



**HAL**  
open science

## Des médicaments anti vitamine K aux nouveaux anticoagulants oraux, état des lieux et surveillance

Muriel Barreau

► **To cite this version:**

Muriel Barreau. Des médicaments anti vitamine K aux nouveaux anticoagulants oraux, état des lieux et surveillance. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01264908

**HAL Id: dumas-01264908**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01264908>**

Submitted on 29 Jan 2016

**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.

# Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

N°10

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Muriel BARREAU

Née le 29 Décembre 1980 à Grenoble

Soutenue le 20 Novembre 2015 à Bordeaux

Titre :

<p><b>Des médicaments anti vitamine K aux nouveaux anticoagulants oraux, état des lieux et surveillance</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Directeur de thèse**

Madame le Professeur Catherine MAURAIN

Professeur émérite de l'Université de Bordeaux

Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

Jury

Catherine MAURAIN, Professeur émérite de l'Université de Bordeaux, membre de l'Académie Nationale de Pharmacie, Président

Marine VADON, Docteur en Pharmacie

Hélène LEFEBVRE, Docteur en Pharmacie

## *Je dédie ce travail,*

### **A mes parents,**

Merci d'avoir toujours été présents, de m'avoir laissé faire mes propres choix, et de m'avoir toujours soutenu dans leur réalisation. Sans vous, rien n'aurait été possible.

### **A ma famille,**

Xavier, Manue, Mathieu, Steph. De Bordeaux à Ganzhou, merci pour nos échanges et votre présence.

Andréa, Gab, Raphy, Romane, Clément, vous faites de moi la plus heureuse des taties.

### **A mes collègues et amies,**

Albane, Marine, Valérie, Marie, Hélène, Prisca, Fariel, Mariam et Salina, merci pour votre bonne humeur et nos fous rires. Mon quotidien serait différent sans vous à mes côtés.

*A mes juges,*

**Marine VADON, Docteur en Pharmacie**

Merci Marine d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury.

Merci de ta gentillesse au quotidien. Ce travail n'aurait pas été le même sans toi.

**Hélène LEFEBVRE, Docteur en Pharmacie**

Merci Hélène d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci pour ton amitié et ta bienveillance.

*A mon Président de thèse,*

**Madame le Professeur Catherine MAURAIN,  
Professeur émérite de l'Université de Bordeaux,  
Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie**

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Merci pour la qualité de votre enseignement tout au long de mes études pharmaceutiques, et  
vos conseils avisés tout au long de ce travail.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
--------------------------	----------

<b><u>PREMIERE PARTIE : L'HEMOSTASE ET LES PRINCIPALES PATHOLOGIES</u></b>	
<b><u>TRAITEES PAR ANTICOAGULANTS .....</u></b>	<b>10</b>

<b>CHAPITRE I. DEFINITION ET PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE .....</b>	<b>10</b>
<b>SECTION 1 : L'HEMOSTASE PRIMAIRE.....</b>	<b>10</b>
<b>A- Les acteurs impliqués.....</b>	<b>10</b>
1- Endothélium et paroi vasculaire .....	10
2- Les plaquettes .....	12
3- Le facteur Von Willebrand .....	12
4- Le fibrinogène.....	13
<b>B- Les différentes étapes de l'hémostase primaire .....</b>	<b>13</b>
1- Le temps vasculaire.....	13
2- L'adhésion plaquettaire.....	13
3- L'agrégation plaquettaire.....	14
<b>SECTION 2 : LA COAGULATION .....</b>	<b>14</b>
<b>A- Les acteurs impliqués.....</b>	<b>14</b>
1- Les éléments cellulaires .....	14
2- Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs .....	15
<b>B- Les phases de la coagulation.....</b>	<b>16</b>
1- Conception classique du phénomène de coagulation .....	17
2- Conception moderne de la coagulation <i>in vivo</i> .....	18
a. Le déclenchement de la coagulation .....	18
b. La thrombinoformation.....	18
c. La fibrinoformation.....	19
d. La régulation de la coagulation : rôle des inhibiteurs.....	20
<b>SECTION 3 : LA FIBRINOLYSE .....</b>	<b>21</b>
<b>A- Les acteurs impliqués.....</b>	<b>21</b>
1- Les facteurs plasmatiques .....	21
2- Les éléments cellulaires .....	22
<b>B- Le déroulement de la fibrinolyse.....</b>	<b>22</b>
<b>CHAPITRE II. PRINCIPALES PATHOLOGIES TRAITEES PAR ANTICOAGULANTS .....</b>	<b>24</b>
<b>SECTION 1 : LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....</b>	<b>24</b>
<b>A- Généralités .....</b>	<b>24</b>
<b>B- Classification et manifestations cliniques.....</b>	<b>24</b>
1. Classification.....	24
2. Manifestations cliniques.....	26
<b>C- Diagnostic.....</b>	<b>26</b>
<b>D- Evaluation du risque thromboembolique .....</b>	<b>28</b>
<b>E- Complications de la FA.....</b>	<b>29</b>
1. Complications thromboemboliques .....	29
2. Complications hémodynamiques .....	30
<b>F- Traitement de la fibrillation atriale non valvulaire .....</b>	<b>30</b>

1. Traitement de l'arythmie.....	31
2. Traitement antithrombotique.....	31
a. Evaluation du risque thrombotique.....	31
b. Recommandations pour le traitement de la FA.....	33
<b>SECTION 2 : LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) .....</b>	<b>34</b>
<b>A- Définition et incidence.....</b>	<b>34</b>
<b>B- Physiopathologie et facteurs de risque .....</b>	<b>34</b>
1. Physiopathologie.....	34
2. Facteurs de risques.....	36
<b>C- Symptômes.....</b>	<b>36</b>
<b>D- Diagnostic.....</b>	<b>37</b>
<b>E- Traitement .....</b>	<b>37</b>

**SECONDE PARTIE : TYPOLOGIE DES ANTICOAGULANTS ET ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS EN FRANCE .....** **39**

<b>CHAPITRE I. TYPOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>SECTION 1 : LES ANTICOAGULANTS INJECTABLES.....</b>	<b>39</b>
<b>A- Les héparines .....</b>	<b>39</b>
1- Les héparines non fractionnées (HNF).....	39
2- Les héparines de bas poids moléculaires (HPBM) .....	40
<b>B- Le fondaparinux.....</b>	<b>40</b>
<b>SECTION 2 : LES ANTICOAGULANTS ORAUX .....</b>	<b>41</b>
<b>A- Les antivitamines K.....</b>	<b>41</b>
<b>B- Les nouveaux anticoagulants oraux.....</b>	<b>42</b>
1- Le développement des nouveaux anticoagulants oraux.....	42
2- Pradaxa® (dabigatran etéxilate).....	43
a. Structure et mécanisme d'action.....	43
b. Indications et posologies .....	44
c. Contre-indications .....	46
3- Xarelto® (rivaroxaban) .....	46
a. Structure et mécanisme d'action.....	46
b. Indications et posologies .....	47
c. Contre-indications .....	49
4- Eliquis® (apixaban) .....	50
a. Structure et mécanisme d'action.....	50
b. Indications et posologies .....	51
c. Contre-indications .....	53
5- Effets indésirables et précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux .....	54
a. Effets indésirables des nouveaux anticoagulants oraux.....	54
i. Le risque hémorragique.....	54
ii. Le risque non hémorragique .....	55
b. Les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux .....	56
i. Interactions médicamenteuses .....	56
ii. Surveillance du traitement .....	57
iii. Antidote.....	57
<b>SECTION 3 : EVOLUTION DES VENTES EN FRANCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX .....</b>	<b>59</b>

<b>CHAPITRE II. PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET SECURISATION DE L'EMPLOI DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX .....</b>	<b>62</b>
<b>SECTION 1. PHARMACOEPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>62</b>
<b>A-ETUDE NOUVEAU ANTICOAGULANTS ET RISQUES ASSOCIES-SWITH (ETUDE NACORA-SWITH) .....</b>	<b>62</b>
<b>B-ETUDE EN VIE REELLE DU BENEFICE RISQUE A COURT TERME DES NACO CHEZ LES PATIENTS DEBUTANT UN TRAITEMENT ET NON PRECEDEMMENT TRAITES PAR DES AVK (ETUDE NACORA-BR) .....</b>	<b>63</b>
<b>SECTION 2. LES ACTIONS MISES EN PLACE PAR LES AUTORITES DE SANTE POUR SECURISER L'EMPLOI DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX.....</b>	<b>65</b>
<b>A-SURVEILLANCE RENFORCEE ET PLAN DE GESTION DES RISQUES .....</b>	<b>65</b>
<b>1- Les NACO : des médicaments sous surveillance renforcée.....</b>	<b>65</b>
<b>2-Plan de Gestion des Risques (PGR) des nouveaux anticoagulants oraux .....</b>	<b>67</b>
<b>a. PGR Pradaxa® .....</b>	<b>68</b>
<b>i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques .....</b>	<b>68</b>
<b>ii. Documents de minimisation du risque .....</b>	<b>68</b>
<b>b. PGR Xarelto® .....</b>	<b>69</b>
<b>i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques .....</b>	<b>69</b>
<b>ii. Documents de minimisation du risque .....</b>	<b>70</b>
<b>c. PGR Eliquis®.....</b>	<b>70</b>
<b>i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques .....</b>	<b>70</b>
<b>ii. Documents de minimisation du risque .....</b>	<b>71</b>
<b>SECTION 3. COMMUNICATION ET EVENEMENTS CLES DANS LE SUIVI DES NACO PAR LES AUTORITES DE SANTE.....</b>	<b>71</b>
<b>A- Avril 2012 : 1<sup>er</sup> point d'information sur les NACO dans la fibrillation atriale (annexe 1) ...</b>	<b>71</b>
<b>B- Juillet 2012 : 1<sup>er</sup> rapport thématique de l'ANSM « les anticoagulants en France : état des lieux et surveillance » .....</b>	<b>72</b>
<b>C- Juillet 2013 : Edition de la fiche de Bon Usage des médicaments de la Haute Autorité de Santé (annexe 2).....</b>	<b>72</b>
<b>D- Septembre 2013 : Lettre aux professionnels de santé (annexe 3) .....</b>	<b>73</b>
<b>E- Janvier 2014 : publication du bulletin des vigilances n°60 (annexe 4) .....</b>	<b>74</b>
<b>F-Avril 2014 : actualisation du rapport thématique de l'ANSM « les anticoagulants en France : état des lieux, synthèse et surveillance » .....</b>	<b>74</b>
<b>G-Décembre 2014 : réévaluation de la classe des NACO sur saisine du Ministère de la Santé ...</b>	<b>74</b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>76</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>	<b><u>77</u></b>

## **LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE 1 : Point d'information AFSSAPS. Avril 2012. « Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir ».

ANNEXE 2 : Fiche de Bon Usage HAS. Juillet 2013. « Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eiquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) ».

ANNEXE 3 : Lettre aux professionnels de santé ANSM. Septembre 2013.

ANNEXE 4 : Bulletins des vigilances n°60 ANSM. Janvier 2014. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs.

ANNEXE 5 : Fiche de Bon Usage HAS. Septembre 2015. « « Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

# **INTRODUCTION**

Les médicaments anticoagulants sont des molécules indispensables pour le traitement et la prévention des maladies thrombo emboliques.

Les médicaments anti vitamine K (AVK), les héparines non fractionnées et les héparines de bas poids moléculaires sont devenus les traitements de références et sont prescrits depuis plusieurs dizaines d'années. Cependant, ces médicaments présentent certains inconvénients, notamment la nécessité d'une surveillance biologique. De plus, les AVK sont associés à un risque iatrogénique élevé en raison des accidents hémorragiques qu'ils peuvent générer.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules se sont développées en France, appelées « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO). Le suivi biologique régulier n'est plus nécessaire, du fait de leur mode d'action et de leur cinétique. Ils ont également moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, rendant leur utilisation moins contraignante.

Dans une première partie, nous rappellerons la physiologie de l'hémostase et les principales pathologies traités par médicament anticoagulants.

Dans un second temps, les différents types de médicaments anticoagulants seront développés, pour terminer sur un état des lieux actuel de l'utilisation des nouveaux médicaments anticoagulants

# **Première partie : L'hémostase et les principales pathologies traitées par anticoagulants**

## **Chapitre I. Définition et physiologie de l'hémostase**

La physiologie de l'hémostase comprend l'ensemble des phénomènes conduisant à l'arrêt du saignement in vivo (1,2). On distingue classiquement 3 temps :

- L'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire).
- La coagulation consolide ce thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge) : hémostase et coagulation se déroule de façon concomitante à partir du moment où se produit la lésion vasculaire.
- La fibrinolyse permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Un désordre de l'hémostase entraînera un risque de saignement, ou à l'inverse, de thrombose. Dans le cas de thrombose, des traitements anticoagulants, antiagrégants et fibrinolytiques peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de celle-ci.

### **Section 1 : L'hémostase primaire**

Immédiatement déclenchée lors d'une brèche vasculaire, l'hémostase primaire aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

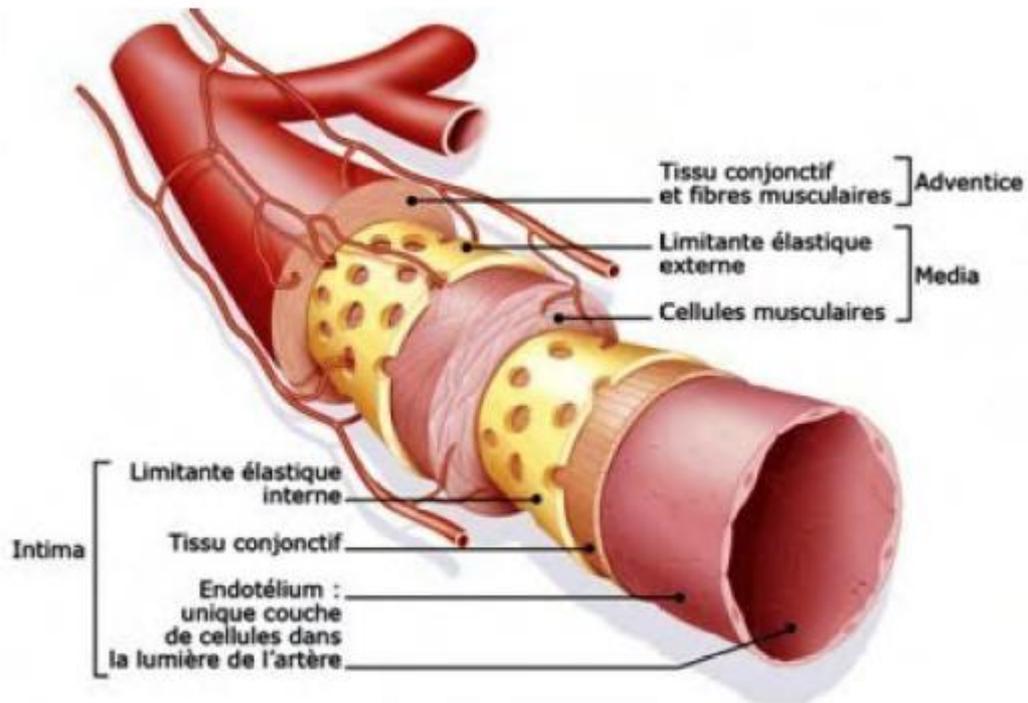
#### **A- Les acteurs impliqués**

##### **1- Endothélium et paroi vasculaire**

La paroi vasculaire comporte 3 tuniques concentriques. A partir de la lumière vasculaire, on trouve l'intima, la média puis l'adventice. (2,3)

- L'*intima* est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous endothélium par la membrane basale. Ces cellules endothéliales ont des fonctions multiples :
  - Fonctions antithrombotiques : elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes.
  - Fonctions prothrombotiques : après activation elles deviennent le support de la cascade de la coagulation.
  - Fonctions synthétiques : synthèse du facteur de Willebrand, prostacycline, facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène et de son inhibiteur.
- La *média* est plus ou moins développée suivant le type de vaisseau. Elle est riche en fibres musculaires permettant la vasoconstriction et en fibroblastes.
- L'*adventice* fait le lien avec les autres structures tissulaires péri vasculaires. C'est là que se termine les ramifications nerveuses.

Figure 1: Structure de la paroi vasculaire



## 2- Les plaquettes

Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Dans le sang, les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400 000/ mm<sup>3</sup>. Leur durée de vie est de 4 à 8 jours. Dans le cytoplasme on trouve des granules denses et des granules alpha. Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation plaquettaire (4).

## 3- Le facteur Von Willebrand

C'est une glycoprotéine nécessaire à l'adhésion des plaquettes aux fibrilles sous endothéliales. Dans le sang circulant, ce facteur est étroitement lié au facteur VIII coagulant auquel il sert de protéine porteuse. De ce fait, un déficit en facteur Von Willebrand s'accompagne d'un déficit en facteur VIII d'intensité variable (4).

## **4- Le fibrinogène**

Synthétisé par le foie, il est présent dans le plasma et les granules alpha des plaquettes. Il est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire où il conditionne l'agrégation des plaquettes, et pour la coagulation où la thrombine, enzyme produite lors de l'activation de la coagulation, le transforme de protéine soluble en un réseau insoluble (3).

## **B- Les différentes étapes de l'hémostase primaire**

### **1- Le temps vasculaire**

Les pertes sanguines durant les 30 premières secondes sont assez réduites pour augmenter légèrement par la suite. Ce phénomène s'explique par le fait qu'immédiatement après la rupture vasculaire, survient une brève vasoconstriction, conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La sérotonine et le thromboxane A2 libérés par les plaquettes activées, sont de puissants agents vasoconstricteurs. En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire qui provient de l'extérieure du vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine (4).

### **2- L'adhésion plaquettaire**

Dès leur sortie du vaisseau, les plaquettes adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la Glycoprotéine Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur de Von Willebrand qui sert de « ciment ». Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi (2).

### **3- L'agrégation plaquettaire**

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les glycoprotéines IIb IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification de conformation qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire (2).

## **Section 2 : La coagulation**

Le thrombus plaquettaire est fragile et il doit être consolidé. La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation. (4)

### **A- Les acteurs impliqués**

#### **1- Les éléments cellulaires**

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules (notamment cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes) ou de certains de leurs constituants. (2)

*Les cellules endothéliales et les monocytes*, après stimulation par des cytokines ou des facteurs physico chimiques, expriment sur leur surface le facteur tissulaire qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation.

Une fois *les plaquettes* activées, les phospholipides membranaires sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes peuvent également libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

Enfin, *les fibroblastes* sont également capables d'exprimer le facteur tissulaire et de synthétiser de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation.

## 2- Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte. Ceci explique les désordres hémorragiques chez le patient cirrhotique ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépatocellulaire. Le facteur VIII fait exception à la règle, son taux restant normal ou augmenté.

Il existe toujours au moins 2 formes pour ces facteurs : une forme non active (exemple : facteur II prothrombine) et une forme active (exemple : facteur IIa thrombine).

On connaît aujourd'hui, 12 protéines plasmatiques intervenant dans la coagulation. Quatre de ces protéines, les **facteurs II, VII, IX, X**, ainsi que 2 inhibiteurs physiologiques (**protéine C et S**), ont des propriétés communes : elles sont synthétisées par la cellule hépatique en présence de vitamine K.

Les facteurs XII, XI, la prékallikréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) interviennent à la phase initiale de la coagulation. Les déficits congénitaux en facteur XII, XI, PK et KHPM ne s'accompagnent cependant pas de syndrome hémorragique.

Le facteur VIII coagulant FVIIIc, absent ou diminué dans l'hémophilie A, est lié dans le plasma circulant au facteur Willebrand synthétisé dans la cellule endothéliale. Bien que ces 2 protéines soient associées par des liaisons non covalentes, elles ont une expression génétique et des propriétés biologiques totalement différentes.

Outre ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase (1).

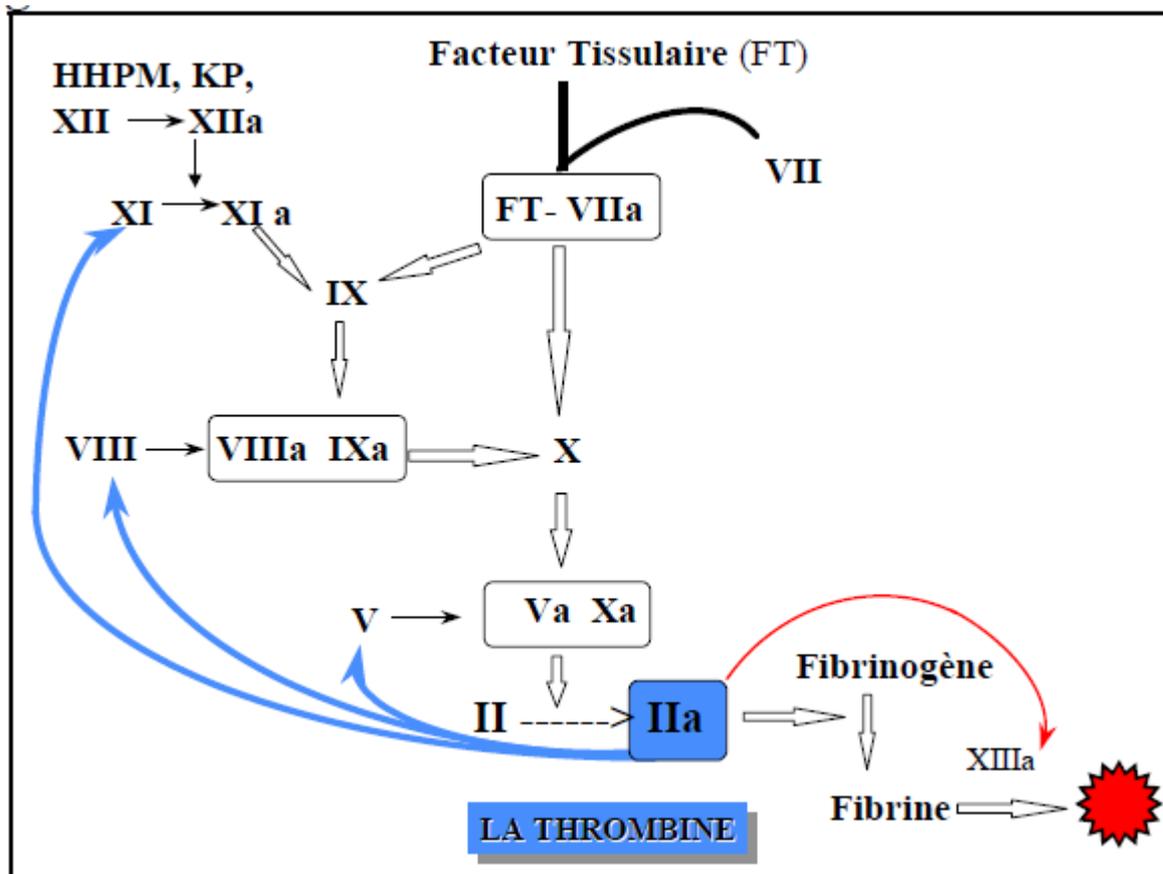
**Tableau 1: Les facteurs de la coagulation**

N° facteur	Nom	Particularité	Demi-vie
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours
Facteur II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	3-4 jours
Facteur V	Proaccéléline	Absent du sérum	12-36 jours
Facteur VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant	4-6 h
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vitamine K dépendant	24 h
Facteur X	Stuart	Vitamine K dépendant	1-2 jours
Facteur XI	Rosenthal	-	1-2 jours
Facteur XII	Hageman	-	2-3 jours
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	-	3-7 jours
Facteur Fletcher	Prékallikréine PK	-	1-2 jours
Facteur Fitzgerald	Kininogène HPM	-	6 jours

### **B- Les phases de la coagulation**

La coagulation est donc une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine, grâce à une enzyme centrale : la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales et monocytes.

Figure 2: coagulation *in vivo*



## 1- Conception classique du phénomène de coagulation

La conception classique du phénomène de coagulation comportait 2 voies d'activation :

- La *voie intrinsèque* : tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.
- La *voie extrinsèque* : elle nécessite la présence d'éléments tissulaires pour être activée, appelés thromboplastine tissulaire.

Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque et extrinsèque sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick (2).

C'est donc sur ce schéma que se fera le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne corresponde pas à la réalité *in vivo*.

## **2- Conception moderne de la coagulation *in vivo***

### **a. Le déclenchement de la coagulation**

Il est admis que le facteur tissulaire FT est l'élément déclenchant de la coagulation. Normalement absent de la circulation sanguine, il est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Il peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales dans certaines pathologies (1).

Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le facteur VIII circulant en formant le complexe [FVIII activé – FT]. 2 voies d'activations sont alors possible :

- Quand le FT est en excès : le complexe [FVIII activé – FT] active directement le facteur X. cette voie peut être inhibée par l'inhibiteur de la voie tissulaire, le TFPI
- Quand le FT est en faible quantité (ou inhibition prépondérante par le TFPI) : le complexe active directement le facteur IX. L'accumulation de facteur IX activé en présence de son co-facteur le facteur VIII activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe anti hémophilique) permettra secondairement l'activation du facteur X en facteur X activé.

### **b. La thrombinofomation**

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de facteur X activé. Ce facteur X activé, en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase

Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Le substrat principal de la thrombine est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène.

La thrombine active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

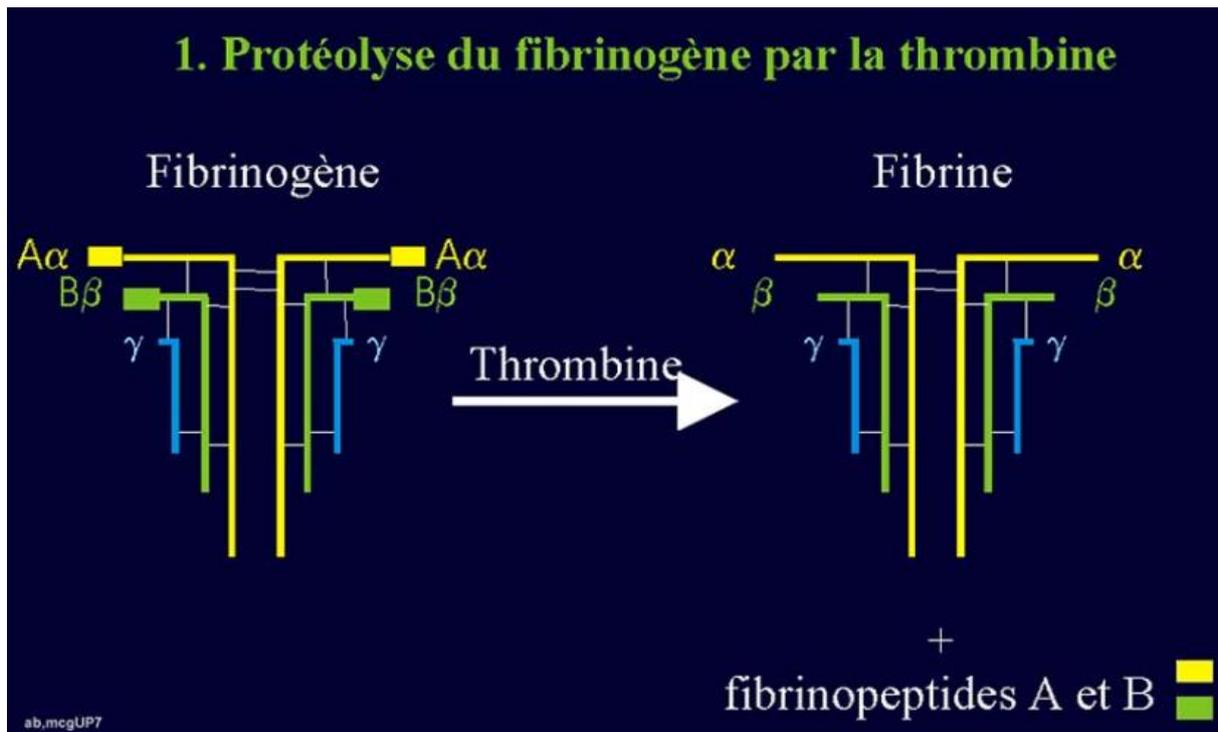
### **c. La fibrinoformation**

A l'apparition de traces de thrombine, on observe un phénomène d'amplification de la coagulation, jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges, c'est ce qu'on appelle le thrombus rouge.

Cette transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine se déroule en plusieurs étapes : (1)

- La thrombine, enzyme protéolytique, détache du fibrinogène de petits fragments : les fibrinopeptides A et B. La partie résiduelle du fibrinogène est appelée monomère de fibrine.
- Les monomères de fibrine forment des polymères instables qui peuvent être dissociés dans les acides faibles ou les solutions d'urée.
- Les polymères de fibrine sont alors stabilisés pour donner le caillot de fibrine par formation de liaisons covalentes entre les monomères. Cette stabilisation se fait sous l'action du facteur XIII préalablement activé par la thrombine en présence de calcium.

Figure 3: La fibrinoformation



#### d. La régulation de la coagulation : rôle des inhibiteurs

Le système de coagulation plasmatique ayant tendance à s'activer spontanément, il est important que les enzymes formés lors de la coagulation (thrombine, facteur X activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave.

Comme décrit précédemment, on connaît 3 systèmes inhibiteurs (2):

- *L'antithrombine* : inhibe principalement le FII activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon importante par l'héparine. Les déficits en antithrombine sont des pathologies graves responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires).

- *Le système Protéine C- Protéine S* : la protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en protéine C activée (PCa), à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur puissant des facteurs Va et VIIIa, et son activité est augmentée par une autre protéine circulant dans le sang, la protéine S. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets à un risque de thrombose.
- *Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)*: on a longtemps cherché quel pouvait être l'inhibiteur du facteur VII activé. Il n'y a pas réellement d'inhibiteur du facteur VIIa mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'action du facteur X par le complexe [facteur VIII activé -facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

## **Section 3 : La fibrinolyse**

La fibrinolyse, 3<sup>ème</sup> temps de l'hémostase, est le processus permettant la dissolution des caillots de fibrine par l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine, assurant ainsi la reperméabilisation du vaisseau.

### **A- Les acteurs impliqués**

#### **1- Les facteurs plasmatiques**

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène, synthétisé par le foie. Par le biais d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine, enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène.

Il existe des activateurs de 2 types (1,2) :

- La voie de *l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)* : cette substance synthétisée par la cellule endothéliale est libérée sur le site du caillot hors de tout phénomène d'agression.
- La voie de *la pro-urokinase-urokinase (U-PA)* : la pro-urokinase, précurseur inactif, est transformée en urokinase par l'action protéolytique de la kallikréine. C'est un activateur direct du plasminogène, synthétisé au niveau des reins, et assurant la perméabilité des uretères.

Le système fibrinolytique est régulé par 2 types d'inhibiteurs :

- Inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine et alpha 2 macroglobuline.
- Inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 (inhibiteur du t-PA) et le PAI-2 (présent essentiellement chez la femme enceinte, inhibiteur de l'urokinase).

## **2- Les éléments cellulaires**

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent les facteurs activateurs (tPA) ou inhibiteur de la fibrinolyse (PAI).

### **B- Le déroulement de la fibrinolyse**

Dès que se forme des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA, parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines).

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active alors le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine et non pas dans le courant plasmatique).

Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs, dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, les monocytes participeront également à la destruction du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments hétérogènes appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Si la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine (alpha 2 antiplasmine et alpha 2 macroglobuline). Ceci contribue à cibler le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

Cet équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation, et de l'autre la fibrinolyse est appelé la balance coagulolytique.

Une hémorragie peut donc être due soit à un défaut de l'hémostase primaire (par exemple diminution du taux de plaquettes : thrombopénie), soit à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), soit à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs). Inversement, une thrombose peut être due à une activation excessive de la coagulation favorisée par un déficit en inhibiteurs de la coagulation.

## **Chapitre II. Principales pathologies traitées par anticoagulants**

### **Section 1 : La fibrillation auriculaire**

#### **A- Généralités**

La fibrillation auriculaire ou atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque caractérisé par une activation désorganisée et anarchique, rapide et irrégulière des oreillettes du cœur (5,6).

On estime que 4,5 millions de personnes en Europe sont atteintes de FA, ce qui en fait le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, particulièrement chez les sujets âgés ou porteurs de cardiopathies. Elle est une fois et demie plus fréquente chez les hommes que chez les femmes mais cette prépondérance masculine s'atténue avec l'âge.

La gravité de la FA vient de ses complications, au premier rang desquelles les accidents vasculaires cérébraux (AVC), dont le risque est multiplié par 5 en présence d'une FA. Un AVC sur 5 est secondaire à une FA.

La FA engendre un coût économique considérable, du fait des coûts de santé des patients hospitalisés, des procédures interventionnelles et de la perte de capacité de travail.

#### **B- Classification et manifestations cliniques**

##### **1. Classification**

La FA a une présentation clinique très hétérogène : il peut s'agir soit du premier épisode détecté soit d'une FA récidivante

Les accès de FA peuvent être définis en termes de nombre, de durée, de fréquence, de facteurs déclenchants et de réponse au traitement. Toutes ces caractéristiques peuvent changer au cours de l'évolution.

Chaque patient présentant pour la première fois un épisode de FA est considéré comme un patient atteint de « première FA diagnostiquée » : 1<sup>er</sup> épisode mis en évidence, quelle que soit la durée de l'arythmie ou la sévérité des symptômes (asymptomatique, décompensation cardiaque).

Par la suite, la FA est classée parmi les types de FA suivants (7,8) :

- FA paroxystique : cédant spontanément en moins de 7 jours, généralement en moins de 48 heures.
- FA persistante : d'une durée de plus de 7 jours ou nécessitant (si l'indication a été retenue) une cardioversion (électrique ou médicamenteuse) pour céder.
- FA persistante au long cours : FA de plus d'un an malgré la mise en place d'une stratégie de contrôle du rythme.
- FA permanente : lorsque la cardioversion a échoué ou n'a pas été indiquée ou que la FA dure depuis plus d'un an.

La FA peut également être classée en fonction :

- De son étiologie :
  - Secondaire liée à une cause potentiellement réversible (ex : hyperthyroïdie).
  - Valvulaire associée à une maladie rhumatismale de la valve mitrale, à une prothèse valvulaire cardiaque ou à une réparation valvulaire.
- Des manifestations cliniques :
  - Symptomatiques
  - Asymptomatiques

Enfin, la FA est un processus dynamique : un patient atteint de FA passe par des phases paroxystiques et persistantes à mesure que les épisodes deviennent plus fréquents et de plus longue durée.

## **2. Manifestations cliniques**

Le tableau clinique de la FA est très variable. En effet, la FA peut être symptomatique ou asymptomatique.

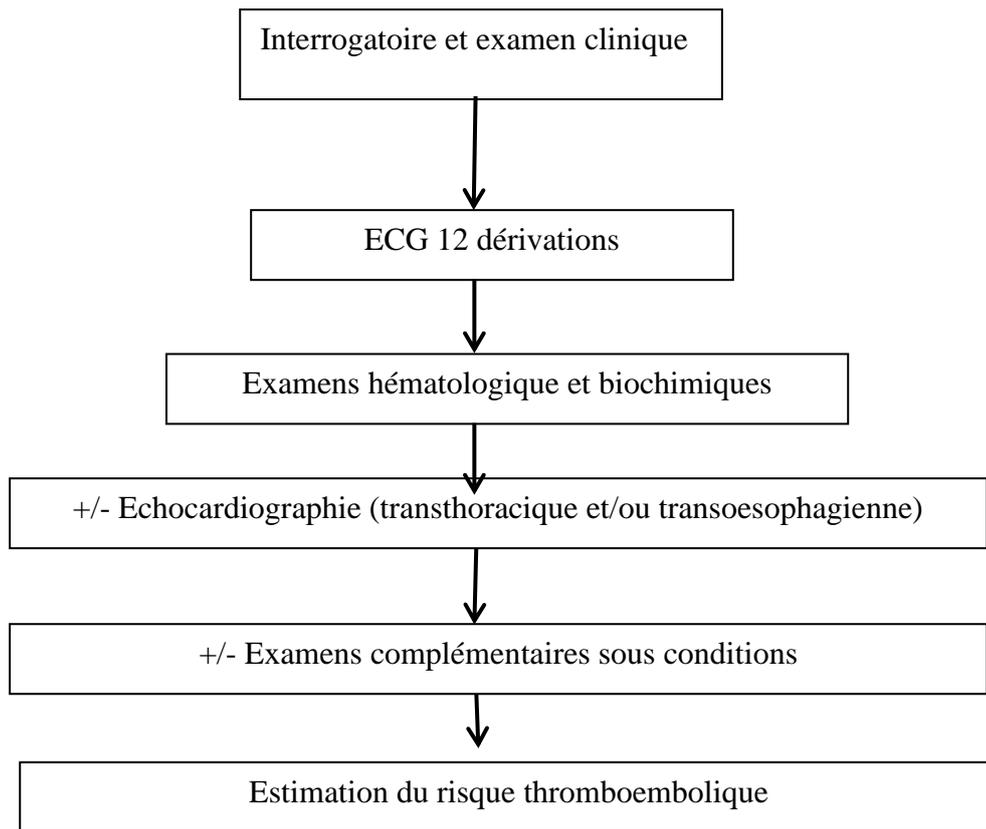
Chez les patients asymptomatiques, la FA peut être détectée par exemple lors d'un examen ECG de routine ou au cours d'une hospitalisation pour un infarctus du myocarde ou un AVC. On estime que le pourcentage de patients asymptomatiques varie de 10 à 40%.

Chez les patients symptomatiques on retrouve le plus souvent : anxiété, palpitations, dyspnée, vertiges, douleur thoracique, asthénie. Ces signes peuvent survenir au repos ou à l'effort. Le patient peut être gêné non seulement par une cadence ventriculaire rapide mais aussi par l'irrégularité des battements cardiaque ventriculaires. Une polyurie peut également apparaître en raison de la libération de peptides natriurétiques auriculaires, en particulier au début et à la fin des épisodes. La pression artérielle peut aussi être diminuée (8).

A noter, les patients initialement symptomatiques peuvent devenir asymptomatiques au fil du temps si l'arythmie devient permanente, ce qui est fréquent chez les personnes âgées.

### **C- Diagnostic**

La démarche diagnostic de la FA comprend (7, 9) : un recueil des antécédents et un examen physique du patient, un ECG à 12 dérivations, et des tests sanguins pour rechercher les causes possibles de la FA.



**L'ECG à 12 dériviations** est pratiqué afin de confirmer le diagnostic de la FA. Il permet au clinicien de différencier la FA d'autres tachycardies supraventriculaires, par exemple la tachycardie auriculaire ou le flutter auriculaire. Il permet également de détecter les signes de maladies cardiaques structurelles (infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche ou cardiomyopathie).

**Un bilan hématologie et biochimique** devra être fait avec notamment la mesure de la kaliémie et du taux de TSH puisque une hypokaliémie ou une hyperthyroïdie peuvent être responsables d'un FA transitoire et réversible

**L'échographie transthoracique (ETT)** est une procédure classique permettant :

- d'identifier la présence d'une valvulopathie cardiaque
- de déterminer la taille des oreillettes et des ventricules
- d'évaluer la taille et la fonction ventriculaire (systolique et diastolique)
- de déterminer la pression ventriculaire droite maximale (pour identifier l'hypertension pulmonaire).

- d'identifier l'hypertrophie ventriculaire gauche
- de détecter un thrombus auriculaire gauche
- de détecter une maladie péricardique

**L'échographie transoesophagienne (ETO)**, où la sonde est placée dans l'œsophage constitue un moyen très sensible et précis de détecter une embolie cardiogène de l'oreillette gauche.

## **D- Evaluation du risque thromboembolique**

Les principaux facteurs prédisposant à la FA sont (10):

- L'hypertension artérielle
- Un âge supérieur à 75 ans
- L'hypertrophie ventriculaire gauche
- L'insuffisance cardiaque
- Des antécédents thromboemboliques
- Des valvulopathies mitrales
- Le diabète
- Une malformation cardiaque ou congénitale
- Une hyperthyroïdie

A partir de ces facteurs, on cherche alors à évaluer le risque thromboembolique. L'évaluation de ce risque est notamment basée sur le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, score prédictif le plus utilisé servant de guide aux indications de traitement antithrombotique.

L'évaluation du risque selon le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est basée sur 8 facteurs parmi lesquels 2 sont majeurs et comptent double : l'antécédent d'AVC et un âge supérieur à 75 ans. Les autres facteurs pris en compte sont : l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies vasculaires, le sexe féminin et un âge compris entre 65 et 74 ans.

**Tableau 2: score de CHA2DS2-VASc**

	<b>Facteurs de risque</b>	<b>Nombre de points</b>
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
<b>H</b>	Hypertension artérielle	1
<b>A2</b>	Age >75 ans	2
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S2</b>	AVC / AIT / embolie	2
<b>V</b>	Maladie vasculaire	1
<b>A</b>	Age 65 – 74 ans	1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	1

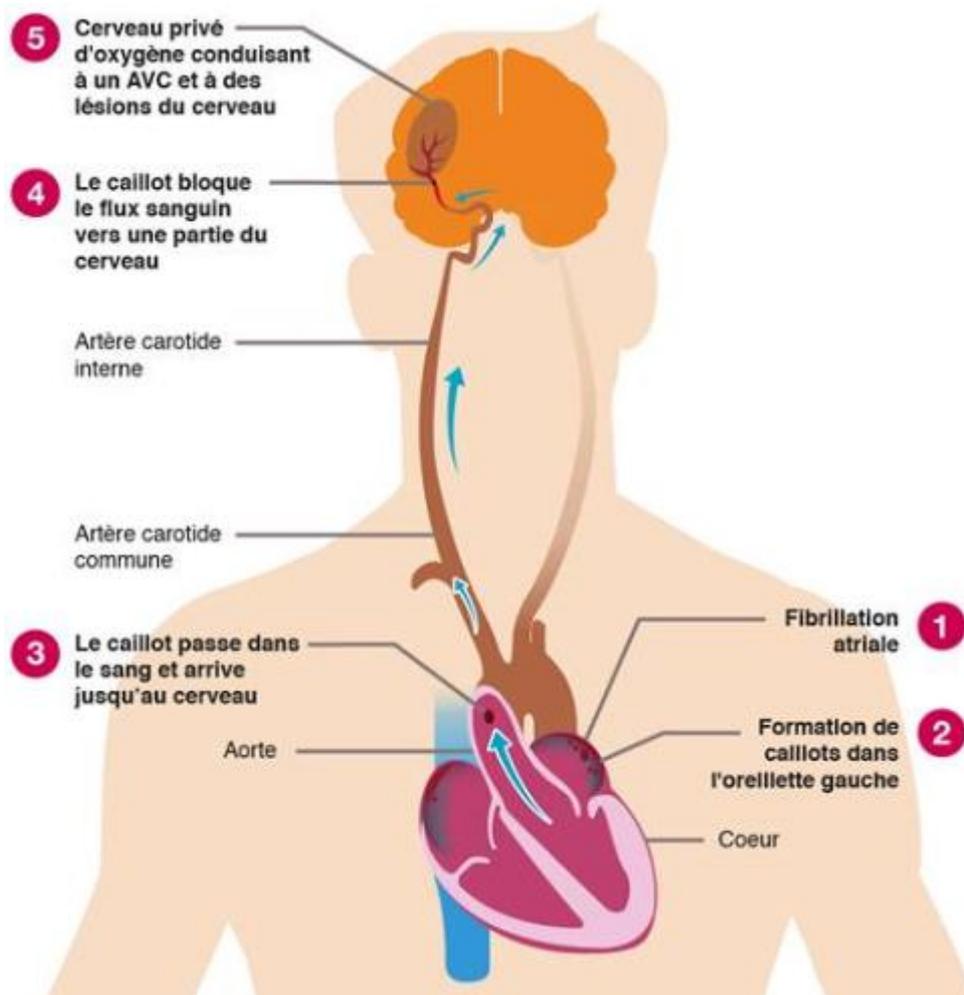
Le score individuel va de 0 à 9 avec 0 indiquant un risque thromboembolique quasi nul de FA alors qu'à 9 il est maximal.

## **E- Complications de la FA**

### **1. Complications thromboemboliques**

Le principal risque est celui d'AVC (11). En effet, lorsqu'un patient est atteint de FA, les oreillettes se contractent de façon chaotique et désorganisée à l'origine d'une stase sanguine qui peut engendrer la formation de caillots sanguins. Ce thrombus auriculaire formé peut alors migrer dans les artères cérébrales et provoquer un AVC. Celui-ci peut être ischémique (infarctus cérébral, accident ischémique transitoire) ou hémorragique (hémorragie cérébrale). La FA est l'une des étiologies possibles de l'AVC (dans 20% des cas) ; les autres étiologies étant : l'athérosclérose, les autres types d'embolies d'origine cardiaque et les maladies des petites artères cérébrales.

Figure 4: De la fibrillation atriale vers l'accident vasculaire cérébral



## 2. Complications hémodynamiques

La perte de la systole auriculaire et la tachy-arythmie des ventricules peuvent s'accompagner d'une réduction marquée du débit cardiaque particulièrement chez les patients avec dysfonction diastolique, hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique et sténose mitrale. Cela peut être responsable d'une insuffisance cardiaque aiguë.

### F- Traitement de la fibrillation atriale non valvulaire

La prise en charge thérapeutique de la FA consiste à traiter l'arythmie et à prévenir les complications thromboemboliques (12, 13).

## 1. Traitement de l'arythmie

En cas d'arythmie récente, le patient sera traité en premier lieu par des médicaments :  $\beta$  bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants et digoxine peuvent être envisagés.

Si malgré le traitement anti arythmique, le patient reste en fibrillation atriale, la restauration du rythme sinusal sera faite à l'aide d'une cardioversion pharmacologique (anti arythmique) ou électrique. Cette cardioversion sera réalisée ou non en fonction de la tolérance de la FA et de la tendance probable à la récurrence après le choc, qui elle-même dépend de l'ancienneté du trouble rythmique et de la cardiopathie causale.

## 2. Traitement antithrombotique

### a. Evaluation du risque thrombotique

Outre le traitement anti arythmique, la prise en charge du patient passe également par un traitement anticoagulant. Ce traitement sera proposé en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, qui évalue le risque embolique, comme décrit précédemment (14,15).

- Score de CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc à **0** : pas de traitement anti thrombotique. Il s'agit en général de patients (homme ou femme) de moins de 65 ans avec une FA idiopathique et sans facteur de risque.
- Score de CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc à **1** : un traitement anticoagulant oral par AVK ou NACO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique (score HAS-BLED) et les préférences du patient.
- Score de CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  **2** : anticoagulation par AVK ou NACO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) sauf contre-indication.

Le score HAS BLED permettant de mesurer le risque hémorragique chez ces patients est calculé à partir des facteurs de risques cliniques de saignement. Ce score peut être de 9 au maximum.

**Tableau 3: score de HAS-BLED**

<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>Nombre de points</b>
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chaque dysfonction
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age $\geq$ à 65 ans	1
Alcool ou traitement par antiplaquettaire / AINS	1 ou 2

L'hypertension artérielle (HTA) est définie pour une pression systémique supérieure à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou une transplantation rénale ou créatinine plasmatique  $\geq$  à 200 $\mu$ 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).

Le risque hémorragique est déduit de la manière suivante :

- Score 0 : risque hémorragique à 1,9
- Score 1 : risque hémorragique à 2,5
- Score 2 : risque hémorragique à 5,3
- Score 3 : risque hémorragique à 8,4
- Score 4 : risque hémorragique à 10,4
- Score  $\geq$  à 5 : risque hémorragique à 12,3

Un score supérieur à 3 indique un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti thrombotique.

## **b. Recommandations pour le traitement de la FA**

Les dernières recommandations européennes d'Août 2012 (16,17), privilégient les NACO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) aux AVK, sur l'argumentation d'une efficacité au moins identique, voire supérieure, et une diminution du nombre d'hémorragies intracrâniennes.

En France, la HAS (Haute Autorité de Santé) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ont rappelé en Juillet 2014 que les AVK demeurent le traitement de référence dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA, tandis que les NACO sont une alternative.

Cette décision a reposé sur les points suivants :

- On ne dispose pour le moment d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation induit par les NACO.
- En raison de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.
- Il n'existe actuellement pas d'antidote pour ces molécules en cas de surdosage.

La HAS et l'ANSM soulignent également qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre traitement anticoagulant oral. Les NACO représentent une alternative, et sont eux aussi susceptibles d'induire des hémorragies graves.

La prescription des NACO sera donc envisagée :

- Chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte.
- Ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

## **Section 2 : La Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV)**

### **A- Définition et incidence**

La maladie thromboembolique veineuse regroupe la notion de Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et son risque vital immédiat l'Embolie Pulmonaire (EP) (18).

Cette pathologie est donc une urgence diagnostique et thérapeutique car elle peut mettre en jeu le pronostic vital en cas d'EP.

Les estimations concernant l'incidence de la MTEV sont très imprécises, faute d'éléments diagnostiques fiables puisque même le diagnostic post-mortem est soumis à discussion. On estime à 600 000 par an le nombre de cas de MTEV aux Etats-Unis, dont 30% entraîne un décès, et 250 000 TVP. En France l'incidence annuelle de la MTEV est de l'ordre de 50 à 100 000 cas responsables de 5 à 10 000 décès. On constate une augmentation régulière de l'incidence de la MTEV notamment en milieu hospitalier. Cette augmentation est liée à la proportion de plus en plus importante de sujets âgés dans les services de Médecine. La MTEV est une pathologie d'accompagnement c'est-à-dire qu'elle vient le plus souvent compliquer l'évolution d'une autre pathologie ou un geste chirurgical. De ce fait, il s'agit très fréquemment d'une pathologie acquise en milieu hospitalier. La mortalité d'une MTEV non traitée est de l'ordre de 30% des cas.

### **B- Physiopathologie et facteurs de risque**

#### **1. Physiopathologie**

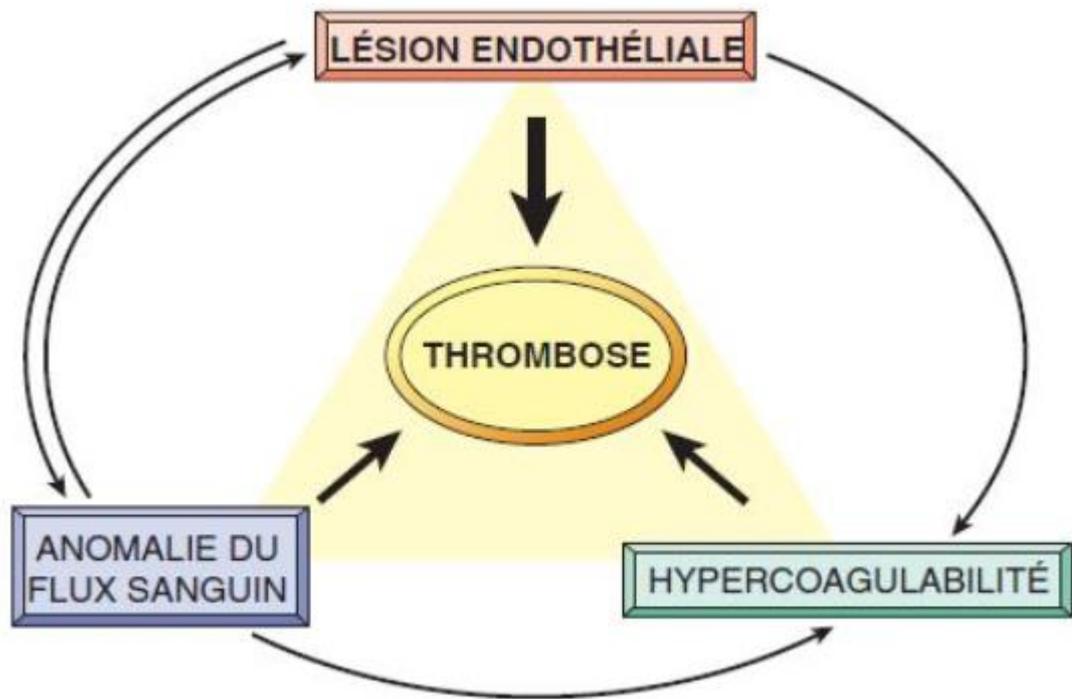
La thrombose veineuse profonde est induite par 3 facteurs principaux, décrits dans la triade de Virchow (19) :

- L'altération de la paroi veineuse : qui reste un facteur mineur sauf dans certaines situations (cathéter veineux central, foyers septiques loco régionaux).
- La stase veineuse liée à l'alitement ou à l'immobilisation prolongée, à l'insuffisance veineuse chronique, aux compressions extrinsèques (adénopathies, cancers digestifs ou pelviens). Elle entraîne une hyperviscosité sanguine, l'accumulation locale ou

régionale de facteurs procoagulants et de plaquettes et limite l'élimination de facteurs activés.

- L'hypercoagulabilité : favorisée par les traumatismes, l'accouchement, la chirurgie, les déficits acquis ou congénitaux en certains facteurs protecteurs.

**Figure 5: Triade de Virchow**



Sous l'influence d'un ou plusieurs de ces facteurs, le thrombus se forme dans les veines drainées par les systèmes caves. Le thrombus prend généralement naissance au niveau des veines du mollet, restant asymptomatique pendant plusieurs jours. Il y a ensuite un risque d'extension en amont et surtout en aval avec un thrombus non adhérent à la paroi comportant un risque important d'embolie pulmonaire. Secondairement, le thrombus va adhérer à la paroi et obstruer complètement la lumière vasculaire entraînant un syndrome obstructif responsable des phénomènes douloureux et de l'œdème.

Lors d'une EP, le thrombus ou une partie du thrombus se détache de son site de formation et migre vers la circulation pulmonaire. Il en résulte un arrêt du débit sanguin dans les poumons ce qui peut être fatal.

## 2. Facteurs de risques

Ils découlent de la triade de Virchow. Les facteurs de risques de la METV peuvent être transitoires (situations à risque) ou permanent (lié au sujet) (20).

**Tableau 4: facteurs de risque de MTEV selon la triade de Virchow**

<b>Facteurs de risque transitoires</b>	<b>Facteurs de risque permanent</b>
Chirurgical (orthopédique /abdominale lourde/ neurochirurgie)	Age
Traumatologique (fractures / entorses)	Antécédents personnels de MTEV
Obstétrique (grossesse, accouchement, avortement)	Thrombophilies constitutionnelles (déficit en protéine C ou S, mutation de Leiden)
Immobilisation (alitement, paralysie, voyage)	Thrombophilies acquises (syndrome néphrotique)
	Cancers
	Maladie inflammatoires chroniques
	Maladie cardiovasculaire et respiratoire (IM et IC, AVC)
	Médicaments (oestroprogestatifs, THS)
	obésité

### C- Symptômes

Les signes cliniques associés aux thromboses veineuses profondes sont l'œdème, la tension douloureuse du mollet, la rougeur et l'augmentation de la température cutanée. Des signes généraux sont parfois présents (fièvre, tachycardie, angoisse). Ces signes ont d'autant plus de valeur s'ils sont apparus de manière brutale et unilatérale.

Les signes cliniques de l'embolie pulmonaire sont les suivants (21):

- Dyspnée
- Douleur thoracique de type pleurale
- Toux avec expectoration de sang
- Tachycardie

## **D- Diagnostic**

Le diagnostic de TVP repose sur l'évaluation clinique et sur une démarche paraclinique validée (D-Dimères, écho doppler) (22).

- Le diagnostic clinique est difficile puisque les signes cliniques sont peu spécifiques. Mais l'interrogatoire et l'examen clinique gardent cependant une valeur d'orientation et permettent de poser le diagnostic avec les explorations complémentaires.

Les explorations complémentaires associent en générale le dosage des D-Dimères (DD) et l'échographie doppler veineuse.

- Le dosage des D-Dimères : les D-Dimères sont les produits de dégradation de la fibrine produite lors de l'activation de la coagulation. Ainsi, lors d'une thrombose, on observe une augmentation du taux des D-Dimères plasmatiques. Son intérêt repose sur sa valeur prédictive en cas de faible probabilité clinique, permettant d'exclure une TVP.
- Echographie doppler veineuse : cet examen est considéré comme l'examen de 1<sup>ère</sup> intention pour confirmer le diagnostic de TVP, avec une sensibilité et une spécificité de 95-98%.

## **E- Traitement**

Les patients atteints de TVP sont exposés à un risque d'embolie pulmonaire à court terme, mettant en jeu leur pronostic vital. A plus long terme, ils s'exposent à un risque de syndrome post thrombotique (douleurs des membres inférieurs, varices, œdèmes et parfois ulcères cutanés).

Le traitement consiste à la mise en route d'un traitement anti coagulant et le port d'une contention élastique (23).

Les traitements anticoagulants suivants peuvent être utilisés :

- Les héparines non fractionnés (HNF)

- Les héparines de bas poids moléculaires (HPBM)
- Le fondaparinux
- Les antivitamines K (AVK)
- Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®)

# **Seconde partie : Typologie des anticoagulants et état des lieux de l'utilisation des nouveaux anticoagulants en France**

## **Chapitre I. Typologie**

### **Section 1 : Les anticoagulants injectables**

#### **A- Les héparines**

##### **1- Les héparines non fractionnées (HNF)**

Les héparines non fractionnées (24,25) sont des anticoagulants agissant par voie parentérale. Elles combinent à la fois une activité anti-IIa et anti-Xa équivalentes.

L'héparine sodique (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) s'administre par voie intra veineuse. L'héparine calcique (Calciparine®) s'administre par voie sous cutanée.

Il existe 2 schémas d'administration des HNF :

- Soit en traitement curatif :
  - De la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë
  - De l'oblitération artérielle par embolie
  - Des infarctus du myocarde et angor instable
  - Des embolies artérielles extra cérébrales
  
- Soit en traitement préventif :
  - Des accidents thromboemboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical (y compris la chirurgie vasculaire artérielle)
  - Pour l'anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle et dépuration extrarénale pour l'héparine sodique

## **2- Les héparines de bas poids moléculaires (HPBM)**

Les HPBM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa (24,26). Elles s'administrent par voie sous cutanée. Cinq spécialités sont actuellement disponibles : Fraxiparine®, Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox® et Innohep®.

Les HPBM sont principalement indiquées dans 2 cas :

- Le traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë, et dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse.
- Le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.

### **B- Le fondaparinux**

Le fondaparinux (26) est commercialisé sous le nom d'Arixtra® depuis 2002. C'est un pentasaccharide synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine. C'est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, n'inhibant pas la thrombine contrairement à l'héparine.

Il s'administre sous forme injectable par voie sous cutanée.

Le fondaparinux possède des indications proches de celles de l'héparine, notamment :

- La prévention des Evènements Thrombo-Emboliques Veineux (ETEVE) en chirurgie majeure du membre inférieur de l'adulte (prothèse totale de hanche ou chirurgie majeure du genou)
- Le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par stratégie invasive en urgence (< 120min) n'est pas indiquée

- Le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

## **Section 2 : Les anticoagulants oraux**

### **A- Les antivitamines K**

Les médicaments AVK commercialisés en France sont les dérivés coumariniques (Coumadine®, Sintron®, Minisintron®) et les dérivés de l'indanédione (Previscan®) (26).

Ils sont indiqués dans :

- La prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde compliqués
- Le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, ainsi que la prévention de leurs récurrences.

Les AVK sont utilisés depuis plus de 60 ans et ont un rapport bénéfice/risque bien connu et sont indispensables. Cependant, ces molécules sont associées à un risque hémorragique élevé, du fait de leur mode d'action.

En effet, les AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables. Parmi les facteurs associés à ce risque élevé on peut citer le fait qu'en moyenne, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65%, même dans les études randomisées les plus récentes. Donc pendant près de 40% du temps passé sous AVK, le patient est soit trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique, soit pas assez anticoagulé, courant alors un risque thrombotique.

La surveillance biologique et clinique de ces traitements à marge thérapeutique est donc essentielle, d'où l'importance de l'éducation thérapeutique des patients.

## **B- Les nouveaux anticoagulants oraux**

### **1- Le développement des nouveaux anticoagulants oraux**

Comme vu précédemment, les anticoagulants sont donc des médicaments indispensables pour le traitement des maladies thrombo-emboliques.

Les AVK et les héparines sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années (26). En effet, l'héparine non fractionnée a été découverte en 1916, la warfarine en 1941 et les héparines de bas poids moléculaire dans les années 80.

Face à d'évidents besoins en thérapies innovantes, le secteur pharmaceutique a montré un réel intérêt pour le développement de nouveaux médicaments anticoagulants.

Suite à une recherche intensive de plus de 3 décennies, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est disponible depuis 2009. Il s'agit de médicaments inhibant la thrombine (anti IIa) ou le facteur X activé (anti Xa). Ces Anticoagulants Oraux Directs (AOD), communément appelés NACO (Nouveaux Anticoagulants Oraux) sont une alternative aux antivitamines K et/ou aux héparines de bas poids moléculaire.

Ces AOD sont d'utilisation complexe, du fait de l'hétérogénéité de la classe en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques. Ils peuvent donc être à l'origine d'une utilisation inappropriée.

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations concernant :

- La mesure de l'activité anticoagulante des AOD dans certaines situations telles que : surdosage, surexposition, chirurgie urgente à risque hémorragique élevé.
- La prise en charge des saignements graves survenant chez les patients sous AOD, en l'absence d'antidote spécifique ou de protocole validé permettant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant.

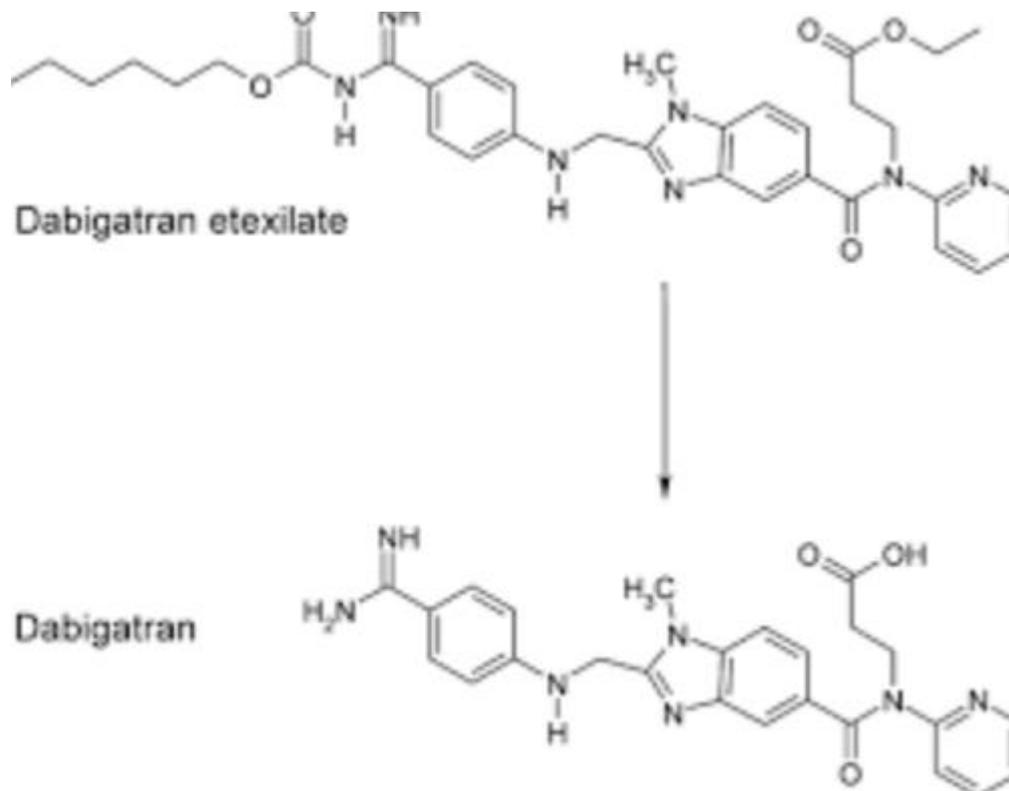
Actuellement, 3 anticoagulants oraux directs sont disponibles et commercialisés en France, le Pradaxa®, le Xarelto®, et Eliquis®.

## 2- Pradaxa® (dabigatran étexilate)

### a. Structure et mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate, commercialisé sous le nom de Pradaxa® par le laboratoire Boehringer Ingelheim est une prodrogue inactive, hydrolysée principalement sous l'action des estérases plasmatiques en dabigatran qui correspond à la forme active (27).

Figure 6: structure chimique du dabigatran et de sa prodrogue



Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le foie et le plasma. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique.

La thrombine 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.

## **b. Indications et posologies**

Le Pradaxa® est commercialisé sous forme de gélules en 3 dosages différents : 75 mg, 110 mg et 150 mg. (28)

Les 3 indications thérapeutiques de Pradaxa® sont les suivantes :

- **Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de la hanche ou de genou.**
  - En cas de prothèse totale de genou : la dose recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la dose recommandée, pour une durée totale de traitement de 10 jours.
  - En cas de prothèse totale de hanche : la dose recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la dose recommandée, pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours

Pour les populations suivantes, la dose recommandée de Pradaxa® est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise :

- Patients présentant un insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min)

- Patients traités de manière concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine
- Patients âgés de 75 ans ou plus

Pour l'une ou l'autre chirurgie, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ; diabète ; hypertension artérielle.**

- la dose quotidienne recommandée est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours

- **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte**

- la dose quotidienne recommandée est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

Concernant les 2 dernières indications, des adaptations posologiques sont nécessaires.

Pour les patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa® est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus
- patients traités de façon concomitante par du vérapamil

Pour les patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa® est de 300 mg ou 220 mg, après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

- patients âgés de 75 à 80 ans
- patients présentant une insuffisance rénale modérée
- patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien
- autres patients présentant un risque augmenté de saignement.

### **c. Contre-indications**

Les contre-indications du Pradaxa® sont les suivantes (28) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30mL/min)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugées à risque significatif de saignement majeur
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant sauf dans les cas particuliers de relais de traitement
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone
- Patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque

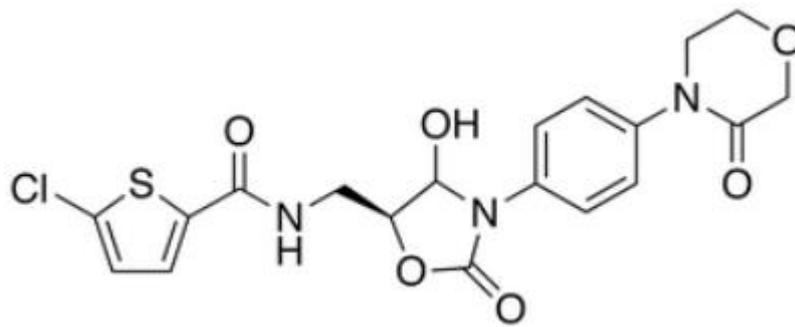
## **3- Xarelto® (rivaroxaban)**

### **a. Structure et mécanisme d'action**

Le rivaroxaban, commercialisé sous le nom de Xarelto® par le laboratoire Bayer, est un inhibiteur du facteur Xa de la cascade de coagulation.

Son nom est le 5-chloro-N-([(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)thiophene-2-carboxamide et sa masse moléculaire est de 345,89 Daltons.

**Figure 7: structure chimique du rivaroxaban**



Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa (29), doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

### **b. Indications et posologies**

Le rivaroxaban possède 4 indications thérapeutiques (29), dont 3 identiques au dabigatran :

- **Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse de la hanche ou de genou.**

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne au cours ou en dehors des repas. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

La durée de traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique :

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto®, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ; diabète ; hypertension artérielle.**

La dose recommandée, qui est aussi la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en terme de prévention des AVC et des embolies systémiques l'emporte sur le risque de saignement.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto®, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

- **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte**

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de 2 prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite de traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

La durée du traitement sera définie au cas par cas après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au minimum 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risques transitoires (chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues seront envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto® pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21) le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin

d'assurer une dose de 30 mg par jour. Dans ce cas il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

Par ailleurs Xarelto® est également indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

### **c. Contre-indications**

Les contre-indications du Xarelto® sont les suivantes (29):

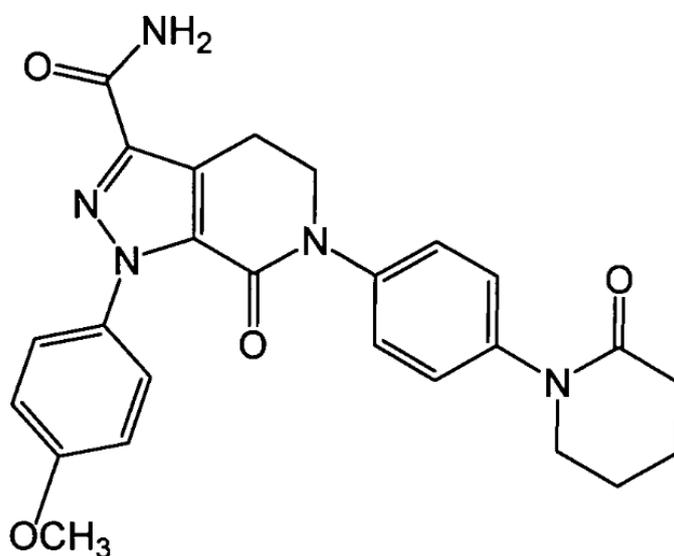
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel
- Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
- Grossesse et allaitement

## 4- Eliquis® (apixaban)

### a. Structure et mécanisme d'action

L'apixaban, commercialisé sous le nom d'Eliquis® par les laboratoires Bristol-Myers Squibb et Pfizer est un inhibiteur oral, puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa (30). Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique.

Figure 8: structure chimique de l'apixaban



L'apixaban 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, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus.

## **b. Indications et posologies**

Eliquis® possède 3 indications thérapeutiques (30), identiques à celles de Xarelto® et Pradaxa®

- **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.**

La dose recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, la durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA  $\geq$  II).**

La dose recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg

La dose recommandée d'Eliquis est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq 80$  ans, poids corporel  $\leq 60$  kg, ou créatinine sérique  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L).

Le traitement doit être poursuivi à long terme.

- **Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte**

La dose recommandée d'Eliquis pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).

La dose recommandée d'Eliquis pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5: Schéma posologique d'Eliquis® dans le traitement et la prévention des TVP/EP**

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	suivis de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis® immédiatement et poursuivre son traitement avec 2 prises par jour, comme avant.

### **c. Contre-indications**

Elles sont les suivantes (30) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (
- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

## **5- Effets indésirables et précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux**

### **a. Effets indésirables des nouveaux anticoagulants oraux**

#### **i. Le risque hémorragique**

Le risque majeur des anticoagulants reste bien sûr le risque hémorragique. Il convient donc de respecter scrupuleusement les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement), les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, afin de minimiser ce risque hémorragique.

Celui-ci est particulièrement élevé chez les patients âgés, en cas de pathologies associées, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, faible poids corporel et en cas d'interventions associées à un risque hémorragique élevé (24).

Il est donc important de prendre en compte les facteurs de risque pouvant majorer le risque hémorragique, avant l'instauration du traitement et lors du suivi.

Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, des saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques (28, 29, 30). Des hémorragies majeures ou sévères peuvent survenir, menacer le pronostic vital, voire même conduire à une issue fatale.

Au cours des différents essais randomisés, les incidences des événements hémorragiques ont été comparables pour les 3 AOD et la warfarine. Cependant il a été observé que les AOD présentaient des taux d'hémorragies intra crânienne plus faibles que la warfarine, et des taux d'hémorragies gastro intestinales plus élevés que ce même comparateur.

**Tableau 6 : incidence des événements hémorragiques observés au cours des essais cliniques (indication FANV)**

Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (vs warfarine)			
	ELIQUIS	XARELTO	PRADAXA
Dose recommandée	10 mg/jour	20 mg/jour	300 mg/jour
Tous événements hémorragiques confondus	25,2 % vs 32,7 %	35,5 % vs 33,8 %	16,53 % vs 18,24 %
Hémorragies majeures	3,6 % vs 5,1 %	5,43 % vs 5,36 %	3,32 % vs 3,57 %
Hémorragies fatales	0,11 % vs 0,41 %	0,36 % vs 0,75 %	5,9 % vs 8,3 %

**Tableau 7 : incidence des événements hémorragique observés au cours des essais cliniques (indication chirurgicale)**

Prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou (vs enoxaparine)			
	ELIQUIS	XARELTO	PRADAXA
Dose recommandée	5 mg/jour	10 mg/jour	220 mg/jour
Tous événements hémorragiques confondus	11,7% vs 12,6 (PTH) 6,9% vs 8,4% (PTG)	1,8 % vs 1,47 % (données poolées hanche et genou)	12,3% vs 11,4% (PTH) 17,1% vs 19,7% (PTG)
Hémorragies majeures	0,8% vs 0,7% (PTH) 0,-% vs 0,9% (PTG)	0,3% vs 0,1% (PTH) 0,6% vs 0,5% (PTG)	2,0% vs 1,6% (PTH) 1,5% vs 1,3% (PTG)

## ii. Le risque non hémorragique

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence au cours des essais cliniques :

- Des effets gastro intestinaux avec des nausées et des diarrhées et des douleurs abdominales. Des cas d'ulcère de l'œsophage dus à une mauvaise utilisation du médicament ont été observés avec le Pradaxa® (administration avec une trop faible quantité d'eau, ouverture des gélules).
- Des thrombopénies
- Des effets hépatiques avec augmentation des transaminases

- Un sur-risque d'infarctus du myocarde a été rapporté avec le Pradaxa (risque relatif de 1,35 par rapport à la warfarine)
- Des éruptions cutanées, urticaire et prurit

## b. Les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux

### i. Interactions médicamenteuses

Du fait d'un profil pharmacologique spécifique, les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont propres à chaque médicament (28,29,30,31)

Aussi, une bonne connaissance des interactions médicamenteuses de chaque AOD permet de favoriser le bon usage de ces médicaments.

**Tableau 8: interactions médicamenteuses des nouveaux anticoagulants oraux**

	ELIQUIS® (apixaban)	XARELTO® (rivaroxaban)	PRADAXA® (dabigatran)
Anticoagulants	Contre indiqué sauf en cas de relais par un AVK	Déconseillé et co administration autorisée en cas de relais par AVK	Contre indiqué sauf en cas de relais par un AVK
AINS/Anti agrégants plaquettaires	Déconseillé par augmentation théorique de la réponse pharmacodynamique		Déconseillé par augmentation du risque de saignements majeurs
Inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp (antifongiques azolés, inhibiteur de la protéase du VIH)	Association contre indiquée		
Autres inhibiteurs du CYP3A4 et/ou P-gp	Augmentation modérée des concentrations plasmatiques	Associations contre indiquée par risque de doublement de la concentration du dabigatran et majoration du risque de saignement	
Inducteurs puissant du CYP450 et de la P-gp (rifampicine, millepertuis)	A utiliser avec précaution	Association déconseillée	

## **ii. Surveillance du traitement**

Une surveillance clinique appropriée est recommandée durant toute la durée du traitement, en recherchant d'éventuels signes de saignements extériorisés ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (hypotension, chute brutale du taux d'hémoglobine, céphalée persistante au traitement).

Les fonctions rénale et hépatique doivent être systématiquement évaluées avant la mise en route du traitement, et la fonction hépatique sera réévaluée régulièrement.

L'utilisation du dabigatran, de l'apixaban et du rivaroxaban ne nécessite pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine mais ne doit pas dispenser d'un contrôle régulier du patient. Cependant, en cas de surdosage, d'hémorragie sévère ou d'intervention chirurgicale d'urgence, la mesure de l'anticoagulation peut être utile.

Notons également qu'à ce jour il n'existe pas de recommandations précises et validées concernant la surveillance biologique des AOD, la prise en charge des saignements graves et des interventions chirurgicales d'urgence. Différents groupes d'experts et des sociétés savantes apportent des réflexions et des propositions complémentaires dans ces domaines.

## **iii. Antidote**

Concernant le Pradaxa®, le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim a déposé en 2015 auprès de l'EMA, de la FDA et des autorités de santé canadiennes, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'idarucizumab, agent de réversion spécifique du dabigatran. Cette demande est basée sur des résultats d'essais cliniques réalisés sur des volontaires sains, incluant des sujets âgés et des sujets insuffisants rénaux (32).

Dans les études de phase 1, l'idarucizumab a montré un effet de réversion immédiat, complet et persistant de l'anticoagulation induite par le dabigatran et aucun effet pro-thrombotique n'a été constaté.

Une étude internationale de phase 3 est actuellement en cours (étude RE-VERSE ADTM), dans laquelle l'idarucizumab est évalué chez les patients traités avec Pradaxa®, nécessitant

une intervention chirurgicale en urgence ou ayant une hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital. En France, cette étude est déployée dans 29 centres hospitaliers.

Concernant Eliquis® et Xarelto®, l'antidote andexanet alfa (Portola Pharmaceuticals Inc, US) est une molécule modifiée recombinant le facteur Xa administrée par voie intraveineuse.

Une première étude de phase 3 (étude ANNEXA-A) a évalué l'efficacité de l'andexanet alfa chez des patients ayant reçu Eliquis®, dont les résultats ont été présentés lors du congrès de l'American Heart Association à Chicago en novembre 2014 (33).

Une seconde étude de phase 3 (étude ANNEXA-R) évalue l'efficacité de l'andexanet alfa chez des patients ayant reçu Xarelto®. Les résultats de la première partie de l'étude présentés en janvier 2015 sont positifs. La seconde partie de l'étude, qui est en cours, doit évaluer chez une quarantaine de volontaires sains, l'administration d'un bolus suivi d'une perfusion continue de 2 heures d'andexanet alfa, par rapport à un placebo.

Ces 2 études ANNEXA-A et ANNEXA-R seront incluses dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché selon une procédure accélérée. Une étude phase IV chez des patients cette fois, évaluant leur évolution clinique, est également programmée, elle sera incluse dans ce dossier.

### **Section 3 : Evolution des ventes en France des anticoagulants oraux**

Comme vu précédemment, les médicaments anticoagulants oraux comprennent les médicaments antivitamine K (AVK) et les nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

Ces médicaments sont indispensables pour le traitement et la prévention des évènements thromboemboliques, et représentent un enjeu de santé publique majeur du fait des pathologies qu'ils traitent et de leurs conséquences potentielles sur le plan médical, social et économique. On estime que 4% de la population française reçoit chaque année des anticoagulants.

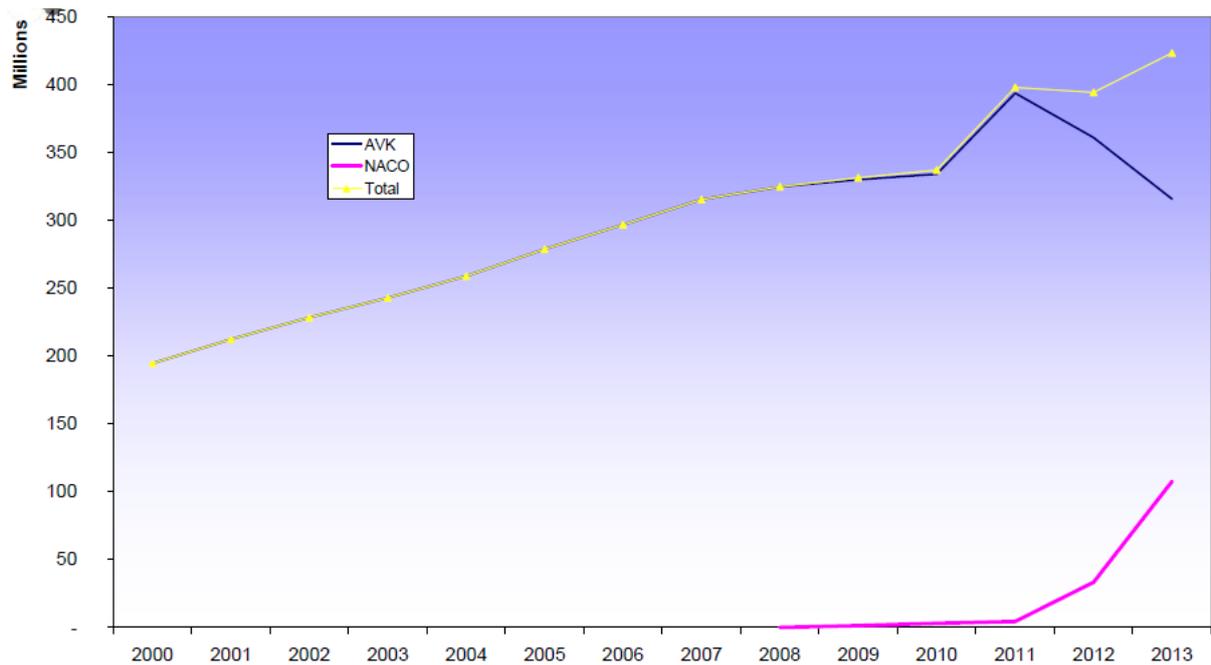
Dans le domaine de l'anticoagulation, les AVK sont prescrits en masse depuis plus de 50 ans. Les NACO sont arrivés sur le marché français à partir de 2008 avec Pradaxa®, Xarelto® et Eliquis®.

Les indications des NACO, limitées en premier lieu à la prévention du risque de maladie thromboembolique veineuse après une chirurgie orthopédique, ont été élargies en 2012 à la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Cette extension d'indication a donc entraîné une large augmentation de la population cible.

Même si les traitements anticoagulants oraux par AVK restent majoritaires (plus d'un million de patients traités par AVK contre 265 000 pour les NACO au 1<sup>er</sup> trimestre 2013), on constate un large recours à ces nouveaux médicaments en initiation de traitement. En effet, en moins d'un an, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'est vue prescrire un NACO (34).

On peut constater avec le graphique ci-dessous l'évolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. La vente des médicaments d'intérêt est mesurée en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ), c'est-à-dire en fonction de la posologie standard fixée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

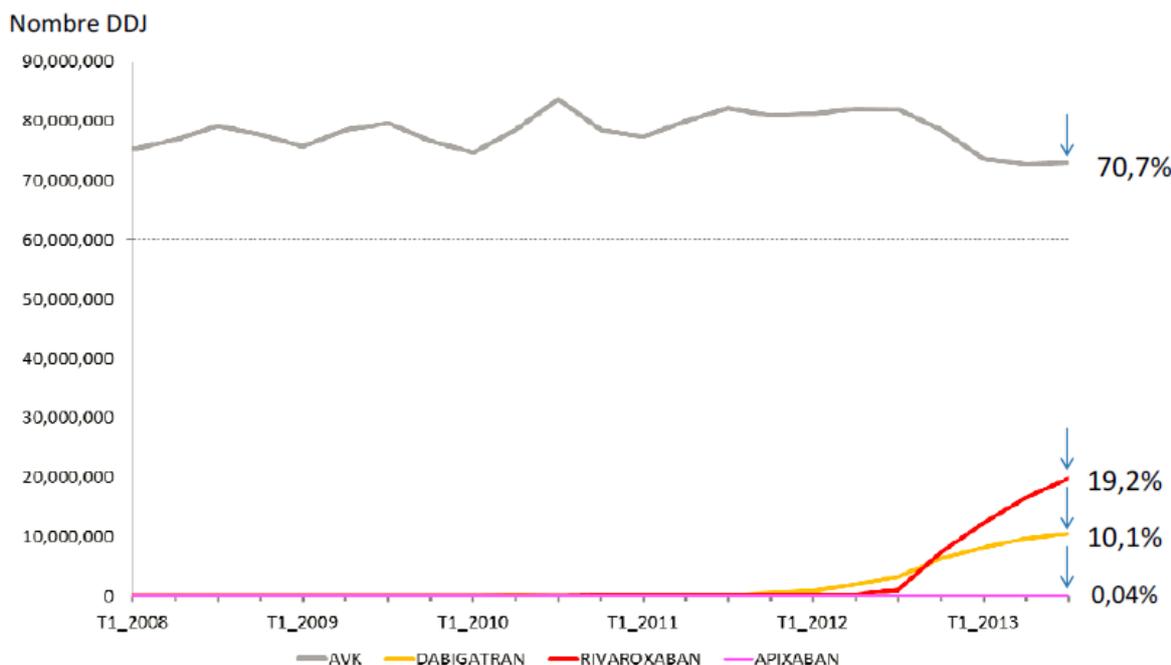
**Figure 8 : Evolution de la consommation des NACO et de AVK en nombre de DDJ, données ANSM**



On constate donc que la vente des AVK a doublé entre 2000 et 2011. La vente des NACO a progressé très nettement dès leur introduction sur le marché français en 2009.

Au 2ème trimestre 2012, la vente de Pradaxa® (dabigatran) et de Xarelto® (rivaroxaban) représente 2,8% des ventes totales des anticoagulants oraux. Cette vente augmente même jusqu'à 29,3% au 3ème trimestre 2013, comme nous pouvons le constater sur le graphique ci-dessous.

**Figure 10 : Evolution trimestrielle des ventes d'AVK, du dabigatran, du rivaroxaban et d'apixaban (janvier 2008-septembre 2013), données Celtipharm**



Cette évolution des ventes des NACO s'est accompagnée d'une baisse de la consommation d'AVK. En effet, au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013, les AVK représentent 70,7% des ventes.

Du fait des pathologies traitées, la vente des AVK et des NACO augmente avec l'âge des patients. Cette augmentation peut être notamment expliquée par le fait que la fibrillation auriculaire, l'une des indications majeures des NACO, est fortement liée à l'âge. Ainsi, 37,5% des patients sous AVK ont plus de 80 ans, et 32,6% des patients sous NACO sont âgés de 80 ans ou plus.

## **Chapitre II. Pharmacoépidémiologie et sécurisation de l'emploi des nouveaux anticoagulants oraux**

Afin d'accompagner la mise sur le marché de ces nouvelles molécules, les autorités de santé ont engagé une série d'actions, et notamment deux études menées conjointement par la CNAMTS et l'ANSM, afin d'évaluer en « vie réelle » le rapport bénéfice risque des NACO.

Les résultats de ces 2 études ont été présentés en juin 2014

### **Section 1. Pharmacoépidémiologie**

#### **A-Etude Nouveau AntiCOagulants et Risques Associés-Swith (Etude NACORA-Swith)**

L'objectif principal de cette étude menée par l'ANSM était de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non valvulaire ou une thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire, le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK versus NACO) et ceux qui restent sous AVK, dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments (35).

Cette étude a porté sur une population de 24 820 patients suivis pendant quatre mois.

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et embolie systémique, d'infarctus du myocarde et d'évènement composites était également étudié.

Les objectifs secondaires sont les suivants, entre les individus qui « switchent » et ceux qui restent sous AVK :

- Comparer le risque d'AVC ischémique/embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire
- Comparer le risque d'infarctus de myocarde chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ou une thrombose veineuse profonde

Cette étude a montré qu'à 4 mois de suivi, il n'y a pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un traitement par NACO en comparaison de celles qui restent sous AVK. Les résultats ne

montrent pas non plus d'augmentation du risque d'AVC ischémique, embolie systémique ou d'infarctus du myocarde.

Cependant, il est impératif de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation des NACO. Les résultats étant basé sur une période courte d'évaluation, il se peut qu'ils ne reflètent pas ce qu'il s'est passé au début de la commercialisation des NACO. Il est possible par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des NACO changent au cours du temps.

Il est donc important de poursuivre la surveillance des risques liés à l'utilisation des NACO, d'observer l'évolution des comportements de prescription et d'utilisation des NACO au cours du temps. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre du plan d'actions de l'ANSM, en collaboration avec la CNAMTS, la HAS et sous la coordination du ministère chargé de la santé.

### **B-Etude en vie réelle du bénéfice risque à court terme des NACO chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des AVK (Etude NACORA-BR)**

L'objectif principal de cette étude observationnelle menée par la CNAM TS était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs de NACO et les nouveaux utilisateurs d'AVK, tous deux naïfs d'anticoagulant oral, dans les 90 premiers jours de traitement, et quelle que soit l'indication visée, dans le contexte de montée en charge de ces nouveaux médicaments en France (36).

Etant donnée la période observée (dernier trimestre 2012), l'apixaban (Eliquis®), le 3ème AOD ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication FA, n'a pas été inclus dans cette étude. Seuls le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) étaient concernés par le champ de cette étude

Les objectifs secondaires étaient les suivants, sur la même période d'étude :

- l'évaluation de l'efficacité des NACO versus AVK en comparant le risque d'événements artériels thrombotiques( accident vasculaire cérébral ischémique ou

embolies systémique) chez les patients traités dans le cadre de l'indication fibrillation atriale (FA).

- de comparer le risque d'infarctus du myocarde à court terme chez les patients débutant un traitement par NACO versus ceux débutant un traitement par AVK, chez les patients traités dans le cadre d'une FA.
- De comparer la mortalité toutes causes à 30 jours après hémorragie chez les patients débutant un traitement par NACO versus AVK et ayant été hospitalisés pour hémorragie majeure.

Notons que cette étude se devait surtout d'apporter une réponse française à la question de l'existence ou non d'un sur risque hémorragique sous NACO versus AVK à la suite du rapport de l'agence du médicament américaine FDA en juillet 2011 et actualisé en juillet 2012, signalant de nombreuses notifications d'hémorragie majeures sous dabigatran (Pradaxa®).

Les résultats de cette étude de cohorte sont les suivants :

- Il y a une prescription préférentielle des dosages de NACO, faibles ou forts, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base. En effet, les patients débutant un traitement par faible dosage de NACO (dabigatran 75/100mg et rivaroxaban 10/15mg) étant plus âgés et globalement plus à risque hémorragique ou à risque thrombotique artériel, que ceux débutant un AVK ou des forts dosages ( dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg)
- On ne retrouve pas d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, embolies systémiques ou infarctus du myocarde), dans l'indication fibrillation atriale, chez les patients débutant un traitement par NACO, dabigatran ou rivaroxaban, comparativement aux patients débutant un traitement par AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Les résultats de cette étude observationnelles à partir des données médico administratives françaises (SNIIRAM-PMSI) sont donc rassurants quant au bénéfice/risque des NACO à court terme et ne montrent pas d'excès de risque hémorragique ou thrombotiques artériel chez

les patients débutant un traitement par NACO versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Par ailleurs, l'étude ne montre pas non plus, entre les différents groupes de patients, d'augmentation à quatre mois du risque d'AVC ischémique/embolie systémique ou d'infarctus du myocarde.

En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant d'un usage à long terme. Des études avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est nécessaire pour préciser la balance bénéfice risque des NACO en « vie réelle »

## **Section 2. Les actions mises en place par les autorités de santé pour sécuriser l'emploi des nouveaux anticoagulants oraux**

### **A-Surveillance renforcée et plan de gestion des risques**

L'ensemble des médicaments anticoagulants font donc l'objet d'une surveillance, particulièrement rapprochée en ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux, du fait de leur utilisation dans de larges populations.

Par ailleurs, toutes les publicités destinées aux professionnels de santé relatives aux anticoagulants font l'objet d'une évaluation particulièrement étroite, dans le cadre du contrôle a priori assuré par l'ANSM. Une attention particulière est portée aux NACO, avec plus de 20% de refus de visa de publicité depuis 2012.

#### **1- Les NACO : des médicaments sous surveillance renforcée**

Etant donné le caractère nouveau de ces molécules, les autorités de santé renforcent la surveillance autour de ces 3 médicaments.

D'ailleurs, les nouveaux anticoagulants oraux sont inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée.

Depuis le 25 avril 2013, cette liste européenne de médicament sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'Agence Européenne du médicament (EMA). Cette liste s'inscrit dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments (législation en matière de pharmacovigilance), entrées en vigueur en 2012.

Le statut de "médicament sous surveillance renforcée" s'applique automatiquement à un médicament dans les cas suivants :

- il contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union européenne depuis le 1er janvier 2011
- il s'agit d'un médicament biologique (vaccin ou médicament dérivé du sang, par exemple) et qui dispose d'une expérience d'utilisation limitée depuis la commercialisation
- il bénéficie d'une autorisation conditionnelle ou bien d'une autorisation sous des conditions exceptionnelles
- il a été demandé au laboratoire de mener des études complémentaires pour recueillir par exemple des données sur l'utilisation prolongée de ce médicament ou sur un effet indésirable rare observé pendant les essais cliniques

D'autres médicaments peuvent également être placés sous surveillance renforcée, sur décision du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne des médicaments.

Publiée pour la première fois en avril 2013, cette liste est révisée tous les mois par le PRAC. Elle peut être consultée en permanence sur le site Internet de l'EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) et est également publiée par les autorités de santé nationales dans chacun des Etats Membres (l'ANSM pour la France).

Un médicament peut être inscrit sur cette liste lors de l'octroi de son AMM ou à tout moment de son cycle de vie. Il reste sous surveillance pendant 5 ans ou jusqu'à ce que le PRAC décide de le retirer de la liste.

Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché, mais leur inscription sur cette liste signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite, notamment en raison d'un

moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

Les médicaments sous surveillance renforcés sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé (▼), dans la notice d'information des patients et dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

En matière de publicité, une recommandation officielle de l'ANSM impose également que ce triangle noir inversé (▼) apparaisse clairement sur les documents promotionnels à destination des professionnels de santé, assorti de la mention suivante « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité* »

## **2-Plan de Gestion des Risques (PGR) des nouveaux anticoagulants oraux**

Comme vu précédemment, les nouveaux anticoagulants oraux font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance afin d'apprécier au mieux leur profil de sécurité en vie réelle.

En complément de ce suivi, des Plans de Gestion des Risques (PGR) ont été mis en place au niveau européen comprenant :

- Des études d'utilisation, visant à vérifier leur bon usage
- Des études de cohorte non-interventionnelle visant à évaluer la sécurité d'emploi en pratique courante
- Des documents de minimisation du risque informant sur le risque hémorragique et validés par l'ANSM :
  - Une carte de surveillance à remettre au patient
  - Un guide de prescription à destination des professionnels de santé afin de les sensibiliser au risque potentiel de saignement

## **a. PGR Pradaxa®**

### **i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques**

Le PGR européen du dabigatran comprend :

- Un recueil exhaustif d'information pour les cas de saignement et d'hépatotoxicité issus de la notification spontanée ou des essais cliniques en cours.
- Des études post-AMM chez des patients recevant du dabigatran dans le cadre d'une chirurgie orthopédique:
  - Une étude observationnelle afin d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité chez 5 000 patients traités en pratique courante.
  - Une étude observationnelle afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance chez 500 patients ayant une insuffisance rénale modérée.
  - Une étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie afin d'évaluer les paramètres de coagulation chez 100 patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Des études post-AMM chez des patients atteints d'une fibrillation atriale:

- Étude observationnelle afin de décrire les caractéristiques des patients, la sécurité d'emploi et l'efficacité du dabigatran dans les conditions réelles d'utilisation, chez des patients suivis jusqu'à 3 ans.
- Étude d'utilisation afin d'évaluer le bon usage du dabigatran dans cette indication.

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

### **ii. Documents de minimisation du risque**

Des documents d'information validés par l'ANSM sont remis aux professionnels de santé afin de minimiser le risque de saignement au cours du traitement :

- un guide de prescription dans la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale
- un guide de prescription dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée
- une carte de surveillance à remettre aux patients

## **b. PGR Xarelto®**

### **i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques**

Le PGR européen du rivaroxaban comprend principalement :

- Des études de cohorte internationales non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi de XARELTO® en pratique courante:
  - L'étude XAMOS, visant à comparer la sécurité d'emploi de XARELTO® à celle d'autres traitements pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. L'analyse des données des 17 700 patients inclus, dont environ la moitié traitée par XARELTO®.
  - L'étude XALIA dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de sécurité à long terme du rivaroxaban dans le traitement de la TVP aiguë, et tout particulièrement les événements hémorragiques majeurs, les événements thromboemboliques veineux récurrents symptomatiques et la mortalité toutes causes confondues. Le protocole de l'étude inclut 4800 patients, dont 1000 en France.
  - L'étude XANTUS dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de sécurité à long terme du rivaroxaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique hors du système nerveux central chez des patients souffrant d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Le protocole de l'étude inclut 6000 patients, dont 1200 en France.

## **ii. Documents de minimisation du risque**

Comme pour le Pradaxa®, des documents d'informations validés par l'ANSM sont remis aux professionnels de santé afin de minimiser le risque de saignement au cours du traitement par rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'Embolie Pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte :

- un guide de prescription afin de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Xarelto et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.
- une carte de surveillance à remettre aux patients

## **c. PGR Eliquis®**

### **i. Mesures européennes mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques**

Le PGR européen de l'apixaban comprend principalement :

- Les suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques et de l'utilisation du médicament chez les populations à risque (population pédiatriques, femmes enceintes ou allaitantes, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère).
- Des études d'utilisation en Suède et aux Pays bas, visant à décrire le profil d'utilisation d'apixaban sur les 3 premières années de commercialisation du médicament

## **ii. Documents de minimisation du risque**

Des documents d'informations validés par l'ANSM sont remis aux professionnels de santé afin de minimiser le risque de saignement au cours du traitement par apixaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'Embolie Pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte :

- un guide de prescription afin de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Eliquis et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.
- une carte de surveillance à remettre aux patients

## **Section 3. Communication et événements clés dans le suivi des NACO par les autorités de santé**

Outre le système de surveillance mis en place par les autorités de santé pour un suivi renforcé de la pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux, l'ANSM communique de manière régulièrement depuis la mise à disposition de ces médicaments.

En effet, il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation de telles molécules, et la nécessité de les utiliser dans le strict cadre des conditions de leur autorisation de mise sur le marché.

Les communications clés des autorités de santé dans le suivi des NACO sont les suivantes

### **A- Avril 2012 : 1<sup>er</sup> point d'information sur les NACO dans la fibrillation atriale (annexe 1)**

Le 27 avril 2012, l'Afssaps (Agence française de sécurité des produits de santé) a souhaité rappeler les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants

oraux (Pradaxa® et Xarelto®) dans la fibrillation auriculaire. Rappelons qu'en 2012, Eliquis® n'avait pas encore obtenu d'AMM dans cette indication (37).

A l'époque ce communiqué fait suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, et l'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi de ces deux spécialités dans cette nouvelle indication. En effet, bien que ces médicaments constituent une alternative aux AVK dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire, ils présentent néanmoins, un profil de tolérance similaire, principalement en ce qui concerne le risque hémorragique. Dans ce communiqué, l'Afssaps rappelle également que, si ces médicaments ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique, il n'existe pas de test de coagulation spécifique pour apprécier le niveau d'anticoagulation de ces traitements.

#### **B- Juillet 2012 : 1<sup>er</sup> rapport thématique de l'ANSM « les anticoagulants en France : état des lieux et surveillance »**

En Juillet 2012, un premier rapport thématique sur l'état des lieux et la surveillance des anticoagulants en France et en particulier sur les NACO est publié par l'ANSM (38).

Ce premier rapport revient notamment sur l'arsenal thérapeutique disponible à cette époque.

Des données sur la consommation nationale et des données d'exposition aux anticoagulants oraux et injectables y sont également présentées.

Le rapport se concentre également sur les risques liés à l'usage des anticoagulants, la surveillance biologique nécessaire et le suivi d'un traitement par anticoagulant.

Ce rapport a fait l'objet d'une actualisation en Avril 2014

#### **C- Juillet 2013 : Edition de la fiche de Bon Usage des médicaments de la Haute Autorité de Santé (annexe 2)**

Une fiche de bon usage des NACO dans la fibrillation auriculaire non valvulaire est publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS), rappelant la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans le

respect de leurs posologies, de leurs indications thérapeutiques et contre-indications, de leurs mises en garde et précautions d'emploi ainsi que de leurs interactions médicamenteuses.

#### **D- Septembre 2013 : Lettre aux professionnels de santé (annexe 3)**

Une lettre de mise en garde sur les risques hémorragiques liés à l'utilisation des NACO et de rappel de bon usage est transmise aux médecins prescripteurs avec la participation des laboratoires pharmaceutiques concernés et en lien avec les recommandations issues de l'Agence européenne du médicament (EMA).

La cible de diffusion de ce courrier fut la suivante :

- anesthésistes
- cardiologues
- chirurgiens orthopédiques
- chirurgiens cardiothoraciques
- chirurgiens vasculaires
- médecins généralistes
- internistes
- gériatres
- urgentistes
- neurologues
- phlébologues
- angéiologues
- pneumologues hospitaliers
- hématologues
- pharmaciens d'officine et hospitaliers

Toujours dans un souci de sensibilisation des professionnels de santé, ce courrier revient sur le fait que les médicaments Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) sont de nouveaux anticoagulants oraux qui, contrairement aux antagonistes de la vitamine K, ne nécessitent pas de surveillance biologique. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves. Aussi, il est rappelé aux prescripteurs qu'il est essentiel d'utiliser ces

médicaments dans le strict cadre des conditions de l'Autorisation de Mise sur le Marché, en respectant notamment les indications thérapeutiques, les posologies, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses.

#### **E- Janvier 2014 : publication du bulletin des vigilances n°60 (annexe 4)**

En Janvier 2014, L'ANSM publie dans son bulletin des vigilances n°60 une brève consacrée aux risques d'erreurs médicamenteuses liées aux nouveaux anti-coagulants oraux et propose une fiche récapitulatif, en fonction du traitement et de la situation clinique de chaque patient, les différentes posologies.

#### **F-Avril 2014 : actualisation du rapport thématique de l'ANSM « les anticoagulants en France : état des lieux, synthèse et surveillance »**

En Avril 2014, une actualisation du 1<sup>er</sup> rapport de l'ANSM sur les anticoagulants est publié.

#### **G-Décembre 2014 : réévaluation de la classe des NACO sur saisine du Ministère de la Santé**

Fin décembre 2014 la Commission de la Transparence de la HAS a réévalué les trois anticoagulants oraux d'action directe (NACO), en particulier dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les malades ayant une fibrillation atriale non valvulaire. Sur la base des données disponibles, elle a hiérarchisé ces médicaments. La nécessité ou pas de suivre l'anticoagulation ainsi que l'absence d'antidote sur le marché l'ont poussé à positionner ces médicaments en 2<sup>ème</sup> intention après les antivitamines K, qui restent le traitement de référence (39).

Lors de la réévaluation de ces trois NACO (déjà remboursés), la Commission de la Transparence a souhaité préciser la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique de prévention des AVC et embolies systémiques et, en particulier, de leur place respective ainsi que vis-à-vis des AVK. Elle répondait en cela à une saisine de la Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

### **Le service médical rendu par les NACO diffère d'une molécule à l'autre:**

Si lors de l'évaluation initiale de ces médicaments la Commission de la Transparence avait considéré qu'ils rendaient tous un service médical important, les nombreuses données (niveau de preuve des essais pivots, études observationnelles, méta-analyses) désormais disponibles sur chacun d'entre eux ont conduit à leur différenciation :

- le service médical rendu reste important pour Eliquis® et Xarelto®,
- il est modéré pour Pradaxa®,
- l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure par rapport aux AVK, mais il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK pour Pradaxa® et Xarelto®.

Concernant la place de ces médicaments dans la stratégie de prévention des événements vasculaires, la Commission de la Transparence considère qu'ils doivent, dans l'état actuel des connaissances, être prescrits en deuxième intention, compte tenu de l'absence d'antidote (avec néanmoins des produits en cours de développement) et de l'absence de possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation.

Concrètement, les NACO sont à réserver aux situations suivantes :

- les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR (International Normalized Ratio) désiré dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

La HAS rappelle la nécessité d'une prise régulière de ces traitements, en raison de la sensibilité particulière des anticoagulants non vitamine K à l'oubli d'une prise.

La Commission de la Transparence a souhaité réévaluer fin 2015 l'ensemble de ces spécialités et analyser les réponses qui seront apportées aux modalités de surveillance de l'anticoagulation et de contrôle des saignements observés sous traitement.

## **CONCLUSION**

Depuis plus de 50 ans, les anticoagulants représentent une classe thérapeutique très utilisée dans diverses indications, en préventif et en curatif.

En effet, leur prescription n'a cessé d'augmenter ces dernières années, notamment les médicaments antivitamine K, qui ont vu leur consommation doubler en l'espace de 10 ans.

Cependant, ces anticoagulants conventionnels présentent de nombreux inconvénients, notamment leurs effets indésirables ; l'utilisation de la voie injectable pour les héparines ; et la surveillance biologique des AVK nécessaire pour l'adaptation de la posologie.

Les nouveaux anticoagulants oraux récemment développés en France, qui sont au nombre de 3, se divisent en 2 catégories : les inhibiteurs directs de la thrombine (Pradaxa®) et les inhibiteurs du facteur Xa (Eliquis® et Xarelto®)

Le développement de ces molécules s'est déroulé dans un contexte médiatique complexe pour l'industrie pharmaceutique, notamment en raison de l'affaire du Médiateur®. Ainsi, concernant les nouveaux anticoagulants oraux, plusieurs familles ont porté plainte après le décès d'une personne traitée par Pradaxa® suite à une hémorragie.

Dans le cadre de nouvelles mesures mises en œuvre au sein de l'Union européenne, les nouveaux anticoagulants oraux font l'objet d'une surveillance renforcée et d'un plan de gestion des risques, visant à favoriser le bon usage de ces nouvelles molécules et répondre à un double enjeu :

- ✓ Traiter et prévenir de façon efficace les événements thrombo-emboliques
- ✓ Réduire au maximum le risque hémorragique

Outre les procédures classiques de pharmacovigilance, les plans de gestion des risques et les dispositifs de surveillance renforcée constituent une garantie supplémentaire de suivi spécifique des médicaments dans l'intérêt des patients auxquels ils sont administrés.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Physiologie de l'hémostase. Dr Céline DESCONCLOIS ; Pr Agnès VEYRADIER. Consulté sur internet en janvier 2015.
- [2] Physiologie de l'hémostase. Pr J.F SCHVED. Faculté de Médecine Montpellier. Consulté sur internet en janvier 2015.
- [3] Physiologie et exploration de l'hémostase. Pr Annie BEZEAUD et Marie-Claude GUILLIN. UFR de Médecine Paris 7 – Denis Diderot. Consulté sur internet en janvier 2015
- [4] Physiologie de l'hémostase. Dr JP CAMBUS. Module cardiovasculaire PCEM II Rangueil. Consulté sur internet en janvier 2015.
- [5] DAUBERT JC, FAUCHIER L. Fibrillation atriale et risque thromboembolique. Rev Praticien-2012 Oct; 26 (887) : 624-5.
- [6] LLOYD Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update. Circulation 2010; 121 (7): e46-e215.
- [7] Task Force for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur heart J 2010; 31(19): 2369-429.
- [8] RHO RW et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 2005; 48(2): 79-87.
- [9] FUSTER V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: e257-e354.
- [10] Guide affection longue durée fibrillation auriculaire. Haute Autorité de Santé. Consulté sur internet en janvier 2015.
- [11] Fondation des maladies du cœur. La fibrillation auriculaire 2011. <http://www.fmcoeur.com>.
- [12] BREMBILLA-PERROT B. Fibrillation auriculaire. Cardiologie 2011.

[13] FAUVEL JM. Fibrillation auriculaire.2009.<http://www.medecine.ups-tlse.fr> consulté le 10/05/15.

[14] <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASC%20.pdf>

[15]<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-HAS-BLE D%20.pdf>

[16] ESC Committe for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of Atrial Fibrillation. Disponible sur <http://www.escardio.org/>

[17] Fiche BUM HAS. Fibrillation atriale non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non AVK : apixaban (ELIQUIS®), dabigatran ( PRADAXA®) et rivaroxaban ( XARELTO®). Juillet 2013

[22] Circulation – Métabolisme. Item N°08.224 : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. <http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/B-08-224.pdf>

[23]Toledano A. Guide pratique de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Editions Vernazobres-Grego ; 2012

[24] Rapport ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance

[25] <http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/E03.pdf>

[26] Rapport thématique de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance

[27] [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/2010\\_ACADEMIE\\_Pharma\\_\(17-02-2010\).pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/2010_ACADEMIE_Pharma_(17-02-2010).pdf)

[28] Résumé des caractéristiques du produit PRADAXA®

[29] Résumé des caractéristiques du produit XARELTO®

[30] Résumé des caractéristiques du produit ELIQUIS®

[31] <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/ICAR/2013-04.pdf>

[32] <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/Communiqués-de-Presse/Boehringer-Ingelheim-depose-une-demande-d-autorisation-de-mise-sur->

le-marche-pour-l-idarucizumab-l-agent-de-reversion-specifique-au-dabigatran-etexilate-Pradaxa-R

[33] <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/APM-International/Resultats-de-phase-III-positifs-pour-l-antidote-aux-anticoagulants-oraux-directs-andexanet-alfa-avec-le-rivaroxaban>

[34] Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Novembre 2013

[35] Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation. Etude NACORA-Switch. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Juillet 2014

[36] Etude « en vie réelle » du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Caisse Nationale d'Assurance Maladie de Travailleurs Salariés (CNAMTS). Juin 2014

[37] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf)

[38] les anticoagulants en France en 2012 – Rapport thématique – ANSM Juillet 2012

[39] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontré-la-même-efficacité](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontré-la-même-efficacité)

## ANNEXE 1

## Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir

Le dabigatran (PRADAXA), inhibiteur direct de la thrombine, et le rivaroxaban (XARELTO), inhibiteur direct du facteur Xa, sont indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Ils viennent d'obtenir une extension d'indication pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire<sup>1</sup>. Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi s'attachant à ces spécialités.

### Messages clés

Les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, sont une alternative aux anti-vitamine K (AVK), particulièrement en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique. A ce jour, il n'y a pas de surveillance biologique de routine proposée, le contrôle du niveau d'anticoagulation n'est indiqué qu'en cas de risque élevé d'hémorragie ou de thrombose.

#### A savoir :

- Les risques majeurs des nouveaux anticoagulants oraux sont similaires à ceux des AVK, à savoir :
  - risque d'hémorragie en cas de surdosage,
  - risque de thrombose en cas de sous-dosage.
- Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :
  - sujet âgé (> 75 ans),
  - insuffisance rénale,
  - faible poids corporel,
  - certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
  - certaines interactions médicamenteuses.La fréquence de ces facteurs de risque est élevée dans la population des patients présentant une fibrillation auriculaire, donc traités au long cours pour prévenir une complication thromboembolique.
- Aucun test spécifique de coagulation de routine n'est validé à ce jour. Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations à risque.
- L'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser le traitement anticoagulant.
- L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste invasif est mal définie.
- Il n'y a pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé.
- Le nombre de prises quotidiennes diffère selon l'anticoagulant et l'indication.

#### En pratique :

- **Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK.**
- Des accidents hémorragiques graves ayant été rapportés, il convient :
  - d'évaluer le risque hémorragique avant toute décision de prescription : fonction rénale, âge, situation clinique, poids corporel, comorbidités et interactions médicamenteuses, notamment l'interaction vérapamil/ dabigatran ;
  - d'être attentif à la survenue d'événements indésirables, particulièrement dans certaines situations : relais d'un traitement par AVK, association à un agent antiplaquettaire, comorbidités, polymédication ;
  - d'évaluer la fonction rénale au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (sujet âgé, interaction médicamenteuse...).

<sup>1</sup> La Commission de la Transparence a rendu un avis favorable pour le remboursement de PRADAXA dans cette indication le 29 février 2012 et conclut à l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK (ASMR V). La même conclusion a été rendue pour XARELTO dans cette même indication (avis du 14 mars 2012). Un troisième anticoagulant oral, l'apixaban, est en cours d'enregistrement dans cette indication. Au moment de la parution de ce point d'information, des discussions relatives au prix et au taux de remboursement de ces spécialités sont en cours et elles ne peuvent donc être remboursées dans cette nouvelle indication à ce jour.

## La posologie est à adapter au cas par cas

### ⚠ Attention aux risques d'erreur médicamenteuse :

- Les indications diffèrent selon l'anticoagulant et son dosage
- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication

Indication	Dabigatran			Rivaroxaban			
	Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque			2 prises/j	2 prises/j		1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2 cp en 1 prise/j	2 cp en 1 prise/j			1 prise/j		
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë						2 prise/j puis 1 prise/j	1 prise/j

### Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans l'indication fibrillation auriculaire

Dabigatran	Rivaroxaban
<b>Posologie habituelle :</b> → <b>150 mg deux fois par jour</b>	<b>Posologie habituelle :</b> → <b>20 mg en une seule prise par jour</b>
<b>Situations à risque :</b> ▶ - âge 75-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min) - gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien → <b>150 mg deux fois par jour</b> ou <b>110 mg deux fois par jour</b> en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques ▶ - âge > 80 ans - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil → <b>110 mg deux fois par jour</b>	<b>Situations à risque :</b> ▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min) → <b>15 mg en une seule prise par jour</b>

\*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

## Le risque hémorragique est globalement similaire à celui des AVK

Dans les essais cliniques, la fréquence des saignements est globalement similaire sous dabigatran ou rivaroxaban et sous warfarine (COUMADINE).

Cependant, des études montrent que sous dabigatran ou rivaroxaban :

- le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé que sous warfarine,
- le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé que sous warfarine.

*Il n'y a pas d'étude comparative avec la fluindione (PREVISCAN) ou l'acénocoumarol (SINTROM).*

## Les contre-indications peuvent différer selon le produit

### ▶ Contre-indications communes :

- Saignements, troubles de l'hémostase ou lésion organique susceptible de saigner
- Atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique

### ▶ Contre-indications spécifiques au dabigatran :

- Insuffisance rénale sévère en cas de Clcr < 30 mL/min (alors que le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de Clcr < 15 mL/min)
- Administration concomitante avec un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine ou le tacrolimus
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie

## Il n'y a pas d'interaction avec les aliments mais il existe des interactions médicamenteuses

### ► Interactions médicamenteuses communes :

- Agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- Plante : millepertuis (*Hypericum perforatum* ou St John's Wort)
- Inhibiteurs de protéases : ritonavir, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...)
- Aspirine : quelle que soit l'indication et la dose

### ► Interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran :

- Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil
- Médicaments de la transplantation : ciclosporine, tacrolimus

⚠ Ne pas oublier les médicaments pris en automédication, notamment l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène...

## De nombreuses situations sont susceptibles de majorer le risque hémorragique

- Patient âgé (*le risque hémorragique augmente avec l'âge*)
- Insuffisance rénale<sup>2</sup> (*l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication du dabigatran*)
- Faible poids corporel (< 50 kg)
- Les associations médicamenteuses citées ci-dessus
- Pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier

## Le changement de traitement d'un patient sous AVK est-il justifié ?

### ► Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement par AVK en cas de :

- INR<sup>3</sup> stable sous AVK
- dyspepsie, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent<sup>4</sup>
- insuffisance rénale sévère
- patient coronarien<sup>5</sup>

### ► Un relais par nouvel anticoagulant oral peut être envisagé en cas de :

- difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. Il est à noter que, contrairement aux AVK, l'absence de test biologique de routine avec ces nouveaux anticoagulants ne permet pas de contrôler l'observance au traitement.

## La conduite en cas d'oubli d'une dose dépend du délai écoulé par rapport à l'heure de prise prévue

Le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :

- jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran,
- le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

<sup>2</sup> > 75 ans ou insuffisance rénale : évaluer la fonction rénale au minimum une fois par an.

<sup>3</sup> INR : International Normalized Ratio.

<sup>4</sup> Effets indésirables plus fréquents dans les études cliniques avec dabigatran et rivaroxaban par rapport à l'AVK.

<sup>5</sup> Dans l'étude RE-LY, l'incidence annuelle des infarctus du myocarde est plus élevée avec le dabigatran qu'avec la warfarine (Connolly SJ et al : *The RE-LY steering committee and investigators. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51* – Uchino K et al : *Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012*).

## Comment passer d'un AVK au dabigatran/rivaroxaban et inversement ?

Dabigatran	Rivaroxaban
<b>Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR</b>	
<u>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :</u>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est $\leq 2$	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est $\leq 3$
<b>Relais du dabigatran/rivaroxaban par un AVK : en fonction de la clairance de la créatinine ou de l'INR</b>	
<u>Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clcr <math>\geq 50</math> mL/min : 3 jours avant</li> <li>- <math>30 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} &lt; 50 \text{ mL/min}</math> : 2 jours avant</li> </ul>	Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit $\geq 2$
<u>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :</u>	
48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran	24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

## Quelle est la prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?

L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel est mal définie.

### ► Chirurgies ou actes interventionnels programmés

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes<sup>6</sup> :

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

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

### ► Chirurgies ou actes interventionnels non programmés

L'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

## Comment prendre en charge des patients avec saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital ?

L'expérience clinique est limitée. La demi-vie d'élimination est courte mais pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote. De ce fait, il est proposé :

- d'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé
- de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran

<sup>6</sup> Propositions du GIHP et du GEHT : Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2011, 30 : 645-650.

## Quelle information délivrer au patient avant de débiter le traitement ?

- ▶ **Inform**er le patient sur :
  - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action
  - la posologie (dose, rythme des prises)
  - les effets indésirables potentiels
  - les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)
  - les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin
  - la conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique
  - la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
  - la nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant
- ▶ **Expliquer** que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit
- ▶ **Conseiller** de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence
- ▶ **Programmer** ensemble le rythme du suivi
- ▶ **Orienter** vers les documents d'information existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site Internet de l'agence).

## Quelles sont les modalités de suivi des patients ?

L'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi régulier en fonction de la pathologie sous-jacente.

Ce suivi régulier du patient permet notamment de vérifier l'observance au traitement.

- ▶ **Surveiller** :
  - Les **signes cliniques hémorragiques**, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
  - La **fonction rénale** au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque :
    - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses),
    - patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
  - La survenue de **troubles gastro-intestinaux** (dyspepsie, diarrhée, nausées).
  - Le **niveau d'anticoagulation dans certaines situations** sachant que :
    - Il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour.
    - Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :
      - situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
      - nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
      - risque hémorragique élevé,
      - suspicion de surdosage.

*NB : La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux.*

**Il est conseillé de se référer à l'AMM des produits pour plus de précisions.**

**Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).**

## ANNEXE 2

## Fibrillation auriculaire non valvulaire

# Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®)

### Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire.**
- Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*), par prélèvements sanguins.

### Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Trois anticoagulants oraux non antivitamine K** sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont en commun l'absence de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM **dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants\*** :
  - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
  - insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ II de la NYHA ;
  - âge ≥ 75 ans ;
  - âge ≥ 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle ;
  - ▶ soit un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1.
- Ces médicaments ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK.** En effet :
  - On ne dispose pour l'instant d'**aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent**. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
  - Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, **leur action est très sensible à l'oubli d'une prise**.
  - Il n'existe pour l'instant **pas d'antidote en cas de surdosage**.

### Les AVK : la référence – Les non AVK : l'alternative

- Les AVK sont la référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire.
- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.**
- Dans la plupart des cas, **les AVK restent les anticoagulants oraux de référence**. Les anticoagulants oraux non AVK représentent **une alternative**. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait **au cas par cas**, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :**
  - chez les patients **sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;**
  - ou chez les patients pour lesquels **les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.**

# Les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

## Aspects pratiques

### 1. Quelle est la posologie des différents anticoagulants non AVK pour la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

- **Le dabigatran** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (ulcère digestif, œsophagite, insuffisance rénale modérée). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn).

Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

- **Le rivaroxaban** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 mL/mn.

**Il doit être pris avec des aliments** pour optimiser sa biodisponibilité.

Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

 **Attention** – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais les posologies sont différentes.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

### 2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?

- **Insuffisance rénale chronique**

C'est en elle-même un **facteur de risque de saignement**. De plus, les anticoagulants non AVK sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.

**Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/mn.

**Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/mn.

**L'apixaban** n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr < 30 mL/mn.

- **Âge > 75 ans – Poids < 60 kg**

Ce sont d'autres **facteurs de risque de saignement** dont il faut tenir compte. Les anticoagulants oraux non AVK sont à éviter dans ces situations par manque de données cliniques chez ces patients et impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

### 3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?

#### ■ Observance du traitement

Le patient devra être informé de **l'importance vitale de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation.**

Cet impératif sera rappelé sur **une carte mentionnant le traitement anticoagulant.** Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte pourra être complétée d'une **fiche de suivi** remise au patient. Cette fiche devrait mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

Un horaire de prise régulier sera conseillé.

#### ■ Surveillance biologique

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

### 4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK ?

- En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.

La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.

- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

### 5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

- Une simple **surveillance** du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des anticoagulants non AVK.

### 6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK ?

- Il n'existe actuellement **pas d'antidote spécifique.** Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte).
- En l'absence d'antidote, il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.**
  - Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
  - Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
- Des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...
- Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

### 7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement) ?

- **Il n'y a aucune raison de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.**
- Lorsque **le remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK** est décidé :
  - INR < 2 (< 3 pour le rivaroxaban) : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;
  - INR ≥ 2 et < 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;
  - INR ≥ 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.
- **En cas de remplacement d'un anticoagulant oral non AVK par un AVK :**
  - la prise de l'anticoagulant oral non AVK devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;
  - l'anticoagulant oral non AVK pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise d'anticoagulant non AVK.

## 8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?

- L'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **hausse du taux plasmatique** de l'anticoagulant, accroissant le risque d'accident hémorragique.
- Par ailleurs, l'association d'un anticoagulant oral non AVK à **un autre anticoagulant ou à un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire** accroît le risque de saignement.
- Enfin, l'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **diminution du taux plasmatique** de l'anticoagulant, responsable d'un risque thrombo-embolique.

## 9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?

- **Intervention planifiée**
  - En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
  - Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr entre 30 et 50 mL/mn.
  - Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.
- **Intervention non planifiée**

L'anticoagulant non AVK doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.

## ANNEXE 3



## Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

### **Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :**

**Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques – Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.**

*Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiothoraciques, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

**Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran étexilate) et Xarelto® (rivaroxaban)** sont des anticoagulants oraux qui ont été autorisés au cours des dernières années dans des indications pour lesquelles les antagonistes de la vitamine K (warfarine, phenprocoumone et acénocoumarol) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisés depuis des décennies. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de ces nouveaux médicaments ne nécessite pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K/ HBPM, mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Par ailleurs, les signalements rapportés après la mise sur le marché de ces spécialités indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques telle que recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les informations contenues dans le présent courrier ont été revues et approuvées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

### **Recommandations**

Au vu des considérations ci-dessus, les prescripteurs doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un nouvel anticoagulant oral à un autre, les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalléparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine ou autre), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) pour connaître les autres contre-indications spécifiques à chaque médicament.

Il est important de prêter attention à la posologie recommandée ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi afin de limiter le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/ risque chez les patients présentant des lésions, des maladies, subissant des interventions et/ ou recevant des traitements (tels que AINS et antiplaquettaires) qui augmentent le risque de saignement majeur. De plus, une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements est recommandée durant toute la durée du traitement, particulièrement chez les patients à risque accru de saignement.

Une attention particulière doit également être portée à la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison pour laquelle le traitement ne devrait pas être considéré ou un critère de diminution de dose. Veuillez vous référer à chaque RCP puisque les recommandations diffèrent entre les trois spécialités (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique disponible pour Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®. Le RCP de chaque produit contient des recommandations de prise en charge à suivre en cas de complications hémorragiques.

### Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer tout événement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d' Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)).

---

### Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de ces médicaments, un service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition, au numéro suivant :

Pour Eliquis® - Bristol-Myers Squibb et Pfizer : Information Médicale Bristol-Myers Squibb - n° AZUR : 0810.410.500 (prix d'une communication locale) ou 01.58.83.84.96.

Pour Pradaxa® - Boehringer Ingelheim : 03. 26. 50. 45. 33 ou par mail : [infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com](mailto:infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com)

Pour Xarelto® - Bayer Santé : 0800 87 54 54

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Bristol-Myers Squibb / Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé

#### Spécialités :

##### **Bristol-Myers Squibb / Pfizer**

- Eliquis® 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Eliquis® 5 mg, comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)

##### **Boehringer Ingelheim**

- Pradaxa 75 mg, gélules
- Pradaxa 110 mg, gélules
- Pradaxa 150 mg, gélules

##### **Bayer Santé**

- Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)
- Xarelto 10 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

## ANNEXE 4

# INDICATIONS ET POSOLOGIES (USUELLES ET ADAPTÉES AUX SITUATIONS À RISQUE) DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Indication	PRADAXA (dabigatran)		XARELTO (rivaroxaban)		ELIQUIS (apixaban)				
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
<b>Dosage</b>									
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	1 comprimé par jour au-delà de J22*	-	-	-

1 AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronarien aigu ; AAS : acide acétylsalicylique

\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

## Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée\*\*

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire • Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
<b>PRADAXA 75 mg</b> 2 gélules en 1 prise par jour	<b>PRADAXA 110 mg</b> 1 gélule 2 fois par jour	<b>XARELTO 15 mg</b> 1 comprimé par jour	<b>ELIQUIS 2,5 mg</b> 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil, amidodrone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>◆ Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Âge ≥ 80 ans</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil</li> <li>◆ En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</li> <li>◆ Âge 75-79 ans</li> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>◆ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min)</li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>- créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil</li> </ul>			Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

\*\* Consulter l'AMM pour plus de précisions

## ANNEXE 5

# Fibrillation auriculaire non valvulaire

## Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

### Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués en 1<sup>re</sup> intention dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire.**
- Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*).

### Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Trois anticoagulants oraux non antivitamine K** sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) et le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>). L'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont en commun l'absence de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine et d'antidote à ce jour.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM **dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que\*** :
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire ;
  - âge  $\geq 75$  ans ;
  - insuffisance cardiaque (classe  $\geq$  II de la NYHA) ;
  - diabète ;
  - hypertension artérielle.
- Ces médicaments ne nécessitant pas de contrôle biologique, la dose à administrer est fixe.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK.** En effet :
  - On ne dispose pour l'instant d'**aucune mesure de surveillance du degré d'anticoagulation induit en routine**. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
  - Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, **leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.**
  - Il n'existe pour l'instant **pas d'antidote ayant l'AMM en cas de surdosage.**

### Les AVK : la référence en 1<sup>re</sup> intention – Les non AVK : l'alternative en 2<sup>e</sup> intention

- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique justifiant de remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.**
- Dans la plupart des cas, **les AVK restent les anticoagulants oraux de référence.** Les anticoagulants oraux non AVK sont **une alternative**. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.  
Le choix de l'anticoagulant doit être fait **au cas par cas**, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :**
  - chez les patients **sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;**
  - ou chez les patients pour lesquels **les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.**

\* Les formes à 10 mg de Xarelto<sup>®</sup> et à 75 mg de Pradaxa<sup>®</sup> n'ont pas cette indication.

# Les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

## Aspects pratiques

### 1. Quelle est la posologie des différents anticoagulants non AVK pour la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** (Eliquis®) est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

- **Le dabigatran** (Pradaxa®) est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La posologie la plus faible est indiquée si l'âge est ≥ 80 ans, en cas de co-traitement par vérapamil, ou d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignements. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn).

Le moment de la prise, par rapport à l'alimentation, ne modifie pas son efficacité.

- **Le rivaroxaban** (Xarelto®) est utilisé à la posologie de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La posologie la plus faible est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 mL/mn.

Pour optimiser sa biodisponibilité **il doit être pris avec des aliments.**

Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.



**Attention** – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais à des posologies différentes.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

### 2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?

- **Insuffisance rénale chronique**

C'est en elle-même un **facteur de risque de saignement**. De plus, les anticoagulants non AVK sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.

**Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/mn.

**Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/mn.

**L'apixaban** n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr < 30 mL/mn.

- **Âge > 75 ans – Poids < 50 kg** pour Pradaxa® ou **<60 kg** pour Eliquis®

Ce sont d'autres **facteurs de risque de saignement** dont il faut tenir compte. Les anticoagulants oraux non AVK sont à éviter dans ces situations, par manque de données cliniques et l'impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

### 3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?

#### ■ **Observance du traitement**

Lors de chaque consultation, il faut rappeler au patient l'importance d'une observance rigoureuse.

Cet impératif doit être rappelé sur **une carte mentionnant le traitement anticoagulant**. Ce document, dont le port est nécessaire, précise aussi de ne pas arrêter, ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre(s) traitement(s), quels qu'ils soient, sans consulter. En cas de saignement, cette carte précise que le patient doit demander immédiatement un avis médical.

Un horaire de prise régulier est conseillé.

#### ■ **Surveillance biologique**

● Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.

● La fonction rénale et le dosage de l'hémoglobine doivent être évalués au moins chaque année et, si besoin, en cas d'événement intercurrent.

● Chez les patients de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, une surveillance semestrielle de la créatininémie est requise.

Si la clairance de la créatinine était initialement < 30 mL/mn, la fonction rénale doit être évaluée tous les 3 mois dans le cas d'un traitement par Eliquis® ou Xarelto® un traitement par Pradaxa® est contre-indiqué dans ce cas.

### 4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK ?

■ En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.

■ Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

### 5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

■ Une simple **surveillance** du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des anticoagulants non AVK.

### 6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK ?

■ Il n'existe actuellement **pas d'antidote spécifique**. Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte).

■ En l'absence d'antidote, il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée**.

● Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.

● Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.

■ Des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...

■ Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

### 7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement) ?

■ **Il n'y a aucune raison de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.**

■ Lorsque **le remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK** est décidé :

● INR < 2 pour l'apixaban et le dabigatran et INR < 3 pour le rivaroxaban : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;

●  $2 \leq \text{INR} < 2,5$  (pour l'apixaban) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;

● INR  $\geq 2,5$  (pour l'apixaban) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.

■ **En cas de remplacement d'un anticoagulant oral non AVK par un AVK :**

● la prise de l'anticoagulant oral non AVK devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2$ . Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;

● l'anticoagulant oral non AVK pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise d'anticoagulant non AVK.

## 8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?

- L'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **hausse du taux plasmatique** de l'anticoagulant, majorant le risque d'accident hémorragique.
- Par ailleurs, l'association d'un anticoagulant oral non AVK à **un autre anticoagulant ou à un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire** accroît le risque de saignement.
- Enfin, l'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques du Produit*) peut provoquer une **diminution du taux plasmatique** de l'anticoagulant, responsable d'un risque thrombo-embolique.

## 9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?

- **Intervention planifiée**
  - En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
  - Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 48 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr entre 30 et 50 mL/mn.
  - Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.
- **Intervention non planifiée**

L'anticoagulant oral doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.

## 10. Quelles différences entre les 3 anticoagulants oraux non AVK ?

- L'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine.
- L'apixaban a le mieux démontré son intérêt, en termes de niveau de preuve, par rapport à la warfarine.
- L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et le dabigatran peut être associé à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu et d'hémorragie digestive par rapport à la warfarine.
- La Commission de transparence a donc estimé que :
  - le service médical rendu est important pour Eliquis® (apixaban) et Xarelto® (rivaroxaban) et il est modéré pour Pradaxa® (dabigatran) ;
  - l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure par rapport aux AVK ; Pradaxa® et Xarelto® n'offrent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK.

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**TITRE :**

Des médicaments anti vitamine K aux nouveaux anticoagulants oraux, état des lieux et surveillance

**RESUME :**

Pour la prévention et le traitement des maladies thrombo emboliques, les médicaments anti vitamine K (AVK) sont le traitement de référence et sont prescrits depuis plusieurs dizaines d'années. Cependant, ces médicaments présentent certains inconvénients, comme par exemple la nécessité de la surveillance biologique pour l'adaptation de la posologie, et sont associés à un risque iatrogénique élevé en raison des accidents hémorragiques qu'ils peuvent générer.

Face à d'évidents besoins en thérapies innovantes, le secteur pharmaceutique a montré un réel intérêt pour le développement de nouveaux anticoagulants oraux.

Une nouvelle classe d'anticoagulants est disponible depuis 2009 : les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), communément appelés NACO (Nouveaux AntiCoagulants Oraux). Ces NACO sont d'utilisation complexe du fait notamment de leur hétérogénéité. De plus, il n'existe pas de recommandations robustes pour la prise en charge des hémorragies graves (absence d'antidote spécifique) et la mesure de l'activité anticoagulante en cas de surdosage ou de chirurgie urgente à risque hémorragique.

Dans ce contexte, les autorités de santé font un suivi renforcé de la pharmacovigilance des NACO et communiquent régulièrement auprès des professionnels de santé.

Cette thèse montre toute la nécessité de sensibiliser le corps médical sur les risques liés à l'utilisation de ces molécules, et l'importance de les utiliser dans le strict cadre des conditions de leur autorisation de mise sur le marché.

**DISCIPLINE :** Pharmacie.

**MOTS CLES :** Anticoagulants, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, AVK, NACO, Plan de gestion des risques, AVC.

**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX - UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.**