concerne les antivitamine K, des interactions ont été décrites en cas de traitement par Fluindione concomittant à la prise d'Amoxicilline associée à de l'Acide Clavulanique, de statines ou d'inhibiteur de la pompe à protons, non retrouvées dans le référentiel.

Des interactions médicamenteuses ont été décrites en cas de traitement par Fluindione concomittant à un traitement par Fluoroquinolone ou Paracétamol retrouvées dans le référentiel des interactions (augmentation du risque hémorragique). Ceci est aussi valable pour l'utilisation de Fluindione, Warfarine, Rivaroxaban ou Dabigatran en association avec les AINS ou l'Ibuprofène décrite par les médecins généralistes ayant répondu.

#### *Relais des AOD vers les AVK et inversement*

D'après les chiffres de la CPAM de Rouen sur les prescriptions d'anticoagulants, 5% des prescriptions correspondaient à un relais des AVK vers les AOD et 1% à un relais des AOD vers les AVK.

Les facteurs motivant le relais des AVK vers les AOD dans notre étude étaient l'INR labile en cas de traitement par AVK. Ce motif est retrouvé dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des AOD motivant leur prescription en seconde intention.

L'absence de contrôle biologique en cas de traitement par AOD fût un argument retrouvé dans notre étude pour 42 à 48% des médecins ayant répondu. Ceci était à confronter aux réponses apportées concernant le relais des ADO vers les AVK. En effet, ce dernier était motivé pour entre 13 à 32% des médecins généralistes par la possibilité d'un contrôle de l'INR. De ce fait, la simplicité d'utilisation concernant le suivi des AOD semblait être un argument en faveur de leur prescription.

Un risque hémorragique moindre a été retrouvé comme étant un argument de relais des AVK vers les ADO ou inversement dans des proportions semblables allant de 7 à 14%.

Les études existantes n'ont été réalisées qu'en cas de traitement par Warfarine. Il n'existe pas de données concernant la Fluindione ou l'Acénocoumarol comparés aux AOD.

Après avoir réalisé une revue de la littérature existante, la métaanalyse réalisée par S. Corey [7] incluant les grandes études RE-LY[10], ARISTOTLE [13] et ROCKET-AF[19] a été

réalisée en 2012 permettant de discuter les risques hémorragiques en cas de traitement par AOD comparativement à la Warfarine.

Concernant ces trois études, l'analyse randomisée réalisée concernant les hémorragies majeures (RR 0,88 ; IC95% 0,71 à 1,09), les hémorragies gastro-intestinales (RR 1,25, IC95% 0,91 à 1,72) était non significative. Pour ce qui est des hémorragies intracrâniennes, les AOD étaient associés à une réduction significative du risque hémorragique (RR 0,49; IC 95% 0,36 - 0,66).

#### *Influence des autres spécialités médicales*

Parmi les facteurs motivant le relais des AVK vers les AOD, les médecins ayant répondu mentionnaient l'influence des autres spécialités médicales dans 70% des cas contre 29,5% dans le sens inverse. En cas de traitement anticoagulant, les médecins généralistes semblaient suivre de façon systématique l'avis du cardiologue dans 44% des cas pour les AOD contre 58% pour les AVK. Ils restaient plus modérés dans 36% des cas pour les AOD comme pour les AVK en fonction des situations.

Aucune donnée dans la littérature n'existe concernant les prescriptions des AOD par les cardiologues mais une étude a été réalisée par MP. Turakhia [29] aux Etats-Unis entre octobre 2004 et novembre 2008 afin de comparer les prescriptions de Warfarine dans le cadre de fibrillation atriale entre les cardiologues et les médecins généralistes. La prévalence totale de prescription de Warfarine était de 54% en faveur des cardiologues (68,6% versus 48,9%;  $p < 0,0001$ ). Après comparaison, les prescriptions de Warfarine étaient plus souvent associées aux cardiologues (OR 2,41 ; IC 95% 2,34-2,47), les médecins généralistes étant plus modérés par rapport aux situations de prescriptions que les cardiologues.

## *VI. CONCLUSION*

Jusqu'à l'arrivée des anticoagulants directs oraux, les médecins toutes spécialités confondues attendaient une forme de révolution dans l'anticoagulation orale.

A ce jour, les prescriptions des anticoagulants directs oraux sont en constante augmentation comparativement aux AVK en Haute Normandie.

Les principaux arguments retrouvés dans cette étude concernant leurs prescriptions d'anticoagulants oraux directs étaient l'absence de contrôle biologique et les indications dans le cas d'un INR labile, permettant une simplification de la prise en charge thérapeutique.

Cependant leurs modalités d'utilisation en fonction des indications et des circonstances cliniques liées au patient restent complexes.

Les différences quant à leurs contre-indications, notamment liées à la fonction rénale restaient une difficulté observée dans cette étude.

Parallèlement, pour certains médecins généralistes, la possibilité d'une surveillance clinique étroite à travers l'INR ainsi que l'existence d'un antidote incitait à poursuivre la prescription des traitements antivitamine K.

Les médecins généralistes étaient toutefois confrontés aux pratiques des autres spécialités médicales, non forcément en adéquation avec leur pratique de prescriptions.

La survenue d'effets indésirables graves en cas de traitement anticoagulant oral appelle à la prudence quant à leur prescription, toutes molécules confondues.

A ce jour, de multiples campagnes d'information sont en cours afin de poursuivre la formation sur ces traitements et d'en limiter la survenue. Dernièrement ont été menées des campagnes permettant l'accompagnement des patients dans leur traitement mais aussi des prescripteurs prenant en charge ces derniers avec la mise à disposition d'outils spécifiques, tels que des carnets de suivi et des cartes de surveillance pour les patients, l'élaboration de guides de prescription pour les médecins ainsi que la mise en place (à partir de 2013) des entretiens pharmaceutiques réalisés par les pharmaciens au sein des officines, dont il serait intéressant de pouvoir évaluer l'impact sur les prescriptions à venir.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Afssaps, *Anticoagulants directs oraux: fiche de transparence et texte utilisé pour la rédaction des AMM.*
2. Afssaps, *Antivitamines K: fiche de transparence et texte utilisé pour la rédaction des AMM.* 2011.
3. Bauersachs R, B.S., Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al, *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism.* N Engl J Med, 2010 363(26):2499-510.
4. Buller HR, *Once daily oral rivaroxaban versus placebo in the long term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The Einstein-Extension study.* Blood, 2009.
5. Connolly SJ, E.J., Joyner C, et al, *Apixaban in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011 364:806-817.
6. Connolly SJ, E.M., Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2009 361:1139-1151.
7. Corey S. Miller, BA, Sonia M. Grandi, MSc, Avi Shimony, MD, Kristian B. Filion, PhD, and Mark J. Eisenberg, MD, MPH, *Meta-Analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus Warfarin in patients with atrial fibrillation.* The American Journal of cardiology, 2012 110(3):453-460.
8. Douxfils J, M.F., Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, *Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate.* Thromb Haemost, 2012 107(5):985-97.



9. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, *Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment.* Am Heart J, 2010 159(3):348-353.
10. Ezekowitz MD, C.S., Parekh A et al, *Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy, warfarin compared with dabigatran.* Am Heart J, 2009 361: 1139-1151 .
11. Ezekowitz MD, R.P., Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al, *Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation* The American Journal of cardiology, 2007 100(9):1419-1426.
12. Gnoth MJ, B.U., Muenster U, Schwartz T, Sandmann S, *In vitro and in vivo P-Glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban.* J Pharmacol Exp Ther, 2011 338(1):372-80.
13. Granger CB, A.J., McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll, *Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (étude Aristotle).* N Engl J Med, 2011 365:981-992.
14. Hartter S, K.-B.M., Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al, *Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin.* Brit J Clin Pharmacol, 2012 74(3):490–500.
15. Heidbuchel H, V.P., Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm A-J, Kirchhof P, *EHRA Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation: executive summary.* European Heart Journal, 2013 15:625-651 .
16. Kate M. O'Dell, PharmD, BCPS; Daniel Igawa, BA; and Jersine Hsin, *New oral anticoagulants for atrial fibrillation: A review of clinical trials.* Elsevier HS Journals, 2012 34(4).

17. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al, *A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa*. Nat med, 2013 19(4):446-51
18. M U., *Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development*. Thromb Haemost, 2010 103(3):572-85.
19. Mahaffey KW, F.K., et al, *Rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study*. American Heart Journal, 2010 159(3):340-347.
20. Moore KT, P.A., Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB, *Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a single dose of rivaroxaban*. J Cardiovasc Pharmacol, 2011 58(6):581-8 .
21. Patel MR, M.K., Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al, *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011 365:883-891.
22. Pernod G, G.A., GozaloC, Tremey B, Sié P, French National Authority for Health, *French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding)*. Thromb Res, 2010 126(3):167-74.
23. Pouchain D, *Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire: des illusions perdues?*. Exercer, 2012 103:177-82
24. Schulman S, K.C., Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al, *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2009 361:2342-2352.

25. Sié P, E.A., *Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct*. Ann Fr Anesth Reanim, 2011: p. 6.
26. Simmonet V, C.J., Léger P, Boneu B, *Antivitamines K: utilisation pratique*. Encyclopédie médico-chirurgicale (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS), 2003: p. 10.
27. Strangier J, S.H., Rathgen K, Fuhr R, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in elderly subjects*. Clin Pharmacokinet, 2008 47(1):47-59.
28. Tripodi A, C.V., Guinet C, Samama MM, *The INR calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize PT results for Rivaroxaban-treated patients: results of an in-vitro study*. Thromb Haemost, 2011 9(1):226-228.
29. Turakhia MP, Hoang DD, Xu X, Frayne S, Schmitt S, Yang F, Phibbs CS, Than CT, Wang PJ, Heidenreich PA, *Differences and trends in stroke prevention anticoagulation in primary care vs cardiology speciality management of new atrial fibrillation: The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF (TREAT-AF) study*, Am Heart J, 2013 165(1):93-101 .
30. Van Ryn J, B.L., Clemens A, , *Interpretation of point -of-care INR results in patients treated with dabigatran*. Am J Med, 2012 125(4):417-20.
31. Van Ryn J, S.J., Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al, *Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. Thromb Haemost, 2010 103:1116-1127.

Annexe 1. Questionnaire envoyé aux médecins généralistes.

## **Gestion des anticoagulants en Médecine Générale**

**Quelles sont les indications de ces médicaments rencontrées dans votre pratique courante (sur les cinq dernières prescriptions d'anticoagulant) ?**

*(merci d'indiquer le chiffre de 1 à 5 correspondant à votre exercice dans la case)*

Indication	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
ACFA valvulaire						
ACFA non valvulaire						
Embolie pulmonaire isolée						
TVP isolée						
TVP et embolie pulmonaire						
Prévention thromboembolique des IDM compliqués						
Valves mécaniques						
valvulopathies mitrales						

**Quelles sont les contre-indications rencontrées dans votre pratique courante (sur les cinq dernières prescriptions d'anticoagulant)?**

*(merci d'indiquer le chiffre de 1 à 5 correspondant à votre exercice dans la case)*

Contre-indications	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
âge > 75 ans						
Insuffisance rénale avec clairance < 30 ml/min						
Insuffisance rénale avec clairance < 15 ml/min						
Insuffisance hépatique						
poids < 50 kg						
Hypersensibilité						
Saignement cliniquement significatif						
Lésion/maladie jugée à risque significatif de saignement majeur						
Autre anti-coagulant						
Cirrhose child pugh classe B ou C						
Administration concomitante d'AINS						
Ac acetylsalicylique à dose anti-inflammatoire ou antipyrétique						
Administration concomitante de millepertuis						

**Dans quels cas avez vous dû appliquer des précautions d'emploi avec adaptation des posologies (sur les cinq dernières prescriptions d'anticoagulant) ?**

*(merci d'indiquer le chiffre de 1 à 5 correspondant à votre exercice dans la case)*

Situations nécessitant une adaptation	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Age : 75 - 80 ans						
age > 80 ans						
Insuffisance rénale légère						
Insuffisance rénale modérée						
Insuffisance rénale Sévère						
Risque hémorragique accru						
Insuffisance hépatique						
Poids < 50 kg						
Administration concomitante de Verapamil						
Autres: (préciser)						

**Quels effets indésirables liés à ces médicaments avez-vous déjà rencontrés dans votre pratique courante de prescription des anticoagulants? ? (pour les cinq dernières prescriptions d'anticoagulant)**

*(merci d'indiquer le chiffre de 1 à 5 correspondant à votre exercice dans la case)*

Effets indésirables	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Hémorragies majeures						
Hémorragies mineures						
Dyspepsie						
Diarrhée						
Nausées						
Douleurs abdominales						
Autres :						

Hémorragie majeure : réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 20g/L, hémorragie entraînant une transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de culots globulaires, hémorragie symptomatique intraoculaire, intracrânienne, intrarachidienne ou intramusculaire associée à un syndrome des loges, hémorragie rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique.

**Quelles sont les principales interactions médicamenteuses rencontrées dans votre exercice pour ces médicaments ? (sur les cinq dernières prescriptions d'anticoagulant)**

*(réponse libre)*

XARELTO :

ELIQUIS :

PRADAXA :

PREVISCAN:

COUMADINE:

SINTROM:

**Quels facteurs principaux vous font effectuer un relais des AVK vers les nouveaux anticoagulants dans votre pratique courante ?**

*(merci de cocher les réponses correspondantes à votre exercice)*

Facteurs	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA
INR labile			
Absence de contrôle biologique			
Demi-vie plus courte			
Risque hémorragique moindre			
Meilleure prévention des événements thrombotiques			
Age < 75 ans			
Sur recommandations d'un spécialiste			
Autres: (préciser)			

**Quels facteurs principaux vous font effectuer un relai des nouveaux anticoagulants vers les AVK dans votre pratique courante?**

*(merci de cocher les réponses correspondantes à votre exercice)*

Facteurs	PREVISCAN	COUMADINE	SINTROM
Contrôle de l'INR			
Demi-vie plus courte			
Risque hémorragique moindre			
Meilleure prévention des événements thrombotiques			
Age < 75 ans			
Sur recommandations d'un spécialiste			
Autres: (préciser)			

**Quand vous prescrivez un traitement anticoagulant, tenez vous compte de l'avis du cardiologue?**

*(merci de cocher les réponses correspondantes à votre exercice)*

	Jamais	Souvent	Toujours
Nouveaux anticoagulants			
AVK			

**Quel est votre lieu d'activité?**

rural	
semi rural	
ville	

**A quelle tranche d'âge appartenez vous?**

25-35 ans	
36-45 ans	
46-55 ans	
56-65 ans	
66-75 ans	



## **OULERICH Alice**

Utilisation des anticoagulants oraux en médecine générale en Haute Normandie

Rouen, 2015, (nombre de pages) p.96

---

### RESUME

Jusqu'à récemment, l'anticoagulation orale n'était représentée que par les antivitamine K (AVK). Depuis leur mise sur le marché, les prescriptions d'anticoagulants oraux directs (AOD) ont augmenté. L'objectif de cette étude était d'observer les habitudes de prescriptions des anticoagulants oraux et l'influence des autres spécialités sur les médecins généralistes.

Cette étude rétrospective a été réalisée entre décembre 2013 et juillet 2014 à l'aide de questionnaires portant sur les 5 dernières prescriptions d'anticoagulants oraux des médecins généralistes Haut-Normands.

Le taux de réponse était de 25,5%. Les AVK représentaient 76,8% des prescriptions, les AOD 23,2% avec une répartition homogène entre Rivaroxaban et Dabigatran. Aucune prescription d'Apixaban n'a été retrouvée. Les anticoagulants étaient prescrits dans 70,4% des cas pour une fibrillation auriculaire. Le stade d'insuffisance rénale pour le Dabigatran et l'administration de Millepertuis pour les AVK semblaient être des contre indications insuffisamment connues. Les posologies de Dabigatran étaient adaptées en cas d'insuffisance rénale modérée et d'âge élevé mais non en cas de co-prescription de Vérapamil. Les facteurs motivant le relais des AVK vers les AOD étaient l'INR labile pour 35% à 44% des cas et l'absence de contrôle biologique pour 42% à 48% des cas. Pour le relai inverse, le contrôle de l'INR représentait 13 à 32% des cas, l'existence d'un antidote 30% des cas. L'influence des autres spécialités médicales était plus élevée en cas de relais des AVK vers les AOD. Un traitement initié par un cardiologue était toujours reconduit dans 44% pour les AOD et 58% des cas pour les AVK.

En conclusion les AOD sont prescrits afin de simplifier la prise en charge thérapeutique bien que d'utilisation au final plus complexe, et sur recommandation des autres spécialités.

---

**MOTS CLES :** Anticoagulation orale, antivitamine K, inhibiteurs directs de la thrombine, inhibiteurs du facteur Xa, médecine générale, habitudes de prescription, influence des autres spécialités médicales

---

### JURY

Président : Monsieur Le Professeur Jean Doucet  
Directrice de thèse : Madame Le Docteur Alice Proux  
Membres : Monsieur Le Professeur Jean Loup Hermil  
Monsieur Le Professeur Eric Varin

