**UNIVERSITE DE BORDEAUX**

**UFR des sciences pharmaceutiques**

Année : 2016 N° 60

# THESE

Pour l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2016 par

**Julie BEBOT**

Née le 9 mars 1987 à Bordeaux

# LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS INHIBITEURS DU IIa ET DU Xa : SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET GESTION DES ACCIDENTS THERAPEUTIQUES

Directeur de thèse : Madame le Docteur FREYBURGER

Président du jury : Madame le Professeur SAUX

Membre du jury : Madame le Docteur Sylvie COLOMER

# *Remerciements*

Aux membres du jury,

**Madame le Docteur Geneviève FREYBURGER,**

*Praticien hospitalier au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux).*

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. C'est durant mon stage de cinquième année que vous m'aviez donné envie de choisir ce sujet, par votre implication dans votre travail quotidien, vos précieuses connaissances, votre pédagogie et votre patience.

**Madame le Professeur Marie-Claude SAUX,**

*Professeur émérite au Chu de Bordeaux.*

Merci pour l'honneur que vous me faites d'accepter de présider le jury de cette thèse. J'ai assisté à vos cours riche de connaissances avec plaisir tout au long de mes études à la faculté et je suis ravie de pouvoir finaliser mes études avec vous dans mon jury.

**Madame le Docteur Sylvie COLOMER,**

*Maître de conférences des universités à l'UFR des sciences pharmaceutiques de Bordeaux et praticien hospitalier au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux).*

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury d'autant que j'ai toujours suivi vos enseignements avec grand intérêt. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur Akbaraly et Monsieur Goudounèche,**

Merci pour votre confiance, la formation que vous m'apportez et les connaissances que vous partagez avec moi chaque jour. Vous m'avez fait l'honneur de m'intégrer à votre équipe et j'espère que je ne vous décevrai pas.

**A toutes l'équipe de la pharmacie Nour,**

Merci pour votre sympathie, votre soutien et votre amitié. Travailler avec vous au quotidien est un vrai plaisir. Vous n'êtes pas seulement des collègues, j'espère que vous le savez.

**A ceux de l'équipe qui m'ont soutenue depuis mon stage de 6ème année et ont partagé leurs connaissances,**

Un grand merci, tout particulièrement à toi, ma MichMich et à nos petites soirées resto bonnes pour le moral ! Pas besoin d'écrire plus, tu sais combien ton amitié compte pour moi.

A « Miss râleuse», merci de me faire partager toutes tes protestations ! Toi la maman de l'équipe, merci de veiller sur moi chaque jour.

Leslie, merci pour tous ces conseils de vie !

Thibault, je suis ravie d'avoir rencontré ta magnifique famille Star Warsiene !

Tho, merci de partager avec moi quelques cartons et ta passion pour le foot ! Tu es un super papa, félicitation pour le deuxième petit bonhomme !

**A Aurélien,**

Ta bonne humeur manque à l'équipe autant que le dynamisme à ton travail ! Mais j'espère quand même que nous travaillerons à nouveau ensemble même si tu sembles décidé à changer de voie. Ton humour et ta sympathie ont rendu mon stage meilleur.

**A Camille, ex Nour,**

Nous nous sommes un peu perdues de vue mais j'espère qu'on se reverra très vite.

**A mes anciennes collègues de la pharmacie des Girondins,**

C'était un vrai bonheur de travailler avec vous, notre amitié reste malgré nos chemins qui se séparent. Soyez heureuses où que vous conduisent vos chemins professionnels.

**A mes parents Francis et Maryvonne,**

Sans vous je n'en serais pas là, vous avez toujours été exceptionnels et votre soutien m'a toujours permis d'avancer (plus ou moins vite, c'est vrai). Je ne sais pas si un jour, je pourrai vous remercier pour tout mais en tout cas, je compte bien essayer. Nul ne pourrait être aussi fier que vous soyez ses parents que je lui suis. Un dicton dit « *le bon vin et l'amour font passer d'heureux jours* », imaginez combien vous me rendez heureuse ! Encore un grand merci à vous deux même si c'est quelques lignes ne peuvent suffire à exprimer tous mes sentiments.

**A ma sœur Aurélie et son futur époux Yoan,**

Merci pour toutes ces années qu'on a partagé, rires et querelles de sœurettes. Je vous souhaite encore à toi et Yoan tout plein de bonheur pour ces années à venir. Je suis très heureuse qu'il fasse partie de notre famille, malgré son côté ornithologique.

**A ma belle famille Dev et Koontee,**

Nous sommes éloignés par des étendues de terre et d'eau mais vous êtes toujours présents. Merci pour votre gentillesse et votre soutien. Je souhaiterais pouvoir vous voir plus souvent.

**A Kavish, mon mari depuis peu,**

Merci pour ton soutient inébranlable durant ces années, nous avons commencé ces études ensemble et nous sommes toujours côte à côte aujourd'hui. Tu es un mari formidable. Merci beaucoup pour ta participation active dans ma thèse. J'ai toujours pu compter sur toi pendant mes études et j'en ferai de même pour toi pour les années d'internat à venir. Je suis très fière de toi, mon mignon de Maurice.

# PLAN

Plan…… 4

Liste des abréviations…… 6

Introduction…….…….. 8

I. Hémostase et site d'action des différents anticoagulants ..... 10

I.1. Hémostase primaire ..... 10

I.2. Coagulation ..... 13

I.3. Fibrinolyse ..... 18

I.4. Site d'action des anticoagulants ..... 20

II. La maladie thromboembolique (MTE) ..... 20

II.1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) : ..... 21

II.2. La maladie thromboembolique artérielle ..... 22

II.3. Traitement des maladies thromboemboliques artérielles : ..... 23

III. Présentation des anticoagulants ..... 23

III.1. Les anticoagulants injectables ..... 23

III.2. Les anticoagulants oraux ..... 26

III.3. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ..... 28

IV. Evolution de l'utilisation des anticoagulants ..... 39

V. Résultat des différentes études pivots et de suivi des AODs ..... 42

V.1. Etude RE-LY ..... 42

V.2. Etude RE-COVER ..... 42

V.3. Etude ROCKET-AF ..... 42

V.4. Etudes EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE ..... 43

V.5. ARISTOTLE ..... 43

V.6. Etude AMPLIFY ..... 43

V.7. Alertes et études de suivi ..... 44
V.8. Conclusions ..... 51
VI. Evolution des prescriptions vis-à-vis des AODs ..... 52
VI.1. Questionnaire aux prescripteurs (thèse de François-Xavier Méar) ..... 52
VI.2. Etude au Centre Hospitalier de Périgueux (thèse de Julien Belval) ..... 55
VI.3. Questionnaire destiné aux médecins de Dordogne (thèse de Julien Belval) ..... 57
VII. Coût des AODs ..... 58
VIII. Surveillance biologique des AODs ..... 59
VIII.1. Tests d'exploration de l'hémostase et effets des AODS ..... 59
VIII.2. Bilans des effets de AODs sur les tests d'exploration ..... 69
VIII.3. Dosage des AODs : ..... 73
IX. Test de génération de thrombine (TGT) : Outil de compréhension de l'effet des AODs sur la coagulation ..... 83
X. Prévention et gestion des accidents thérapeutiques ..... 86
X.1. Conduite en cas d'oubli afin d'éviter un surdosage ..... 86
X.2. Conduite à tenir en cas de chirurgie : ..... 86
X.3. Soupçon de surdosage sans saignement initial ..... 90
X.4. Accidents hémorragiques ..... 91
XI. Les antidotes à l'étude ..... 99
XI.1. Idarucizumab : antidote du dabigatran ..... 99
XI.2. Andexanet alfa : antidote des anti-FXa (xabans) ..... 103
XI.3. PER977 ou ciraparantag ou arapazine : antidote « à spectre large » ..... 104
XII. Etude de cohorte rétrospective d'accidents hémorragiques intracrâniens pris en charge aux urgences du CHU de Bordeaux ..... 105
XIII. Conclusion ..... 106

# Liste des abréviations

| | |
|---|---|
| AOD | Anticoagulant oral direct |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| Afssaps | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| AOMI | Artériopathie oblitérante des membres inférieurs |
| ASC | Aire sous la courbe |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| ATU | Autorisation temporaire d'utilisation |
| AUC | *Area under the curve* (= ASC) |
| AVC | Accidents vasculaires cérébraux |
| AVK | Anti vitamine K |
| Cespharm | Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française |
| CNAMTS | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs sociaux |
| CYP3A4 | Cytochrome P450 3A4 |
| DDJ | Dose définie journalière |
| EMA | Agence Européenne des Médicaments |
| EP | Embolie pulmonaire |
| ES | Embolie systémique |
| ETEV | Evénements thromboemboliques veineux |
| ETP | *Endogenous thrombin potential* (= PTE) |
| FANV | Fibrillation atriale non valvulaire |
| GEHT | Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose |
| GIHP | Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire |
| GP | Glycoprotéine |
| HAS | Haute autorité de santé |
| HBPM | Héparine de bas poids moléculaire |

| | |
|---|---|
| HNF | Héparine non fractionnée |
| IDM | Infarctus du myocarde |
| INR | International normalized ratio |
| KHPM | Kininogène de haut poids moléculaire |
| Ln PP | Liaison aux protéines plasmatiques |
| NSTEMI | Sans sus décalage du segment ST |
| PAI-1 | Inhibiteur de l'activateur du plasminogène |
| PDF | Produits de dégradation de la fibrine |
| PGI2 | Prostacycline |
| P-gp | Glycoprotéine P |
| PL | Phospholipide |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PPP | Plasma pauvre en plaquettes |
| PTG | Prothèse totale de genou |
| PTE | Potentiel de thrombine endogène |
| PTH | Prothèse totale de hanche |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| RCUH | Rectocolite ulcéro-hémorragique |
| SAPL | Syndromes des antiphospholipides |
| SCA | Syndromes coronaires aigus |
| Sniiram | Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie |
| STEMI | Avec sus décalage du segment ST |
| TIH | Thrombopénie induite par l'héparine |
| tPA | Activateur tissulaire du plasminogène |
| TVP | Thrombose veineuse profonde |
| vWF | Facteur von Willebrand |

# Introduction

Les anticoagulants ont un rôle essentiel dans la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques.

Les seuls anticoagulants disponibles avant l'apparition des inhibiteurs directs du facteur IIa et du facteur Xa étaient les anti-vitamines K (AVK) et les héparines qui, malgré une efficacité plus que démontrée, présentent des limites d'utilisation.

En effet, la seule utilisation de la voie parentérale pour les héparines peut être une limite à leur utilisation. Les AVK peuvent être administrés par voie orale mais la fréquence de leurs effets indésirables ainsi que des interactions médicamenteuses et alimentaires explique l'enthousiasme qu'ont suscité ces autres familles d'anticoagulants arrivées depuis 2008.

L'objectif des recherches pour un nouvel anticoagulant était de trouver une molécule aussi efficace que celles disponibles dans l'arsenal thérapeutique et simple d'utilisation. Si possible une molécule qui ne nécessiterait pas de contrôle biologique, avec une dose fixe d'administration et un délai d'action rapide.

Sont alors apparus sur le marché trois nouvelles molécules, classées sous le terme d'AOD (Anticoagulants Oraux Directs) :

- Dabigatran (Pradaxa®) en 2008 ;
- Rivaroxaban (Xarelto®) en 2009 ;
- Apixaban (Eliquis®) en 2012.

A la différence des AVK, ces molécules ne nécessitent pas de suivi biologique de routine mais, du fait de leur mécanisme d'action, elles peuvent entraîner des perturbations du bilan de coagulation ainsi que des complications hémorragiques ; celles-ci peuvent être graves et majorées dans certaines situations (iatrogénie médicamenteuse, certaines insuffisances organiques, geste invasif …). De plus, l'absence d'antidote commercialisé à ce jour rend la prise en charge des accidents thérapeutiques plus compliquée. La situation est en train de changer pour le dabigatran.

La HAS (Haute autorité de santé) précise que la prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK dans la plupart des cas et que les

AODs sont une alternative en deuxième intention (1). Les médicaments anticoagulants font l'objet d'une surveillance par l'ANSM, et cette surveillance est renforcée pour les AODs par rapport aux autres anticoagulants (2).

Quelques années après leur autorisation de mise sur le marché, nous allons discuter de leur sécurité d'emploi ainsi que de la gestion clinique et biologique des accidents thérapeutiques.

# I. Hémostase et site d'action des différents anticoagulants

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux, c'est-à-dire arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses. On distingue classiquement trois temps qui sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase **:**

- **l'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » aussi appelé clou plaquettaire ;
- **la coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges d'où le terme de « thrombus rouge » ;
- **la fibrinolyse**, permet la destruction des caillots et/ou la limitation de leur extension.

## *I.1. Hémostase primaire (3)*

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux. Les principaux acteurs sont les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur von Willebrand et le fibrinogène.

### I.1.a. Les cellules endothéliales

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique avec de l'intérieur vers l'extérieur l'intima, la média (délimitée par deux limitantes élastiques) puis l'adventice. C'est l'intima qui joue le rôle le plus important dans l'hémostase.

C'est au niveau de cette dernière qu'on retrouve les cellules endothéliales sous forme d'une couche continue monocellulaire, séparée du sous-endothélium par une membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène recouvert par les cellules endothéliales qui ont des fonctions multiples. Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous-endothéliales. Leur propriété de synthèse est extrêmement importante : synthèse du facteur von Willebrand (vWF), de prostacycline (PGI2), du facteur tissulaire, de la thrombomoduline, de l'activateur du plasminogène (tPA) et de son inhibiteur (PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène).

La média est plus ou moins développée suivant le type de vaisseaux (par exemple les artères comportent une média importante). Elle est riche en fibroblastes et en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction qui a notamment lieu en cas de brèche vasculaire.

L'adventice fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. C'est là que circulent les vasa vasorum et se terminent les ramifications nerveuses.

### I.1.b. **Les plaquettes**

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang (2 à 4 µ). Elles naissent dans la moelle et ont une durée de vie courte (4 à 8 jours) qui se raccourcit dès l'activation de l'hémostase. Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 G/L. Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate. De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- Une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb/IIIa et la GPIb ainsi que des récepteurs divers, dont le récepteur à la thrombine.
- Un réseau musculo-squelettique qui contribue à maintenir leur forme discoïde.
- Deux réseaux de canaux dans le cytoplasme : le système canaliculaire ouvert permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes et le système tubulaire dense.
- Trois types de granulations stockées dans le cytoplasme qui pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase :
    - granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium) ;
    - granules α (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, vWF notamment) ;
    - grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases).

### I.1.c. **Facteur von Willebrand (vWF)**

Le vWF est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur anti-hémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse.

### I.1.d. **Fibrinogène**

Cette molécule est un hexamère qui intervient dans l'hémostase primaire et la coagulation.

### I.1.e. **Déroulement**

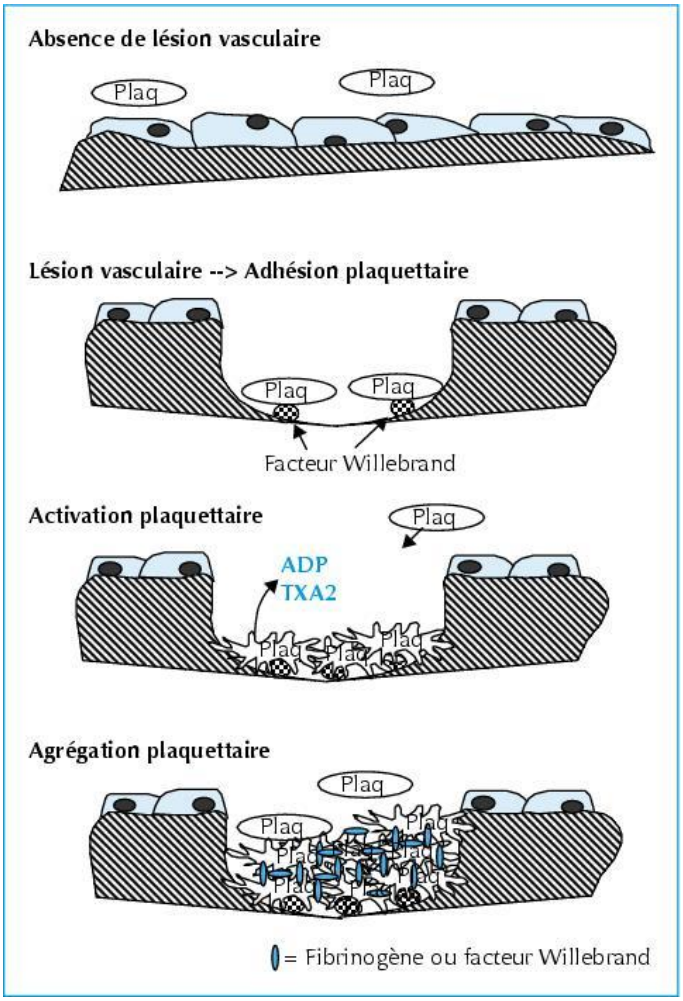



Figure 1 : Schéma simplifié de la physiologie de l'hémostase primaire
(Médecine Thérapeutique, vol. 12, n° Spécial, décembre 2006)

Suite à une brèche vasculaire, la première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée qui permet soit d'arrêter les hémorragies, soit de réduire au moins le flux sanguin et de modifier ainsi les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase. Les plaquettes, sous l'action de la GPIb et du vWF qui sert de ciment, vont alors adhérer au sous-endothélium mis à nu par la brèche. Cette adhésion plaquettaire entraîne l'activation (par sécrétion d'ADP et de thromboxane A2) et conduit au recrutement d'autres plaquettes circulantes. En effet, les GPIIb/IIIa présentes à la surface des plaquettes subissent un changement de conformation lors de l'activation leur permettant de fixer le fibrinogène et le calcium. Le fibrinogène sert de pont entre les plaquettes ce qui forme un thrombus qui se solidifie pour devenir le thrombus blanc ou clou plaquettaire grâce à l'action d'enzymes et du contenu des granules plaquettaires.

## *I.2. Coagulation*

La coagulation ou hémostase secondaire aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Elle commence au niveau de la surface activatrice (phospholipides des plaquettes activées du thrombus blanc)

### I.2.a. Les facteurs de la coagulation

| Facteurs | Nom | Lieu de synthèse | Particularité | Demi-vie | Taux plasmatique minimum nécessaire à l'hémostase |
|---|---|---|---|---|---|
| I | Fibrinogène | Foie | Absent du sérum | 4-6 jours | 0.5 à 1 g/l |
| II | Prothrombine | Foie | Vitamine K dépendant | 3-4 jours | 40% |
| V | Proaccélérine | Foie | Absent du sérum | 12-36 h | 10-15% |
| VII | Proconvertine | Foie | Vitamine K dépendant | 4-6 h | 5-10% |
| VIII | Anti-hémophilique A | Foie | Absent du sérum | 10-16 h | 30-40% |
| IX | Anti-hémophilique B | Foie | Vitamine K dépendant | 24h | 30-40% |
| X | F. Stuart | Foie | Vitamine K dépendant | 1-2 jours | 10-20% |
| XI | F. Rosenthal | Foie | | 1-2 jours | 30% |
| XII | F. Hageman | Foie | | 2-3 jours | |
| XIII | F. Stabilisant de la fibrine | Foie | | 3-7 jours | 2% |

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation (J. Bébot 2015)

Les facteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie. Les facteurs V et VIII sont aussi synthétisés par les cellules endothéliales. Certains sont des zymogènes, c'est-à-dire des

protéines qui ont besoin d'être activés pour être capable d'exercer leur fonction d'enzyme. Certains de ces zymogènes sont dits « vitamine K dépendants », il s'agit des facteurs II, VII, IX et X, qui pour être activables, doivent d'abord subir une gamma-carboxylation post-traductionnelle, au niveau de leurs résidus acide glutamique en position N-terminale, leur permettant ainsi de se lier aux phospholipides plaquettaires. Ce processus à lieu au niveau du foie par action de la γ-glutamyl carboxylase hépatique, enzyme qui nécessite comme cofacteur la vitamine K sous forme réduite. Les autres zymogènes sont eux « non vitamine K dépendants », il s'agit des facteurs : XI, XII, et XIII. Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase et les autres facteurs sont les zymogènes de sérine-protéases. Les autres facteurs de la coagulation ne sont pas des zymogènes mais des cofacteurs de sérine protéases, il s'agit du facteur V (cofacteurs du facteur X) et du facteur VIII (cofacteurs du facteur IX). Le facteur I ou fibrinogène est un substrat.

La nomenclature désigne un facteur par une lettre romaine et un facteur activé par le suffixe « a », par exemple : VII = facteur VII et VIIa = facteur VII activé.

La coagulation fait intervenir deux voies, dites endogène et exogène, qui aboutissent toutes les deux à l'activation d'une voie commune qui permet la formation de fibrine. Toutes les étapes de la coagulation nécessitent la présence de deux éléments importants en dehors des facteurs : le calcium ($Ca^{2+}$) et les phospholipides (principalement plaquettaires).

### I.2.b. **La voie endogène ou phase contact**

Cette voie dite « accessoire » débute par la fixation du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et du facteur XII au niveau de la surface activatrice. Le facteur XII possède une capacité autocatalytique lui permettant de s'autoactiver lors de la liaison à la surface activatrice. Le KHPM permet la liaison du facteur XI et de la prékallikréine (PK) à la surface activatrice. Le facteur XIIa active la PK en kallicréine (K) capable d'activer le facteur XII créant ainsi une boucle d'activation du facteur XII. Le facteur XIIa active aussi le XI et le facteur XIa est capable d'activer le facteur IX. Le facteur IXa est un des deux composants du complexe de la ténase (cf. voie commune).

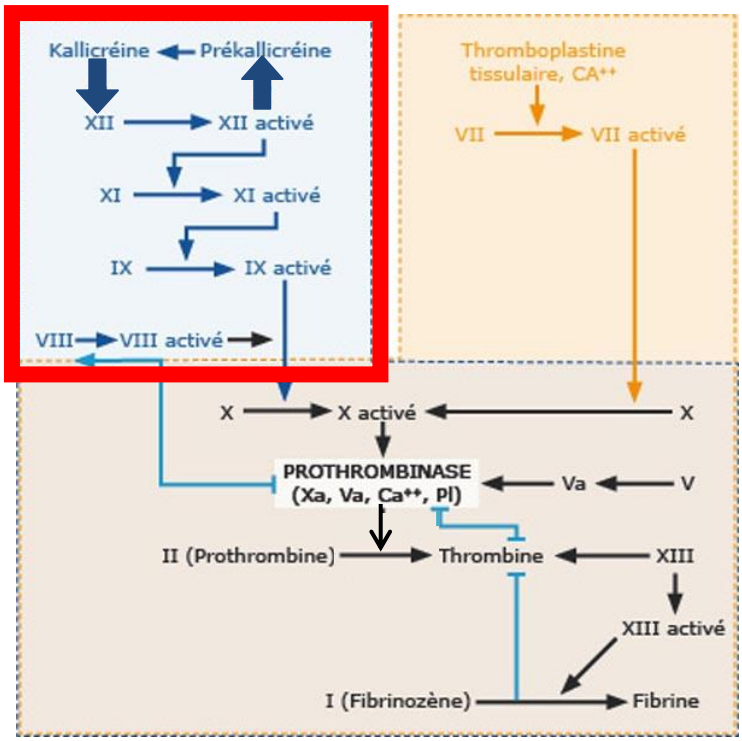



Figure 2 : Schéma simplifié de la coagulation : voie endogène encadrée en rouge

(Université Médicale Virtuelle Francophone, mise à jour de novembre 2013)

### I.2.c. La voie exogène ou « voie principale »

Elle nécessite l'exposition du facteur tissulaire (FT) par des cellules sous-endothéliales exposées au sang ou des cellules endothéliales activées. Ce dernier n'est pas exprimé par les cellules sanguines, il est démasqué lors d'une lésion endothéliale ou tissulaire. Il peut cependant être exprimé par les monocytes et les cellules endothéliales sous l'action de cytokines inflammatoires. Ce FT est le récepteur du facteur VIIa (1% du facteur VII circule sous forme VIIa à l'état basal). Le complexe FT-VIIa active d'une part le VII créant une boucle d'amplification, et d'autre part le facteur X. Ce complexe active aussi le facteur IX.

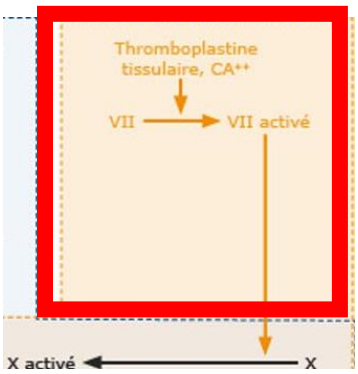



Figure 3 : Voie exogène de la coagulation

(Université Médicale Virtuelle Francophone, mise à jour de novembre 2013)

### I.2.d. La voie commune

Le facteur IXa seul est capable d'activer le facteur X, mais cette réaction est très lente. L'activation du facteur X est considérablement accélérée par la formation du complexe enzymatique de la ténase constituée du facteur VIIIa et IXa. Le facteur VIII est d'abord activé par les traces de thrombine (IIa) se trouvant dans le milieu, puis de manière plus importante lors de la génération de thrombine par la prothrombinase constituée du facteur Va et du facteur Xa. Le facteur V, de manière analogue au facteur VIII, est d'abord activé par les traces de thrombine présentes dans le milieu, puis de manière plus importante lors de la génération de thrombine par la prothrombinase. Les réactions sont d'abord lentes puis s'accélèrent avec la formation de la ténase et de la prothrombinase.

Le facteur IX et le facteur X se lient aux phospholipides plaquettaires par l'intermédiaire de ponts calciques entre les phospholipides et les résidus carboxyglutamiques des facteurs IX et X. La prothrombine (facteur II) se lie aussi aux phospholipides par l'intermédiaire de ponts calciques.

Cette voie aboutit dans un premier temps à l'activation de la prothrombine en thrombine (IIa) qui va avoir plusieurs actions. Elle va d'une part créer des monomères de fibrine en clivant l'extrémité N terminale au centre de la molécule de fibrinogène, et d'autre part activer le facteur XIII. Les monomères de fibrines sont capables de se polymériser par formation de liaisons hydrogène. Une fois que trois monomères s'alignent, le facteur XIIIa les lie de manière covalente en présence de $Ca^{2+}$. Le réseau de fibrine est ainsi stabilisé formant un caillot ou thrombus, ce qui correspond à l'aboutissement de la coagulation. Il est à noter que la thrombine amplifie sa propre formation en activant les facteurs V et VIII, et que tous les événements décrits séparément dans ce chapitre se déroulent de façon concomitante.

### I.2.e. Les mécanismes de régulation de la coagulation

Afin d'éviter l'extension anormale du thrombus et la survenue d'une thrombose, la coagulation est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques. Différents inhibiteurs agissent à différentes étapes de la coagulation avec des cibles différentes. La thrombine formée en excès se lie au réseau de fibrine qui constitue son principal inhibiteur. L'antithrombine (AT) est un inhibiteur de sérine protéases présent dans le plasma et à la surface des cellules endothéliales. Il s'agit d'un inhibiteur formant des complexes équimolaires avec le facteur IIa, Xa, mais aussi IXa. L'antithrombine est aussi appelée cofacteur de l'héparine car la réaction

d'inhibition est considérablement accélérée en présence d'héparine (la liaison à l'héparine rend plus accessible le site actif de l'AT). Les équivalents physiologiques de l'héparine sont les glycosaminoglycanes de l'endothélium. Une fois que l'AT lie sa cible, elle sera catabolisée avec cette dernière et devra donc être resynthétisée. L'inhibiteur de la voie extrinsèque est le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), glycoprotéine plasmatique d'origine hépatique et endothéliale. Il agit en formant un complexe quaternaire FT-VIIa-Xa-TFPI, inhibant ainsi le VIIa, le Xa et le FT. Le système de la protéine C est un inhibiteur des cofacteurs (Va et VIIIa). La protéine C (PC) est un zymogène vitamine K dépendant. Elle est activée par le complexe formé par la thrombomoduline (TM) de la membrane des cellules endothéliales et la thrombine en présence de $Ca^{2+}$. La protéine C active (PCa) ne peut inhiber les facteurs Va et VIIIa qu'avec l'aide de son cofacteur, la protéine S (PS), d'origine hépatique. Le système PCa/PS inhibe les facteurs Va et VIIIa par dégradation protéolytique.

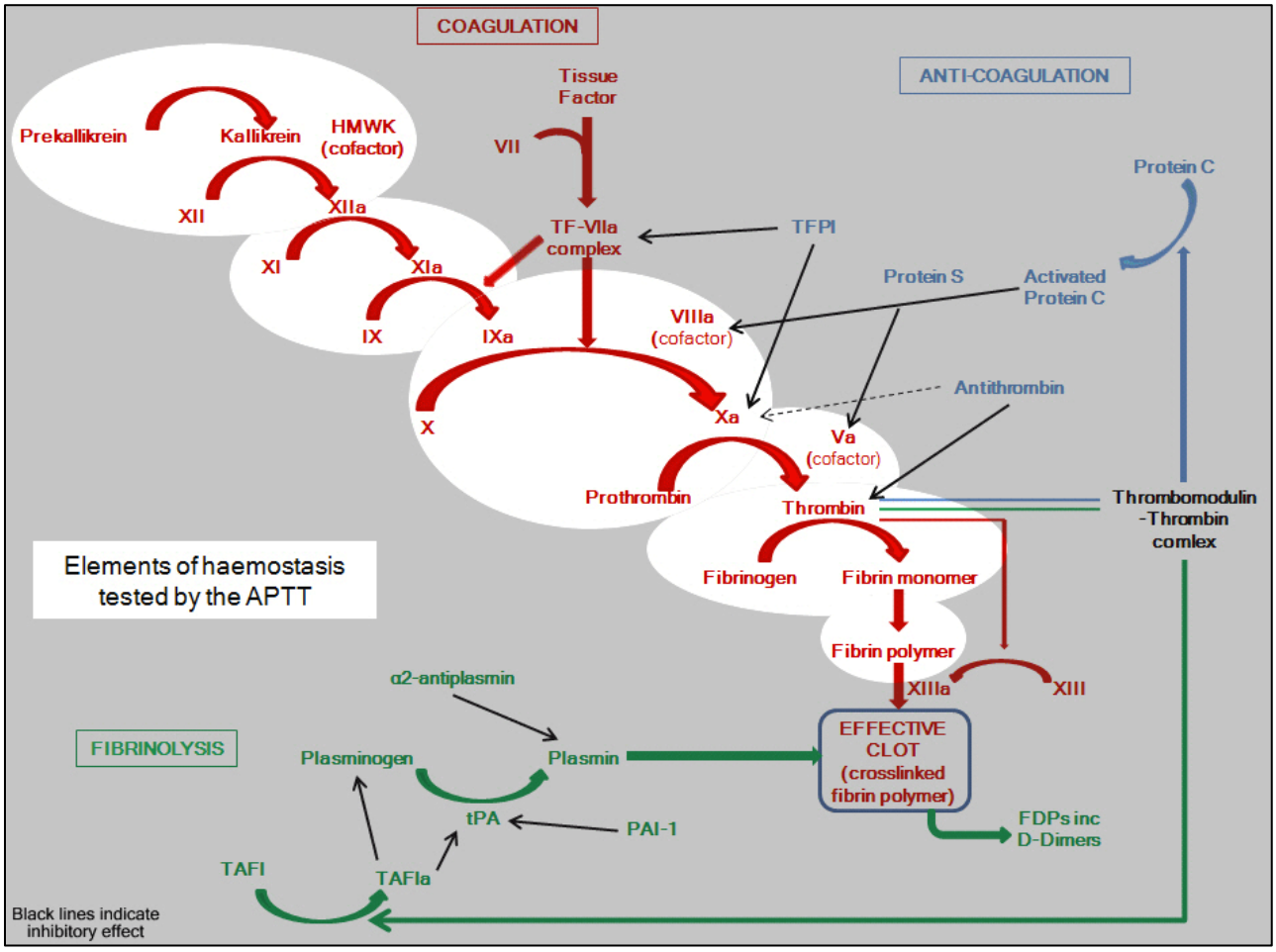



Figure 4 : Schéma simplifié de la coagulation, adapté de http://practical-haemostasis.com

## *I.3. Fibrinolyse (3)*

La fibrinolyse permet d'éviter l'installation définitive et l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Quand un caillot est formé, une fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser.

### I.3.a. Facteurs plasmatiques

La fibrinolyse fait intervenir le plasminogène, une substance circulant sous forme inactive dans le plasma et synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine au contact du caillot. C'est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène si elle est activée dans le plasma.

Il y a deux activateurs :

- L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) : il est synthétisé presque exclusivement par la cellule endothéliale qui le libère sur le site du caillot.
- L'urokinase : la forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. Elle s'active en urokinase (uPA) essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Et deux types d'inhibiteurs :

- Les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine et alpha 2 macroglobuline.
- Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 (surtout inhibiteur du tPA) et le PAI-2 (présent essentiellement chez la femme enceinte et inhibiteur de l'urokinase).

### I.3.b. Éléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) mais d'autre part, portent à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes in situ.

### I.3.c. **Déroulement**

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le tPA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active.
Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du tPA. Le tPA qui a une forte affinité pour la fibrine, active localement (au niveau du caillot) le plasminogène en plasmine. La présence de fibrine favorise aussi l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

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, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine) dont certains sont spécifiques de la fibrine : les D-Dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine ce qui contribue à maintenir le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

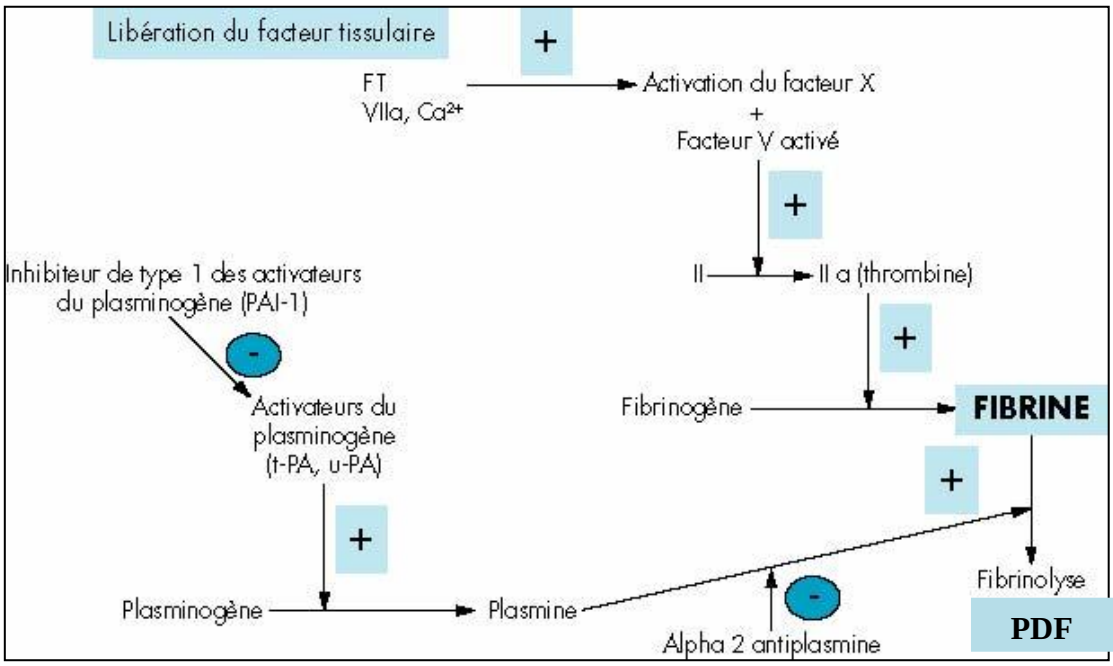



Figure 5 : Schéma simplifié de la fibrinolyse, issu de la revue « Médecine thérapeutique », Volume 8, numéro 4, Juin - Août 2002

### *I.4. Site d'action des anticoagulants*

Voici un aperçu des sites d'action des différents anticoagulants au niveau de la cascade de la coagulation. Nous en parlerons de façon plus détaillée dans la deuxième partie.

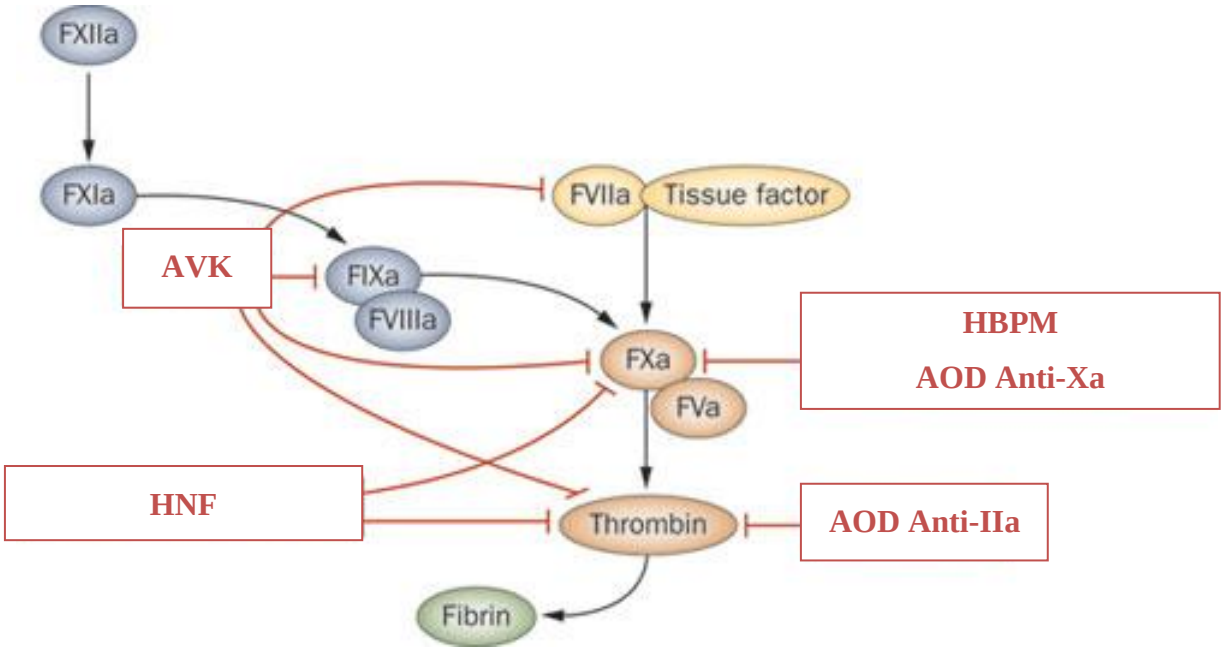



Figure 6 : Schéma modifié de Liam E. Kavanagh, Gregory S. Jack and Nathan Lawrentschuk, de septembre 2011

# II. La maladie thromboembolique (MTE)

Les affections thromboemboliques touchent l'ensemble du système vasculaire (artères ou veines). Elles sont dues à l'existence d'un caillot sanguin ou thrombus qui entraîne l'oblitération complète ou partielle de la lumière des vaisseaux, pouvant migrer en périphérie.

Ce sont des pathologies graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge rapide.

Selon l'OMS, les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. On estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale (parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC) (chiffres 2012)). Elles constituent donc un problème majeur de santé publique en termes de morbi-mortalité. (4)

On distingue :

## *II.1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :*

Elle comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) qui en fixe le pronostic vital. La TVP touche le plus souvent les membres inférieurs et est fréquemment associée à l'EP, résultant le plus souvent de la migration du thrombus dans une artère pulmonaire. Parmi les patients avec une EP, 50-70% ont une TVP associée et 40-60% des patients avec TVP présentent une EP asymptomatique. Ces deux pathologies sont donc considérées comme deux manifestations cliniques de la MTEV. (5)

La MTEV est une des premières causes de décès dans la population et cela semble notamment dû à un diagnostic trop tardif comme le démontre une étude menée au « National Hospital Discharge Survey » de 2001 à 2008. En effet, dans 70 % des cas de décès par EP, le diagnostic est post-mortem. (6)

La létalité est importante, puisqu'il s'agit de la première cause de mortalité en milieu médical hospitalier, et dépend à la fois du terrain et des comorbidités associées. (7)

| Facteurs réversibles | Facteurs non réversibles ou liés au patient |
|---|---|
| Chirurgie récente | Antécédents de TVP/EP |
| Traumatisme | Age avancé |
| Immobilisation récente | Néoplasie, désordres myéloprolifératifs |
| Grossesse, postpartum | Insuffisance cardiaque |
| Contraceptifs | Obésité, varices |
| Hormonothérapie | Syndrome néphrotique |
| Long voyage en avion | Inflammation (Crohn, RCUH, Behçet) |
| | Anomalies de l'hémostase |

Tableau 2 : Facteurs de risques de thrombose veineuse des membres inférieurs (S. Motte, 2009)

Les anticoagulants occupent une place centrale dans la prise en charge des pathologies thromboemboliques. L'objectif du traitement va être de prévenir l'extension du thrombus et sa migration vers l'arbre artériel pulmonaire ou le cœur.

Les signes cliniques :

- œdème de la jambe ou de tout le membre inférieur, unilatéral ou symétrique ;
- douleur spontanée ou provoquée du mollet (signe de Homans), parfois à l'aine ou au niveau de la face interne de la cuisse sur un trajet veineux ;
- signes inflammatoires avec hyperthermie cutanée locale ;
- dilatations des veines superficielles ;
- érythrocyanose déclive ;
- hyperthermie : est parfois le seul signe clinique ;
- dans de rare cas, il peut y avoir un tableau d'ischémie aigüe (pied froid, pouls non palpé) associé aux autres manifestations cliniques : il s'agit d'une situation d'urgence.

Le score clinique de Wells évalue le niveau de probabilité que ces signes traduisent une Thrombose Veineuse. (Annexe 1)

Dans tous les cas, il est indispensable de confirmer le diagnostic par des examens d'imagerie en urgence.

Il n'y a aucune place pour les antiagrégants plaquettaires dans le traitement ou la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, à l'exception du syndrome des antiphospholipides (SAPL) en cas de récidive sous AVK. (8)

### *II.2. La maladie thromboembolique artérielle*

Elle correspond à la formation d'un thrombus au niveau d'une artère ou du cœur. Ce thrombus peut migrer vers :

- une artère du cerveau : accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- des artères périphériques comme les membres inférieurs : artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Il peut aussi se constituer au niveau des coronaires : syndromes coronaires aigus (SCA).

Elle représente la 2ème cause de décès en France. (9)
Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont :

- la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte ;
- la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

Le risque d'accident thromboembolique, essentiellement AVC, est multiplié par 5 en présence d'une fibrillation auriculaire (10)

Le score CHA2DS2-VASc est utilisé pour évaluer le risque embolique et un traitement anticoagulant est proposé dès un score de 1. (Annexe 2)

### *II.3. Traitement des maladies thromboemboliques artérielles :*

Les anticoagulants ont une place très importante dans la prise en charge des MTE et nous verrons leurs différentes indications par la suite mais les antiagrégants plaquettaires sont aussi utilisés.

En prévention primaire, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (sauf en cas de diabète).

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :
- en monothérapie par 75-325 mg/jour d'aspirine ou clopidogrel 75 mg/jour en cas de contre-indication à l'aspirine, après un AVC ischémique ou transitoire ou en cas de maladie coronarienne ou d'AOMI ;
- en bithérapie (aspirine 75-160 mg/jour + clopidogrel 75 mg/jour), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'infarctus du myocarde (angor stable ou douleur d'angine de poitrine non contrôlée par un traitement médicamenteux) ;
- en bithérapie (aspirine + prasugrel) ou (aspirine + ticagrelor) dans les suites d'un SCA.

# III. Présentation des anticoagulants (2) (11)

Avant de présenter les anticoagulants oraux directs, nous allons faire un rappel sur les autres anticoagulants que sont les héparines et AVK.

## *III.1. Les anticoagulants injectables*

### III.1.a. Les Héparines (12)

#### *III.1.a.i. Héparines standards non fractionnées (HNF)*

Les HNF combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. Leur action anticoagulante est caractérisée par une potentialisation importante de l'activité de l'AT, inhibiteur physiologique majeur de la cascade de la coagulation.

En effet, son action inhibitrice, normalement lente, est considérablement accélérée en présence de l'héparine.

Il y a fixation du pentasaccharide, enchaînement particulier de cinq sucres retrouvés sur toutes les héparines (GlcN-GlcA-GlcN-IdoA-GlcN), sur l'AT, ce qui multiplie par 1000 l'activité antiprotéasique de l'AT par changement conformationnel du site actif avec :

- pour la thrombine, formation d'un complexe ternaire HNF + AT + FIIa ;
- pour le FXa, liaison à l'AT sans liaison directe avec l'héparine suite au changement conformationnel du site actif de l'AT.

Le site actif arginine de l'AT se lie de manière covalente au site actif sérine des protéases et les inhibe irréversiblement, mais l'héparine se dissocie de ce complexe et peut être réutilisée.

L'héparine sodique (Héparine Choay®) s'administre par voie intraveineuse alors que l'héparine calcique (Calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée (Indications : Annexe 3).

### *III.1.a.ii. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)*

Les HBPM ont une activité anti-Xa qui prédomine sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules. En effet, le raccourcissement de la chaîne en dessous de 17 sucres entraîne une diminution de l'activité anti-IIa puisque la chaîne est trop petite pour former le complexe ternaire alors qu'on conserve l'activité anti-Xa qui ne nécessite pas de contact direct avec la chaîne d'héparine.

Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, enoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous 5 noms de marque (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, et Innohep®). Elles s'administrent par voie sous-cutanée sauf dans le cas de l'hémodialyse. (Les indications sont disponibles en Annexe 4.)

Chaque produit est commercialisé sous plusieurs dosages et les indications diffèrent en fonction des produits et des dosages (Annexe 5).

### *III.1.a.iii. Différences et effets indésirables*

Le risque hémorragique est le principal effet secondaire des héparines, comme pour tout anticoagulant. Un risque d'ostéoporose est possible aussi en cas de traitement prolongé.

Les héparines présentent un risque d'induire des thrombopénies ou TIH (thrombopénie induite par l'héparine) qui nécessite la surveillance de la numération plaquettaire (13).

- Thrombopénie de type I : plus fréquente. Elle ne nécessite pas l'arrêt du traitement car transitoire, modérée et d'origine non immunologique.
- Thrombopénie de type II : d'origine immunologique. Elle est grave car elle peut être associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Elle doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm3 et/ou une chute des plaquettes > 30% entre le 5e et 21e jour suivant l'instauration du traitement (pic vers le 10e jour). Elle est plus fréquente sous HNF mais sa prévalence est encore mal évaluée.

Les HNF ayant une demi-vie courte, elles nécessitent une perfusion intraveineuse en continu ou deux à trois injections sous-cutanées par jour. La liaison aux protéines plasmatique est importante et elles présentent une importante variabilité de la réponse anticoagulante. Les HBPM possèdent une demi-vie plus longue et ne nécessitent donc qu'une à deux injections sous-cutanées, elles se lient moins aux protéines plasmatiques et elles présentent une meilleure prédictibilité de la réponse anticoagulante. Elles sont souvent préférées aux HNF mais, contrairement à ces dernières, elles ne peuvent pas être utilisées en cas d'insuffisance rénale sévère.

### III.1.b. **Fondaparinux**

Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, commercialisé depuis 2002, qui s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée. Le fondaparinux est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine. Ses indications, en traitement préventif ou curatif, varient en fonction du dosage (cf. tableau en Annexe 6)

### III.1.c. **Autres anticoagulants injectables**

Ces anticoagulants réservés à des cas particuliers, ont des indications très précises et un coût très élevé :

- Antithrombine (Aclotine®) ;
- Argatroban (Arganova®) : inhibiteur direct de la thrombine ;
- Bivalirudine (Angiox®) : inhibiteur direct de la thrombine ;
- Danaparoïde (Orgaran®) : inhibiteur préférentiel du FXa ;
- Défibrotide (Defitelio®) : sel de sodium d'un mélange complexe d'oligodésoxyribonucléotides simples brins d'origine porcine ;
- Protéine C (Protexel®) : GP vitamine K dépendante, inhibitrice de la coagulation.

## *III.2. Les anticoagulants oraux*

### III.2.a. **Les Anti-Vitamines K ou AVK (14) (15)**

Il y a deux familles disponibles (les indications sont disponibles en Annexe 7) :

- Les coumariniques :
  - l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom® et Minisintrom® ;
  - la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine®.
- Un dérivé de l'indanedione : la fluindione commercialisé sous le nom de Previscan®.

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau du foie. Pour être fonctionnels, les facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S (inhibiteurs physiologiques de la coagulation) doivent subir une gamma-carboxylation post-traductionnelle faisant intervenir une carboxylase. Cette dernière utilise la vitamine K réduite comme cofacteur qui se retrouve alors sous forme époxyde. Afin de revenir à sa forme réduite, la vitamine K époxyde réductase doit intervenir. C'est cette enzyme que les AVK inhibent par analogie de structure avec la vitamine K. Il n'y a donc plus de vitamine K sous forme active, empêchant ainsi la transformation en formes biologiquement actives de ces facteurs.

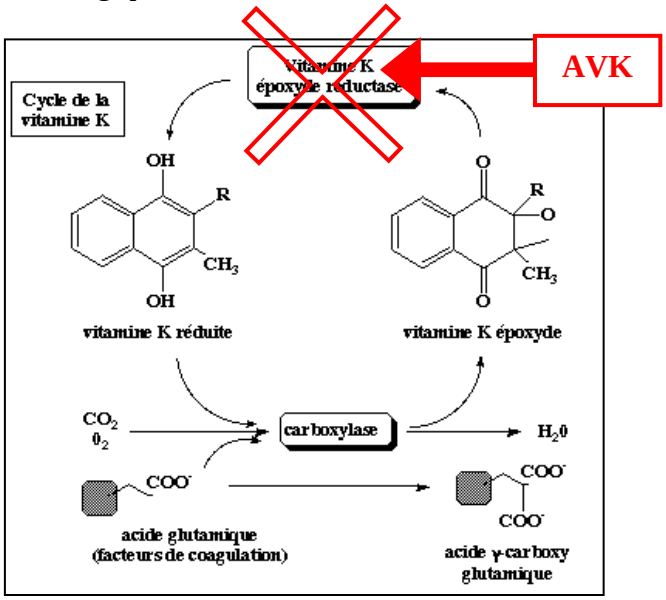



Figure 7 : Schéma adapté de B. Le Bonniec, Médecine sciences, vol. 20, de 2004 mettant en évidence la gamma carboxylation et le site d'action des AVK

Côté Pharmacocinétique (Annexe 8), les AVK sont rapidement absorbés par voie digestive mais ils présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques (90 à 99 %) responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. Seule la forme libre est active.

Les AVK induisent une baisse de prothrombine (TP) dans les 36 à 72 heures et le délai d'action va dépendre de la demi-vie des facteurs inhibés qui varie de 6 heures (facteur VII et protéine C) à 2-4 jours (facteurs X et II). L'équilibre thérapeutique n'est atteint qu'au bout d'un minimum de 5 jours. Ces molécules ne sont donc pas des anticoagulants d'urgence. L'action anticoagulante peut persister 2 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

Le risque hémorragique est le principal risque d'un traitement par AVK. La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage.

Les interactions (11) (16) sont nombreuses :

- Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue (diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral, ..). Inversement en cas d'augmentation d'apport. Les légumes verts sont riches en vitamine K (épinards, choux, brocolis, navets, avocat, …). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais aucune restriction n'est à recommander.
- Un grand nombre de médicaments interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK, en potentialisant (inhibiteurs enzymatiques) ou par déplacement des protéines plasmatiques (salicylés à dose anti-inflammatoire, …) ou en diminuant leurs effets (inducteurs enzymatiques).
- Certaines situations physiologiques peuvent aussi augmenter l'effet des AVK : les infections, les cancers (réponse aléatoire au traitement et interactions avec certaines chimiothérapies), insuffisance rénale et hépatique par diminution de l'albuminémie.
- Avec les médicaments qui agissent aussi sur l'hémostase.
- Il existe enfin des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK qui sont caractérisés par une variabilité inter et intra individuelle importante.

Du fait de la variabilité individuelle, des nombreuses interactions possibles et de la fenêtre thérapeutique étroite, il est nécessaire de réaliser un contrôle régulier du traitement. Cette surveillance repose sur le contrôle de l'INR (International Normalized Ratio) au moins une fois par mois en routine lorsque l'INR est stabilisé. Au début du traitement, il devrait être réalisé beaucoup plus fréquemment, tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, notamment car le risque hémorragique est plus important. (17)

En fonction des résultats de l'INR, on déterminera que le traitement est équilibré ou déséquilibré. Un contrôle biologique doit aussi être envisagé 2 à 3 jours après toute situation

susceptible de perturber l'INR. Parfois l'INR reste instable sans qu'une cause soit réellement identifiée. Pour la plupart des indications, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5. Cependant, l'INR cible dépend du type de prothèse et des caractéristiques du patient (Annexe 9).

Pour aider à la prise en charge et à la surveillance du traitement, un carnet d'information et de suivi, prévu dans les autorisations de mise sur le marché des AVK, doit être mis à disposition des patients. Il peut être commandé sur le site du Cespharm* (Annexe 10).

*(*) Note : Le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) a pour vocation d'aider les pharmaciens à s'impliquer dans la prévention, l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient. Ses principales missions sont :*

- *contribuer à l'information et la formation des pharmaciens dans le domaine de la santé publique ;*
- *fournir aux pharmaciens des outils d'information et d'éducation du public ;*
- *relayer auprès des pharmaciens les campagnes nationales et mondiales de santé publique ;*
- *concevoir et réaliser des actions de santé publique menées par les pharmaciens ;*
- *collaborer avec les différents acteurs de la prévention et de l'éducation sanitaire.*

## *III.3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Les AODs représentent une classe non homogène de molécules en termes de mécanisme d'action et de profils pharmacocinétiques.

### III.3.a. **Molécules commercialisées en France**

- Le Dabigatran, Pradaxa®, inhibiteur sélectif de la thrombine (FIIa). Il est commercialisé depuis fin 2008.



- Le Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa.
    - Le Rivaroxaban est commercialisé depuis 2009.




    - Alors que l'Apixaban, commercialisé depuis 2012, est le dernier arrivé sur le marché français.




    - Remarque : Un nouvel inhibiteur du FXa par voie orale devrait être commercialisé à partir de septembre 2016 en France (18). Il s'agit de Lixiana® (edoxaban) dont le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a recommandé l'autorisation en Europe début 2015 (19). Voici ci-après, ce à quoi devrait ressembler son conditionnement :



Au niveau du résumé des caractéristiques du produit, Lixiana® existe en trois dosages : 15, 30 et 60 milligrammes, mais il n'est pas certain qu'il obtienne une AMM en France pour le dosage de 15 mg, au vu du compte rendu de l'ANSM de 2014 (20).

### III.3.b. **Indications et posologies (21) (22) (23) (24)**

Les indications sont les suivantes, mais dépendent de la molécule et du dosage (tableau 3) :

- Prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG).
    - Gélules à 75 et 110 mg pour le Pradaxa® ;
    - Comprimés à 10 mg pour le Xarelto® ;
    - Comprimés à 2,5 mg pour l'Eliquis®.
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) 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 ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle)
    - Gélules à 110 et 150 mg pour le Pradaxa® ;
    - Comprimés à 15 et 20 mg pour le Xarelto® ;
    - Comprimés à 2,5 et 5 mg pour l'Eliquis® ;
    - Bientôt le Lixiana®.
- Traitement des TVP et EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte.
    - Gélules à 110 et 150 mg pour le Pradaxa® ;
    - Comprimés à 15 et 20 mg pour le Xarelto® ;
    - Comprimés à 2,5 et 5 mg pour l'Eliquis® ;
    - Bientôt le Lixiana®

Contrairement aux autres AODs, la posologie recommandée sera en une seule prise par jour pour le Lixiana®, quelle que soit l'indication.

Remarque : Après PTG ou PTH, l'anticoagulation est débutée à des temps différents en fonction de la molécule :

- Dabigatran : 1 à 4 h après la chirurgie.
- Rivaroxaban : 6 à 10 h après.
- Apixaban : 12 à 24 h après.

| | Prévention de la ETEV après chirurgie pour PTH ou PTG | Prévention des AVC et des ES dans la FANV | Traitement et prévention des récidives de TVP et EP |
|---|---|---|---|
| **Dabigatran** | - 2 comprimés de 110 mg en **1 seule prise** soit 220 mg durant :<br>- PTG : 10 jours<br>- PTH : 28-35 jours<br>- 2 comprimés de 75 mg en 1 seule prise chez les populations à risque* (durée identique) | - 2 comprimés de 150 mg en **2 prises** soit 300 mg par jour au long cours<br>- 2 comprimés de 110 mg en 2 prises chez les patients à risque** | - 2 comprimés de 150 mg en **2 prises** soit 300 mg par jour pendant au moins 5 jours après anticoagulants par voie parentérale. Durée à individualiser (3 mois ou plus)<br>- 2 comprimés de 110 mg en 2 prises chez les patients à risque** |
| **Rivaroxaban** | **1 comprimé** de 10 mg par jour pendant :<br>- PTG : 14 jours<br>- PTH : 35 jours | - **1 comprimé** de 20 mg par jour pendant 1 an<br>- 15 mg par jour chez le sujet à risque*** | 2 comprimés de 15 mg **en 2 prises de J1 à J21 puis 1** comprimé de 20 mg par jour.<br>Durée à individualiser (3 mois ou plus) |
| **Apixaban** | 2 comprimés de 2,5 mg en **2 prises** par jour pendant :<br>- PTG : 10-14 jours<br>- PTH : 32-38 jours | - 2 comprimés de 5 mg en **2 prises** par jour au long court<br>- 2 comprimés de 2,5 mg si sujet à risque**** | - Curatif : 10 mg (2 comprimés de 5 mg) **2 fois par jour** (soit 20 mg/j) les 7 premiers jours puis 5 mg 2 fois par jour (3-6 mois) puis :<br>- Prévention de récidive : 2,5 mg 2 fois par jour |
| **Edoxaban**<br><br>*(pas encore commercialisé et indiqué en France)* | Non indiqué | 60 mg en **1 seule prise** par jour poursuivi à long terme | - 60 mg en **1 seule prise** par jour après administration d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (non simultanée) (3mois ou plus) ;<br>- 30 mg en 1 prise par jour chez les patients à risque***** |

* âge ≥ 75 ans, insuffisance rénale modérée (ClCr = 30-50 ml/min), administration concomitante à des inhibiteurs faibles à modérés de la glycoprotéine P (P-gp) comme le vérapamil, l'amiodarone et la quinidine.

** âge ≥ 80 ans, traitement concomitant par du vérapamil.

*** insuffisance rénale modérée (ClCr = 30-49 ml/min)

**** au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

***** insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine ClCr de 15 à 50 ml/min), poids faible ≤ 60 kg, traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole.

Tableau 3 : Indications et posologies usuelles des AODs (J. Bébot 2015)

### III.3.c. **Pharmacodynamie**

#### *III.3.c.i. Pradaxa® (21) (25)*

Le dabigatran etexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti par hydrolyse en dabigatran sous l'action d'une sérine estérase, au niveau du plasma et du foie. Le dabigatran est la principale substance active plasmatique.

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine, action anti-IIa. La thrombine (sérine protéase) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche donc la formation de caillot. Le dabigatran se fixe au niveau du site actif de la thrombine et inhibe la thrombine libre mais également la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Contrairement aux héparines, la capacité à inhiber la thrombine liée à la fibrine est un avantage théorique important du dabigatran puisque la thrombine liée peut participer à l'expansion du thrombus.

En inhibant la thrombine, le dabigatran empêche donc :

- la conversion du fibrinogène en fibrine ;
- le « feedback » positif sur l'activation de la coagulation ;
- la polymérisation des monomères de fibrine ;
- l'activation plaquettaire ;
- l'inhibition de la fibrinolyse.

#### *III.3.c.ii. Xarelto® (22) (26)*

Le rivaroxaban est un inhibiteur compétitif direct hautement sélectif du facteur Xa, dérivé d'oxazolidinone. En effet, il est 10 000 plus sélectif pour le FXa que vis-à-vis d'autres sérines protéases et ne nécessite pas la présence de cofacteurs. L'inhibition du facteur Xa est réversible et interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Contrairement aux inhibiteurs indirects du facteur Xa, le rivaroxaban inhibe à la fois le facteur Xa libre et le FXa lié au caillot et au complexe de la prothrombinase, prolongeant ainsi le temps de coagulation. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et n'a aucun effet direct sur l'agrégation plaquettaire.

#### *III.3.c.iii. Eliquis® (23)*

L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa qui ne nécessite pas de cofacteur. Comme le rivaroxaban, il inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. Il prévient donc la formation de thrombine et le développement du thrombus. De même, il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire.

### III.3.d. **Pharmacocinétique**

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|---|---|---|---|---|
| **Prodrogue** | Oui | Non | Non | Non |
| **Administration** | Orale | Orale | Orale | Orale |
| **Biodisponibilité** | Faible 6.5 % | Importante 80% Alimentation (↗) et dose dépendante (↘ avec ↗ dose) | Modérée 50% | 62% |
| **Ln PP** | ≈ 35% | 92-95% | 87% | 55% |
| **Métabolisme** | Très faible (<10-15%), Métabolites actifs, Conjugaison et substrat P-gp | Important (2/3), Métabolites inactifs, CYP3A4 et substrat P-gp | Important (1/4), Métabolites inactifs, CYP3A4 et substrat P-gp | Très faible (<10%), dont 3 actifs, hydrolyse, conjugaison ou CYP3A4/5 et substrat P-gp |
| **Elimination** | 85 % rénale inchangée | 33% rénale inchangée, 33% rénale métabolites, 33% biliaire métabolites | 27% rénale et 73% biliaire (inchangée et métabolites) | 35% rénale et 65% biliaire (inchangée et métabolites) |
| **T1/2** | 12-14h | 5-9 heures sujets jeunes et 11-13 h sujets âgés | 12 h | 10-14h |
| **Facteurs d'augmentation ASC** | IR<br>Age<br>Petit poids<br>Femmes | IR<br>Age<br>IH | IR<br>Age<br>Petit poids | IR<br>Petit poids |

Ln PP : liaison aux protéines plasmatiques ; T1/2 : temps de demi-vie ; ASC : aire sous la courbe ; IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique ; P-gp : glycoprotéine P

Tableau 4 : Pharmacocinétique des AODs (J. Bébot 2015)

### III.3.e. **Lixiana®**

L'edoxaban est un inhibiteur direct et réversible hautement sélectif du facteur Xa, comme le rivaroxaban et l'apixaban.

L'étude pharmacocinétique de Mohinder S. Bathala et al. (52) a évalué la pharmacocinétique de l'edoxaban radiomarqué après administration par voie orale chez 11 patients. L'absorption de l'edoxaban est rapide (Cmax en 0,5-1h). L'excrétion à 168 heures post administration est de 97,6 % de la dose administrée ; elle est à 62,2% fécale (49,1% sous forme inchangée) et à 35,4% urinaire (23,8% sous forme inchangée). Le ratio des aires sous la courbe ou AUC (A*rea Under the Curve*) edoxaban / radioactivité totale est voisin de 1 ; ce qui montre que l'edoxaban est peu métabolisé. Les métabolites (M) retrouvés dans l'urine sont : M1 (majoritaire), M4 et M6. M4, M6 et M8 sont retrouvés dans les fèces. L'edoxaban est retrouvé principalement sous forme inchangé dans le sang, mais aussi sous forme de métabolites. Le métabolite le plus abondant est M4 (3,49%) suivi de M6 (à 2,11%) puis M1 (1,85%) et M8 (0,34%). L'élimination de l'edoxaban et de ses métabolites se fait de manière biphasique. L'absorption de l'edoxaban étant de 62,2%, l'edoxaban retrouvé dans les fèces est constitué de l'edoxaban issu de l'excrétion biliaire et de l'edoxaban non absorbé. Le métabolisme de l'edoxaban joue donc un rôle non majoritaire dans son élimination.

Une étude de phase II (53) (54) a comparé la mono-prise de warfarine avec la mono- ou bi-prise d'edoxaban à 30 mg et à 60 mg durant 3 mois chez des patients atteints de FANV. Les résultats obtenus, concernant la corrélation entre activité anti-Xa de l'edoxaban et sa concentration plasmatique ainsi que la survenu d'accidents hémorragiques, sont intéressants. La mono-prise de 60 mg et la bi-prise de 30 mg donnent les résultats les plus intéressants. L'incidence d'événements hémorragiques non graves était supérieure chez les patients prenant deux prises de 30 mg en comparaison au groupe à 60 mg en mono-prise. Il en est de même pour l'incidence des événements hémorragiques majeurs, des accidents vasculaires cérébraux et des accidents emboliques. L'AUC ne varie pas significativement entre ces deux modes d'administration (2x30 mg ou 1x60 mg) mais, en mono-prise, la Cmax est supérieure et la Cmin inférieure. L'incidence des événements hémorragiques est corrélée à la Cmin. L'activité anti-Xa est supérieure chez la population à 60 mg en mono-prise. L'étude montre que le temps passé au dessus d'une certaine valeur de l'activité anti-Xa est corrélé au risque hémorragique et ce temps est supérieur chez les patients en bi-prise de 30 mg. Cela explique que le Lixiana® est recommandé, selon le résumé des caractéristiques du produit (24), à la

posologie de 60 mg en une seule prise par jour (dose réduite à 30 mg en une seule prise chez les patients à risque (tableau 3)).

Une hypothèse peut être émise afin d'expliquer les différences observées sur la survenue d'événements hémorragiques, les valeurs de Cmax, de Cmin et de l'activité anti-Xa. La pharmacocinétique particulière de l'edoxaban pourrait l'expliquer, plus particulièrement du fait de son élimination biphasique.

### III.3.f. **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables de ces molécules consistent en des hémorragies (surtout au niveau du système digestif) et des troubles digestifs (nausées, mais aussi diarrhées et douleurs abdominales), surtout pour le dabigatran.

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran (fréquentes), moins souvent avec le rivaroxaban (rares) et l'apixaban (peu fréquentes). Par contre, des augmentations d'ALAT et d'ASAT ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec la dabigatran et l'apixaban. Les AODs font d'ailleurs l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les atteintes hépatiques.

L'edoxaban induirait des anomalies de la fonction hépatique, des troubles digestifs (surtout nausées) ainsi que des affections cutanées fréquentes, en plus du risque hémorragique commun à la famille.

### III.3.g. **Contre-indications**

Ces quatres molécules ont en commun les contre-indications suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale ;
- femme enceinte ou allaitante ;

- traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant oral ou parentéral (sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'héparine aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel).

Contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa®) :

- insuffisance rénale sévère (Clairance de la Créatinine < 30 mL/min) ;
- traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone ;
- insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ;
- porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

Contre-indications spécifiques au rivaroxaban (Xarelto®) à l'apixaban (Eliquis®) et à l'edoxaban (Lyxiana®) :

- atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C ;
- spécifique au rivaroxaban : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT ;
- spécifique à l'edoxaban (Lyxiana®) : Hypertension artérielle sévère non contrôlée.

### III.3.h. **Interactions médicamenteuses**

#### *III.3.h.i. Dabigatran*

**Le dabigatran etexilate** est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran et donc entraîner un risque majoré de saignement.

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués :
Le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone.
Un traitement concomitant avec le tacrolimus n'est pas recommandé.
La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp tels que l'amiodarone, le posaconazole, la quinidine, le vérapamil, le ticagrelor et la clarithromycine.

Inducteurs de la P-gp :

L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gp peut entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et donc une baisse d'efficacité. Sont donc déconseillés : la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine et la phénytoïne.

### *III.3.h.ii. Rivaroxaban et apixaban*

En plus d'être un substrat de la P-gp, le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats du CYP3A4. Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules à un niveau cliniquement significatif et majorer le risque de saignement.

L'utilisation de Xarelto® et de l'Eliquis® est donc déconseillée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole) et les inhibiteur de la protéase du VIH comme le ritonavir.

De même avec les inducteurs du CYP3A4 associées à une réduction des effets pharmacodynamiques (à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose) : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis.

### *III.3.h.iii. Edoxaban*

Selon le RCP, les interactions étudiées avec l'edoxaban sont celles avec les inhibiteurs de la P-gp. Il n'y a pas de contre-indication émise mais une adaptation de la posologie à 30 mg au lieu de 60 mg avec les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine et kétoconazole. Pour les inhibiteurs plus faibles, comme la quinidine, le vérapamil et l'amiodarone, aucune adaptation posologique n'est conseillée.
Les inhibiteurs de la protéase du VIH n'ont pas été étudiés.

### *III.3.h.iv. Tableau de synthèse*

Le tableau ci-après met en évidence de façon plus visible les différentes interactions étudiées grâce à un code couleur.

- Le rouge correspond à une contre-indication ou une association déconseillée ;
- L'orange correspond à la nécessité d'adaptation posologique ;
- Le jaune correspond à la réduction de posologie si présence d'un autre critère jaune ;
- Le hachuré correspond aux interactions qui n'ont pas été étudiées ou dont les résultats ne sont pas communiqués.

**Table 5 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dosing**

| | Via | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban[a] | Rivaroxaban |
|---|---|---|---|---|---|
| Atorvastatin | P-gp competition and CYP3A4 inhibition | +18%[29] | No data yet | No effect[30] | No effect[27,31] |
| Digoxin | P-gp competition | No effect[32] | No data yet | No effect[30] | No effect[27,33] |
| Verapamil | P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition) | +12–180%[24] (reduce dose and take simultaneously) | No data yet | +53% (SR)[30] (reduce dose by 50%)[a] | Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min) |
| Diltiazem | P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition | No effect[24] | +40%[SmPC] | No data yet | Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min) |
| Quinidine | P-gp competition | +50% | No data yet | +80%[30] (reduce dose by 50%)[b] | +50% |
| Amiodarone | P-gp competition | +12–60%[24] | No data yet | No effect[30] | Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min) |
| Dronedarone | P-gp and CYP3A4 inhibitor | +70–100% (US: 2 × 75 mg) | No data yet | +85% (reduce dose by 50%)[a] | No data yet |
| Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole | P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition | +140–150% (US: 2 × 75 mg) | +100%[SmPC] | No data yet | Up to +160%[27] |
| Fluconazole | Moderate CYP3A4 inhibition | No data yet | No data yet | No data yet | +42% (if systemically administered)[27] |
| Cyclosporin; tacrolimus | P-gp competition | No data yet | No data yet | No data yet | +50% |
| Clarithromycin; erythromycin | P-gp competition and CYP3A4 inhibition | +15–20% | No data yet | No data yet | +30–54%[26,27] |
| HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) | P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition | No data yet | Strong increase[SmPC] | No data yet | Up to +153%[27] |
| Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital | P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers | −66%[34] | −54%[SmPC] | −35% | Up to −50% |
| Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide) | GI absorption | −12–30%[22–24] | No data yet | No effect | No effect[21,25] |
| **Other factors** | | | | | |
| Age ≥80 years | Increased plasma level | No data yet | | | |
| Age ≥75 years | Increased plasma level | No data yet | | | |
| Weight ≤60 kg | Increased plasma level | | | | |
| Renal function | Increased plasma level | See Table 7 | | | |
| Other increased bleeding risk | | Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3 | | | |

**Red**, contraindicated/not recommended.
**Orange**, reduce dose (from 150 mg bid to 110 mg bid for dabigatran; from 20 mg to 15 mg qd for rivaroxaban; from 5 mg bid to 2.5 mg bid for apixaban).
**Yellow**, consider dose reduction if another 'yellow' factor is present.
**Hatching**, no data available; recommendation based on pharmacokinetic considerations.
[a]No EMA approval yet. Needs update after finalization of SmPC.
[b]Prespecified dose reduction has been tested in Phase 3 clinical trial (to be published).
BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastro-intestinal.

Tableau 6 : Effet des interactions médicamenteuses et de facteurs physiologiques sur les taux d'AOD dans le plasma, (H. Heidbuchel et al. 2013) (27)

# IV. Evolution de l'utilisation des anticoagulants (2)

L'utilisation des anticoagulants augmente au cours du temps. Le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant au cours de l'année 2011 est estimé à 2,6 millions contre 3,12 millions en 2013. L'utilisation des anticoagulants oraux est elle-même croissante (figure 8).

Selon l'ANSM, les données de ventes annuelles montrent que :

- les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2012, avec une croissance nettement plus marquée à partir de 2011 ;
- les ventes des AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 mais ont commencé à décroître en 2012 ;
- les ventes des AODs ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009, et surtout depuis 2012.

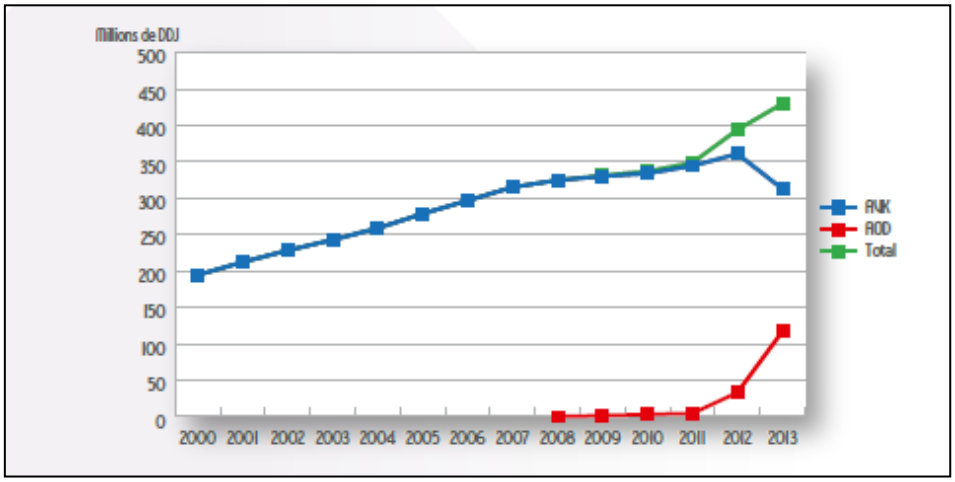



Figure 8 : Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en millions de DDJ (ANSM, avril 2014)

*Établie sous l'égide de l'OMS, la dose définie journalière ou DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne constitue un étalon de mesure qui, en éliminant les problèmes liés aux tailles de conditionnement et aux dosages différents d'une même substance active, permet de comparer les niveaux de consommation des médicaments.*

Malgré l'efficacité des AVK, leur marge thérapeutique étroite et l'instabilité de l'INR dans certains cas, obligent à une surveillance étroite, nécessitant au moins un dosage biologique par mois.

En effet, malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse. L'étude EMIR en 2007 avait d'ailleurs montré que les AVK correspondent à la plus forte incidence d'hospitalisation pour complications iatrogéniques (12,3 %) et on estime qu'il y a environ 5000 cas d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

Ces différentes contraintes de traitement peuvent expliquer l'évolution de la prescription vers les AODs qui sont présentés comme ayant un profil d'utilisation simplifié pour une efficacité comparable.

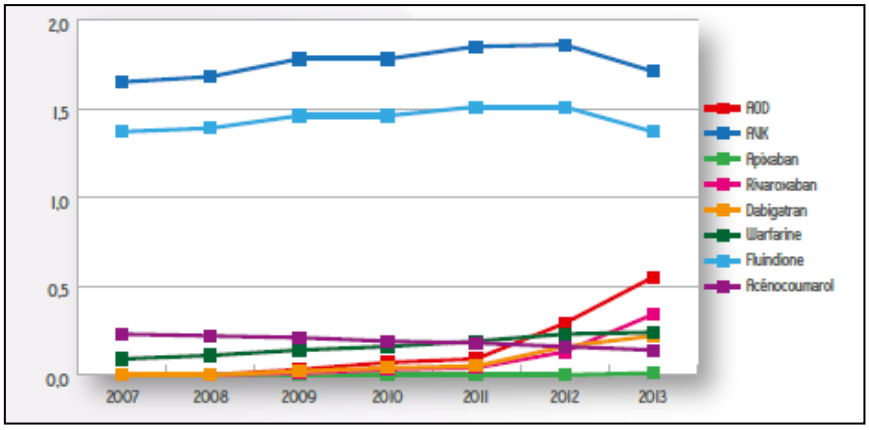



Figure 9 : Evolution annuelle d'utilisation des AOD et des AVK en % (ANSM, avril 2014)

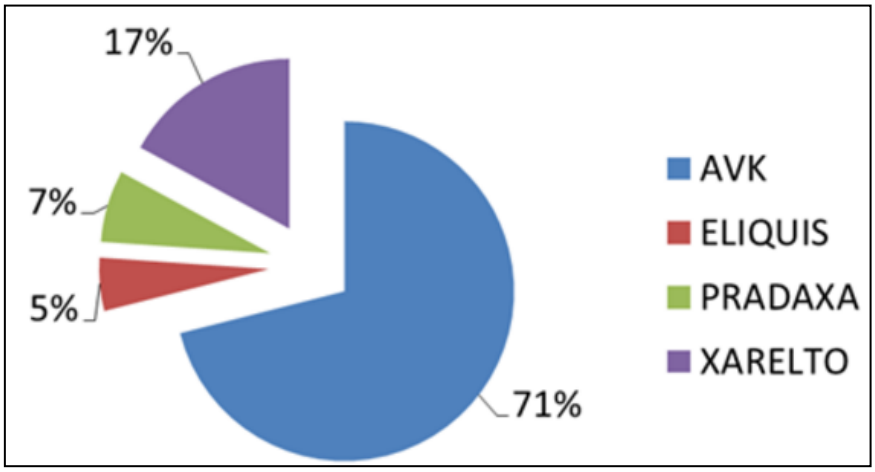



Figure 10 : Pourcentage de prescription des anticoagulants, données françaises de novembre 2014 à novembre 2015 (J. Bébot, 2015)

Les derniers chiffres indiquent toujours une utilisation majoritaire des AVK. Le rivaroxaban est le plus prescrit des AODs, malgré que le dabigatran soit commercialisé depuis un peu plus longtemps. Malgré la commercialisation plus récente de l'apixaban, celui-ci est presque autant prescrit que le dabigatran. Les plaintes de 2013 suite aux décès de quatre patients sous

Pradaxa® (28) ainsi que la baisse du service médical rendu (29) (en prévention des ETEV en chirurgie programmée de la hanche ou du genou et en prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de FANV) suivi de la baisse de son remboursement, ont très probablement contribué à ces chiffres.

Pour les héparines (figure 11), la voie parentérale et le risque de TIH, peuvent faire préférer l'utilisation des anticoagulants oraux lorsque cela est possible.

Le pourcentage d'utilisation des héparines reste tout de même relativement stable au cours du temps. Les HNF sont moins utilisées que les HBPM et concernent surtout une population plus âgée avec prédominance de sexe masculin, ce qui peut être expliquée par le fait qu'elles sont surtout prescrites en cas d'insuffisance rénale.

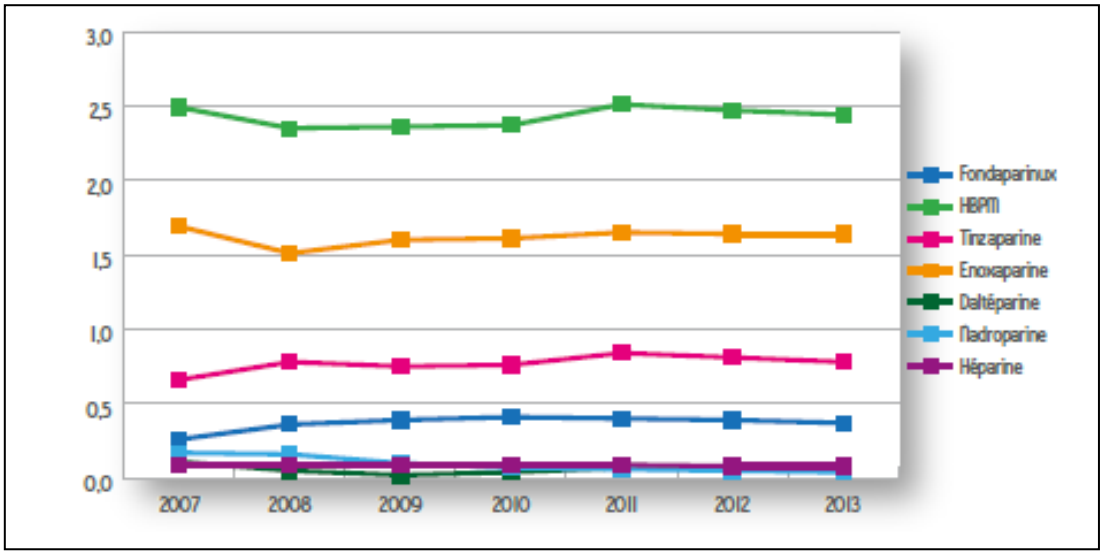



Figure 11 : Evolution annuelle d'utilisation des HNF, HBPM et fondaparinux en % (ANSM, avril 2014)

L'arrivée des AODs a fait espérer une anticoagulation plus stable, ne nécessitant pas de surveillance biologique de routine et avec une diminution des accidents iatrogènes.

La réalité est que le risque hémorragique reste bien présent. L'augmentation de l'utilisation des AODs a ralenti à partir d'avril 2013 à la suite d'évènements indésirables très médiatisés et des actions de sensibilisation menées conjointement par les différentes instances de santé.

# V. Résultat des différentes études pivots et de suivi des AODs

## *V.1. Etude RE-LY (28)*

L'étude RE-LY (*Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy*) de **2009** a comparé l'efficacité de la warfarine (pour un objectif INR entre 2 et 3) et du dabigatran (2x110mg ou 2x150mg par jour) dans la FANV sur un échantillon de 18 113 patients, durant 2 ans. Dans cette étude, le dabigatran 150mg est supérieur à la warfarine pour la prévention des AVC ou des embolies systémiques et le dabigatran 110mg est non inférieur à la warfarine. Il n'y a pas de différence significative entre le dabigatran à 150 mg et la warfarine dans les hémorragies graves mais par contre ce risque est diminué avec le dabigatran à 110mg. Le risque de survenue d'AVC hémorragique est plus faible sous dabigatran que sous warfarine ainsi que celui des hémorragies fatales. Le taux d'infarctus du myocarde (IDM) est augmenté de façon non significative chez les patients recevant du dabigatran. Le dabigatran 150 mg présente un taux augmenté d'hémorragies gastro-intestinales.

## *V.2. Etude RE-COVER (29)*

L'étude RE-COVER de **2009** a aussi comparé le dabigatran (2x150mg par jour) à la warfarine (pour un objectif INR entre 2 et 3) durant 2 ans dans le traitement aigu de la MTEV et en relai d'une anticoagulation parentérale (de 9 jours environ). L'observation des 2539 patients était de 6 mois de façon à évaluer le taux de récidives d'ETEV. Le dabigatran était non inférieur à la warfarine dans la prévention des récidives d'ETEV. Le taux d'hémorragies majeures ou non majeures était inférieur avec le dabigatran, mais la mortalité était similaire dans les deux groupes. Ces résultats étaient donc cohérents avec l'étude RE-LY précédente.

## *V.3. Etude ROCKET-AF (30)*

L'étude ROCKET-AF *(Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)* de **2011** a comparé l'efficacité de la warfarine (objectif d'INR entre 2 et 3) et du rivaroxaban (à 20 mg ou 15 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée) dans la FANV chez 14 264 patients sur une durée de 30 mois. Le rivaroxaban a prouvé sa non infériorité par rapport à la warfarine mais il ne semble pas supérieur dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. Le risque de saignement intracrânien et d'hémorragies

fatales est légèrement plus faible sous rivaroxaban que sous warfarine, mais le risque d'évènements hémorragiques graves est sensiblement identique. Les saignements d'origine digestive sont par contre plus fréquents sous rivaroxaban.

### *V.4. Etudes EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE (31) (32)*

Ces deux études parues respectivement en **2010** et en **2012**, ont évalué l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban seul (15mg x 2 par jour pendant 3 semaines puis 20mg par jour) en comparaison à un AVK (warfarine ou acénocoumarol, INR entre 2 et 3) en relais d'une anticoagulation parentérale (énoxaparine) avec pour critère de jugement principal la survenue d'ETEV récurrents. L'étude EINSTEIN-DVT a duré environ 2,5 ans et a inclus 3449 patients atteints de TVP et l'étude EINSTEIN-PE a durée 4 ans et incluait 4832 patients atteints d'EP. Elles ont montré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en relais de l'énoxaparine, un risque d'hémorragies majeures similaire dans l'étude EINSTEIN-DVT et moins important sous rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN-PE.

### *V.5. ARISTOTLE (33)*

L'étude ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*) de **2011** a comparé l'efficacité de la warfarine (pour un objectif INR entre 2 et 3) et de l'apixaban (5 mg x 2 par jour ou dose réduite à 2,5 mg chez les patients présentant au moins deux des critères suivants : plus de 80 ans, créatinine sérique $\geq$ 1,5 mg/dL, moins de 60 kg) dans une cohorte de 18 201 patients durant 40 mois.

L'apixaban a été supérieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques La survenue d'AVC hémorragique était moins importante sous apixaban ainsi que le risque d'hémorragies graves et de saignements intracrâniens. Il en est résulté aussi une mortalité plus faible.

### *V.6. Etude AMPLIFY (34)*

Cette étude de **2013** a comparé pendant 4 ans, chez 5400 patients atteints d'ETEV, l'apixaban (10 mg x 2 par jour pendant 7 jours puis 5 mg x 2 par jour pendant 6 mois) par rapport au traitement par énoxaparine suivi de warfarine. L'apixaban était aussi efficace dans la prévention de récidives d'ETEV (TVP ou EP) et était associé à une réduction d'hémorragies majeures et non majeures. La mortalité était comparable dans les deux groupes.

*Les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des différents essais cliniques sont relativement comparables entre les AODs et la warfarine. Avec globalement, des hémorragies intracrâniennes qui sont moins fréquentes par rapport à la warfarine, mais des hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes. On peut penser que ce sont ces « bons résultats » qui ont aussi contribués à l'augmentation des ventes d'AODs jusqu'en 2012.*

## *V.7. Alertes et études de suivi*

En avril **2012**, suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'Afssaps rappelle aux professionnels de santé, dans un « point information », les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa® et Xarelto® (35) (36).

Puis en janvier **2013**, suite aux résultats de l'étude clinique RE-ALIGN *« Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt »* de 2012, les laboratoires Boehringer Ingelheim, en accord avec l'EMA et l'ANS, précisent que l'utilisation de Pradaxa® est contre-indiquée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. En effet, l'étude RE-ALIGN a comparé le dabigatran et la warfarine chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque mécanique et a montré un risque plus important d'événements thromboemboliques (AVC ou thrombose de valve) et d'hémorragies chez les patients traités par dabigatran (37) (38) (39).

Puis en septembre **2013**, les laboratoires commercialisant les AODs (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et l'ANSM s'associent pour mettre à nouveau en garde les professionnels de santé contre les risques de complications hémorragiques liés à ces médicaments (40) (41).

Il parait légitime de supposer que ce sont ces différentes alertes et mise en garde qui ont entraînées une diminution de l'utilisation des AODs courant 2013.

### V.7.a. **Projet NACORA :**

La CNAMTS et l'ANSM ont menées conjointement deux études de pharmaco-épidémiologie menées "en vie réelle" dans le cadre de la surveillance des AODs, dans un projet commun appelé NACORA pour NACO (Nouveaux AntiCoagulants Oraux, ancienne dénomination des AODs) et Risques Associés. Elles ont été réalisées fin 2012 à partir de la base de données de l'assurance maladie (SNIIRAM ou Système national d'information inter-régimes de

l'Assurance maladie) et des données d'hospitalisation du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information). Etant donné la période observée, l'apixaban n'a pas été intégré dans ces études. Leurs résultats sont parus dans deux rapports de juin 2014 (42) (43).

#### *V.7.a.i. .Etude « NACORA BR » : patient naïf d'anticoagulant oral*

Le terme « BR » dans la dénomination de cette étude fait référence au rapport Bénéfice/Risque. L'objectif de cette étude, incluant 71 589 patients, était d'évaluer le risque d'hémorragies majeures chez les nouveaux utilisateurs d'AOD (dabigatran et rivaroxaban) en comparaison des nouveaux utilisateurs d'AVK pendant les 90 premiers jours de traitement. (42)

Les résultats de cette étude sont rassurants puisqu'ils ne montrent pas d'excès de risque hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD versus AVK, dans le cadre de cette observation à court terme.

#### *V.7.a.ii. Etude «NACORA switch» : patient initialement sous AVK*

Cette autre étude, constituée de 24 820 patients, comparait sur 4 mois le risque d'hémorragies majeures entre les patients qui passaient d'un traitement par AVK à un traitement par AOD (dabigatran et rivaroxaban) (9 520 individus « switch ») par rapport aux patients conservant leur traitement par AVK (15 300 individus « non-switch »). (43)

Les résultats sont jugés rassurants ici aussi puisque le passage de l'AVK à l'AOD n'a pas augmenté le risque hémorragique majeur en 4 mois, ni le risque d'AVC ischémique, d'embolie systémique ou d'infarctus du myocarde.

#### *V.7.a.iii. Bilan NACORA*

Les résultats de ces deux études confirment donc que le risque d'hémorragies majeures avec les AODs est comparable à celui des AVK et que les AODs présentent un risque comparable sur les critères secondaires que sont les AVC, les embolies systémiques et l'IDM. Ces résultats sont cohérents avec les publications internationales récentes mais sont limités par la courte durée d'observation. La surveillance doit donc être poursuivie afin d'obtenir des données relatives à un usage prolongé des AODs.

C'est dans ce sens que Boehringer Ingelheim continue à évaluer PRADAXA en conditions réelles d'utilisation. Au niveau international, GLORIA™-AF, l'un des registres les plus

importants sur la FA regroupe actuellement les données de plus de 10 000 patients traités par AOD et AVK et d'autres études de pharmaco-épidémiologie sont actuellement menées en France (44).

### V.7.b. **GARFIELD-AF**

Le registre GARFIELD (45a) (45b) dont l'acronyme correspond à « *Global Anticoagulant Registry in the Field* » est une étude prospective observationnelle multicentrique, de très grande taille, qui a prévu d'inclure 55 000 patients, répartis en cinq études de cohorte, provenant de plus de 35 pays, de façon randomisée et représentant les différents modes de prise en charge de la fibrillation atriale au niveau international. Il s'agit de l'étude la plus vaste et la plus longue (données de suivi prélevées pendant 2 à 8 ans à compter de la date du diagnostic) sur les patients atteints d'une FA, nouvellement diagnostiquée (moins de 6 semaines) et présentant au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC. GARFIELD-AF vise à documenter l'impact des traitements à base d'anticoagulants sur les complications thromboemboliques et hémorragiques qui surviennent dans cette population de patients.

Les résultats de la première cohorte sont disponibles. Elle s'est déroulée entre décembre 2009 et octobre 2011 et comprenait 10537 patients. En disposant des données de la population française incluse dans cette étude, il est possible de faire des comparaisons avec la population mondiale. Dans le registre global, il y a 6,5 % des patients qui n'ont aucun traitement antithrombotique, 57,4 % sous AVK et 38,2 % sous antiagrégants plaquettaires. Le registre montre une corrélation parfaite entre le taux de survenue des accidents vasculaires cérébraux et les scores de risque (CHA2DS2-VASc). Les groupes traités par AVK, mais présentant de mauvais INR ont les taux d'accident vasculaire cérébral, de saignement majeur et de décès qui sont les plus élevés. Les données spécifiquement françaises montrent que le taux d'anticoagulation reste faible mais le résultat global est un peu meilleur que dans la population mondiale, des progrès peuvent être faits.

Les tout premiers résultats sur deux ans du registre GARFIELD-AF, issus des cohortes 1 et 2, montrent que les décès (toutes causes confondues) sont l'événement majeur le plus fréquent chez plus de 17 000 patients atteints d'une fibrillation auriculaire récemment diagnostiquée, loin devant le taux d'AVC ou d'hémorragies graves. Ces résultats prospectifs mettent en évidence un taux de mortalité de 3,83 % par année-personne, comparativement à des taux

d'AVC de 1,25 % par année-personne et des taux d'hémorragies graves de 0,70 % par année-personne.

Les résultats sur un an de plus, pour plus de 28 000 patients atteints d'une FA au sein des cohortes 1 à 3, montrent un impact probable des comorbidités. Les patients ayant une maladie rénale chronique modérée à sévère et les patients ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire présentaient un taux de mortalité considérablement plus élevé que la population globale (respectivement 9,4 % et 6,9 %, contre 4,0 %). Ces résultats suggèrent une augmentation de la prescription d'anticoagulants chez les patients atteints d'une FA et présentant ces comorbidités.

L'observation de près de 40 000 patients atteints d'une FA via les 4 cohortes séquentielles de 2010 à 2015 révèle une évolution du traitement de la FA à l'échelle mondiale, avec une augmentation des traitements à base d'anticoagulants dans le cadre de la prévention des AVC (de 57,4 % à 71,1 %). L'utilisation des antagonistes AVK et des médicaments antiplaquettaires a chuté (de 83,4% à 50,6 %), au profit des AODs (de 4,1 % à 37,0 %, mais avec des variations importantes en fonction des pays de 2,6 % à 58,0 %).

Les observations du monde réel qui continuent d'être recueillies dans le registre GARFIELD-AF (près de 45 000 patients ont été recrutés entre décembre 2009 et juillet 2015) sont converties en preuves (dans le monde réel) qui permettent d'informer et d'identifier les domaines dans lesquels la communauté médicale peut améliorer la prise en charge thérapeutiques.

Ce registre permet d'établir des comparaisons entre différentes périodes et de décrire l'évolution des traitements, dont celle de l'utilisation des AODs, et des résultats. Le recrutement pour la cinquième et dernière cohorte a commencé au début du mois d'août 2015. Cette initiative va permettre une amélioration des soins et des résultats cliniques. Elle devrait aider les médecins et les autorités sanitaires à adopter de nouvelles recommandations afin de garantir les meilleurs résultats pour les patients.

### V.7.a. **GLORIA-AF**

GLORIA-AF est un registre dont l'acronyme correspond a « *Global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation* ». Cette étude observationnelle et internationale de grande taille, prévoie d'inclure jusqu'à 56 000 patients

nouvellement diagnostiqués atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire à risque d'AVC, provenant de plus de 50 pays. L'objectif de cette étude est de caractériser cette population, d'obtenir plus d'information sur le rôle et l'utilisation des antithrombotiques au cours de cette pathologie, ainsi que d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité à long terme de dabigatran par rapport à la warfarine. (46)

Le registre fournira des informations importantes de la pratique clinique quotidienne sur les habitudes de prescription antithrombotiques et les résultats des patients. En outre, le registre devrait fournir des informations sur la façon dont la thérapie antithrombotique peut être optimisée pour assurer la meilleure prise en charge des patients atteints de FA.

Organisée en trois phases, cela permet de recueillir des données utiles sur l'efficacité et la sécurité du dabigatran etexilate par rapport à la warfarine, ainsi que d'évaluer l'évolution des habitudes de prescription dans le temps et dans les différentes régions du monde. C'est notamment au travers de ce type d'étude qu'on peut observer le changement des habitudes de prescriptions.

La Phase I, de mai 2011 à Janvier 2013, a été menée pour recueillir des informations sur les habitudes de prescription antithrombotiques avant l'approbation des AODs dans de nombreux pays à travers le monde.

La Phase II, qui a commencé après l'approbation du premier AOD, Pradaxa®, fin 2011-début 2012 (dans cette indication), recueille des données sur la sécurité du traitement, ainsi que les caractéristiques de base des patients traités par Pradaxa® ou warfarine.

La Phase III commence quand il y a une période suffisante d'observation des groupes traités par dabigatran et warfarine. Cette phase va suivre les patients pendant trois ans pour évaluer l'efficacité et la sécurité du dabigatran par rapport à la warfarine, une fois que les 2 groupes de patients (ceux sous Pradaxa et ceux sous Warfarine) seront comparables. Durant cette période, des informations sur la sécurité et l'efficacité des autres traitements antithrombotiques seront recueillies.

### V.7.b. **XANTUS**

XANTUS correspond à l'acronyme de « *Xarelto® for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation* ». Cette étude cherche à confirmer les résultats obtenus au cours des études de phase III, comme ROCKET-AF mais cette fois dans la pratique courante. XANTUS est

une étude de phase IV internationale, prospective, post-autorisation et observationnelle. Elle enquête sur l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban dans l'utilisation clinique de routine dans le cadre FANV. Les premiers patients ont été inclus en juin 2012 et l'étude incluait plus de 6000 patients. La durée de suivi patient est d'un an. Les patients ont été suivis approximativement tous les 3 mois pendant 1 an, ou pendant au moins 30 jours après l'arrêt définitif. (47)

Il y avait 6784 patients traités par rivaroxaban répartis dans plusieurs centres d'Europe, d'Israël et du Canada. La durée moyenne du traitement était de 329 jours. Des saignements majeurs sont survenus chez 128 patients (2,1 événements pour 100 patients-années), 118 (1,9 événements pour 100 patients-années) sont morts et 43 (0,7 événements pour 100 patients-années) ont subi un accident vasculaire cérébral.

Les résultats de cette étude montrent des taux d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragies majeures faibles chez les patients recevant le rivaroxaban dans la pratique clinique de routine.

Des études similaires sont en cours notamment en Amérique latine, XANTUS-EL.

### V.7.c. **XAMOS**

L'étude RECORD de 2008 (4 essais cliniques de phase III (48a) (48b) (48c) (48d)) avait montré l'efficacité supérieure du rivaroxaban par rapport à l'enoxaparine dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou, sans différence entre les deux groupes concernant la survenu d'événements hémorragiques.

L'étude internationale XAMOS (*Xarelto® in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective major orthopedic surgery of hip or knee*) a débuté en 2009 et a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Rivaroxaban dans cette indication en pratique clinique courante. Cette étude cherche à compléter les résultats de l'étude RECORD avec des données issues de la vie réelle, puisque les critères d'inclusion des essais cliniques réduisent le profil de patients sélectionnés. L'étude XAMOS prévoit de suivre environ 15000 patients : une moitié traité par Xarelto® (soit 7500 patients) et l'autre par un traitement anticoagulant courant tel que les héparines, le fondaparinux ou un AVK. (49a) (49b)

### V.7.d. **XALIA**

Il s'agit d'une étude internationale (21 pays) dont l'acronyme correspond à « *Xa inhibiton with rivaroxaban for longterm and initial anticoagulation in venous thromboembolism* », qui s'est déroulé entre le 26 juin 2012 et le 31 mars 2014. Cette étude multicentrique évalue la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban par rapport aux traitements anticoagulants standards (HNF, HBPM, fondaparinux, suivi en général d'un relai par AVK). Elle complète les résultats de l'étude EINSTEIN qui avait montré une supériorité du rivaroxaban par rapport à l'enoxaparine suivi d'un relai par AVK. Les patients 5142 inclus doivent présenter une thrombose veineuse profonde et recevoir un traitement anticoagulant pendant au moins trois mois. Les résultats montrent que dans la pratique courante, les patients traités par rivaroxaban présentent un risque plus faible de saignement majeur et de ETEV que les patients du deuxième groupe. Le nombre d'évènements adverses était similaire entre les deux groupes. Ces résultats sont en accord avec ceux des études de phase III, dont l'étude EINSTEIN. Au cours de XALIA, le rivaroxaban apparaît comme une alternative sûre et efficace aux héparines et aux AVK. (95)

### V.7.e. **ENSURE-AF**

Il s'agit de l'acronyme pour « *edoxaban versus warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation* ». Cette étude, ayant débuté en mars 2014, devait durer 18 mois et l'échantillon devait comporter 2200 sujets provenant de différents pays. Les participants doivent être atteints de FANV et être candidat à la cardioversion. Ils sont répartis au hasard pour recevoir soit un traitement par edoxaban, soit un traitement par la warfarine, précédé d'énoxaparine si nécessaire. Les participants seront à l'étude pour un maximum de 82 jours. Le but de cette étude est de comparer l'edoxaban avec la warfarine et l'énoxaparine, pour voir s'il est sûr et efficace dans la prévention des AVC et d'autres complications. L'étude devrait montrer que l'edoxaban fournirait des taux d'incidence comparables pour l'efficacité de la warfarine ainsi que l'énoxaparine, le traitement standard actuel, et sera au moins aussi sûrs que la warfarine pour le taux d'incidence des saignements. Ce devrait être le plus grand essai sur l'anticoagulation au cours de la cadioversion impliquant un AOD. (50)

### V.7.f. **ENGAGE AF-TIMI**

Cette étude « *Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation–thrombolysis in myocardial infarction 48* » compare l'efficacité et la sécurité à long terme de l'edoxaban et de la warfarine, en pratique clinique courante. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle comparant 3 groupes de patients à risque modéré à élevé de FA : edoxaban haute dose (60 mg), edoxaban faible dose (30 mg) et warfarine. Au total, 21105 patients ont été inclus avec un suivi moyen à 2,8 ans. L'efficacité était mesurée par la non survenu d'AVC et de thromboembolie. La sécurité était appréciée par la non survenu d'hémorragies majeures. Les deux posologies d'edoxaban étaient non inférieures à la warfarine en efficacité. La survenu d'hémorragies et de mort de cause cardiovasculaire étaient inférieures dans les deux groupes d'edoxaban par rapport au groupe de la warfarine. (51)

## *V.8. Conclusions*

Les AODs ont donc montré au cours de ces différentes études leur non infériorité par rapport aux AVK, ainsi qu'un plus faible risque d'hémorragies intracrâniennes mais un taux d'hémorragies digestives qui apparaît plus élevé (études RELY et ROCKET).

Mais, alors que la warfarine est le principal - voire le seul - AVK utilisé dans les pays anglo-saxons, deux autres AVK (la fluindione et l'acénocoumarol) sont prescrits en France. La fluindione étant même l'anticoagulant le plus utilisé. Dans ces différentes études, la fluindione n'a pas été comparé aux AODs, sauf dans les études NACORA qui était réalisée sur une courte durée.

Des études « en vie réelle » et à long terme seront donc nécessaires afin d'évaluer plus précisément l'efficacité et la sécurité d'utilisation des AODs par rapport aux autres anticoagulants. Il serait aussi intéressant que des études comparent les AODs entre eux.

Malgré les « bons résultats » des AODs, les habitudes de prescriptions des médecins ont-elles changées ? C'est ce que nous allons voir ci-après.

# VI. Evolution des prescriptions vis-à-vis des AODs

## *VI.1. Questionnaire aux prescripteurs (thèse de François-Xavier Méar) (55)*

La population cible de cette thèse datant de juin 2014 était celle des médecins généralistes libéraux en France. Au total 6793 médecins généralistes ont été contactés via leur adresse électronique et 703 ont répondus.

L'instauration du traitement par AOD, se fait de façon très majoritaire par un spécialiste (figure 12) et plus précisément un cardiologue.

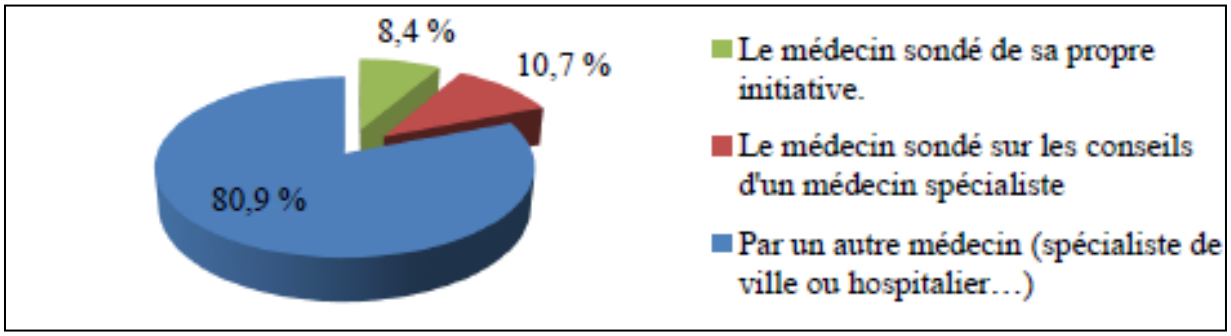



Figure 12 : Répartitions des prescripteurs d'AOD en fonction du médecin initiateur (F-X. Méar, juin 2014)

Un cinquième des médecins sondés indiquent changer pour un AVK le traitement par AOD initié par un collègue spécialiste (figure 13). Cela montre une certaine réticence aux AODs.

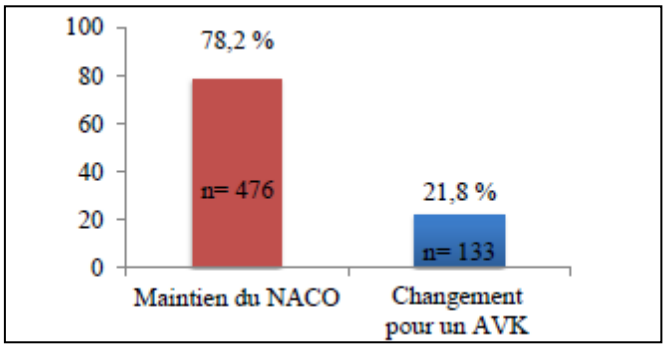



Figure 13 : Attitudes face à une prescription d'AOD provenant d'un autre médecin (F-X. Méar, juin 2014)

Parmi les médecins généralistes prescripteurs d'AOD, 35,2% avaient rencontré des problèmes hémorragiques graves ou non, et 62,9% de ces médecins n'avaient rencontré aucun problème

d'ordre hémorragique ni thrombotique. Parmi les médecins suivant des patients sous AOD, la moitié n'avait rencontré aucun problème de tolérance mais des problèmes digestifs, des troubles neurologiques à type de céphalées ou vertiges et des atteintes cutanées ont été les effets indésirables les plus rapportés.

Parmi les 434 médecins ayant déjà été amenés à remplacer un AOD par un AVK, les motifs invoqués pour ce changement (plusieurs réponses étaient possibles) se répartissaient de la façon suivante :

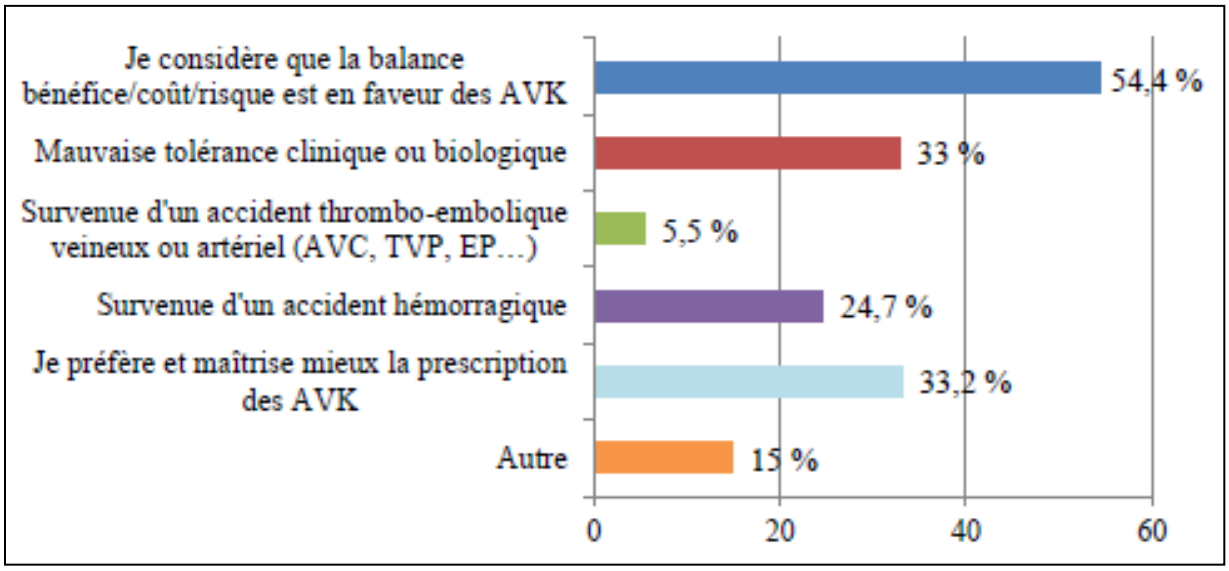



Figure 14 : Répartitions des motifs d'arrêts des AODs au profit des AVK (F-X. Méar, juin 2014)

Parmi les 15% de médecins évoquant une autre raison, les deux motifs les plus fréquemment cités étaient: l'existence d'une insuffisance rénale avant ou pendant le traitement et également la « demande » insistante des patients suite à la médiatisation des complications liées à ces nouveaux médicaments.

Interrogés aussi sur leur attitude de prescription à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours et n'ayant pas de contre-indication aux AODs, plus de la moitié n'envisage pas de prescrire un AOD (figure 15).

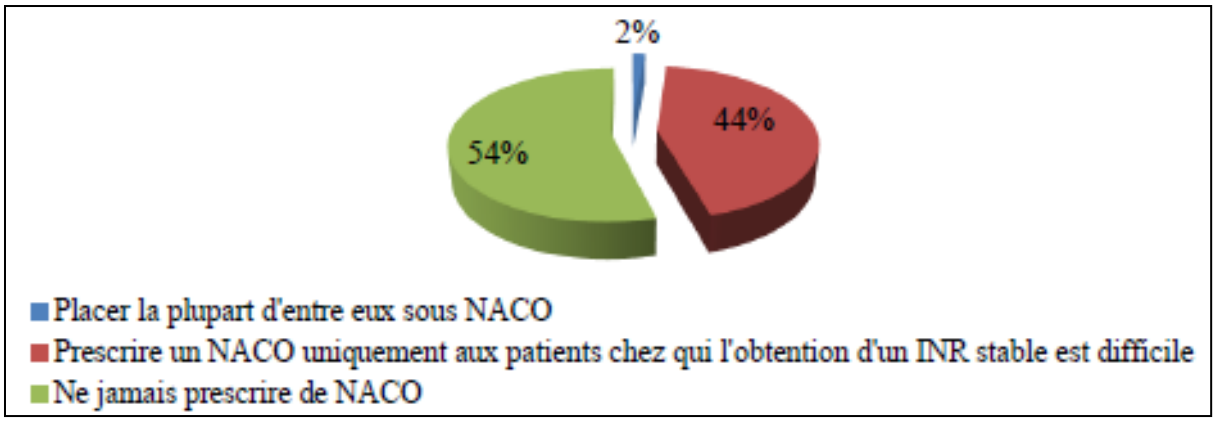



Figure 15 : Attitude envisagée à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours (F-X. Méar, juin 2014)

D'ailleurs, 43,1 % des médecins généralistes interrogés estimaient que les AODs n'apportaient rien de nouveau sur le plan thérapeutique voire présentaient un risque plus important que les médicaments déjà existants dans les mêmes indications (figure 16).

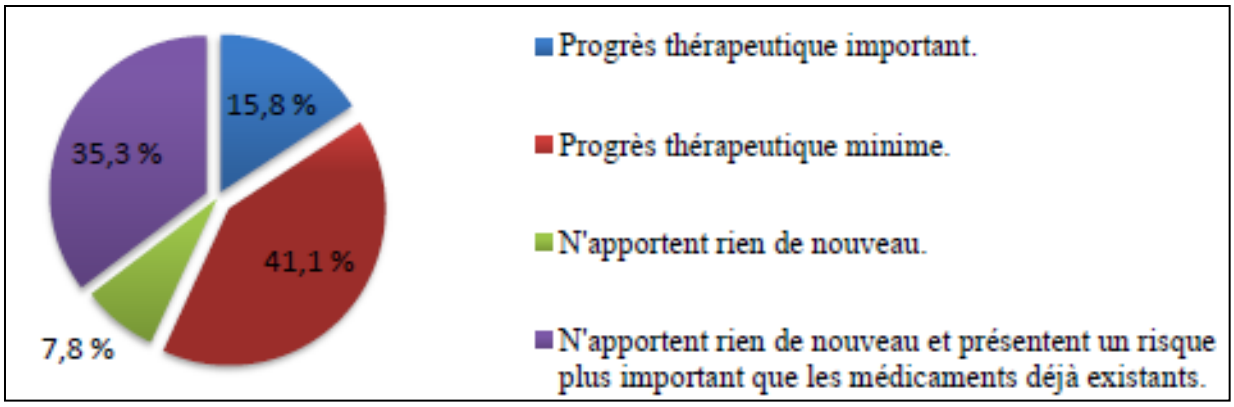



Figure 16 : Opinion sur le progrès thérapeutique apporté par les AODs (F-X. Méar, juin 2014)

Ainsi, pour plus de 80% des médecins sondés, le recul insuffisant et l'absence d'antidote limitaient beaucoup voire très fortement la prescription des AODs.

Seuls 21 se déclaraient d'ores et déjà convaincus par les AODs.

Les facteurs susceptibles d'améliorer l'opinion des 682 autres praticiens sont exposés dans la figure 17 suivante.

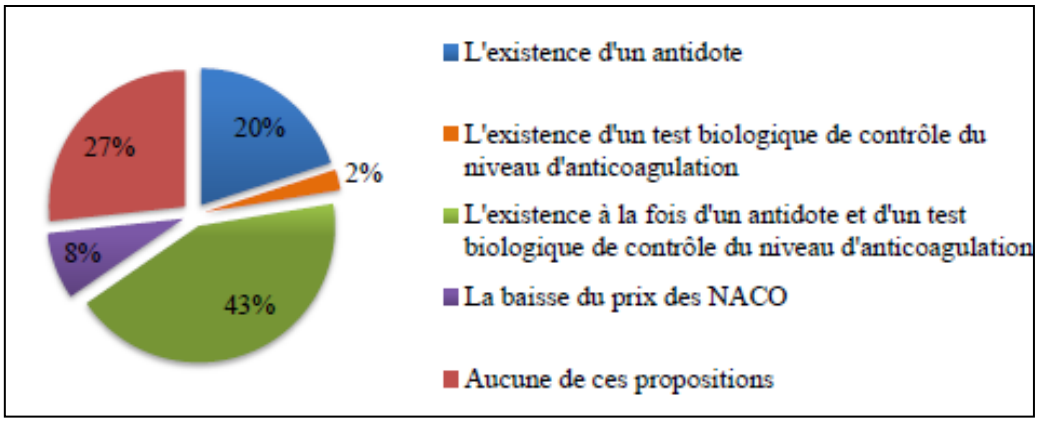



Figure 17 : Facteurs susceptibles d'améliorer la perception des AODs (F-X. Méar, juin 2014)

Ce questionnaire a été réalisé entre décembre 2013 et janvier 2014. Il met en évidence l'appréhension des médecins envers ces traitements, appréhension qui peut avoir été entretenue par les différentes alertes des instances de santé.

### *VI.2. Etude au Centre Hospitalier de Périgueux (thèse de Julien Belval)(56)*

Cette étude, présentée dans une thèse de mars 2015, a comparé deux cohortes de patients avec FANV :

- La cohorte de 2012 incluait un total de 133 patients avec un âge moyen de 77.6 ans. La proportion d'hommes était de 63.2%. Plus d'un patient sur 3 était hospitalisé pour une découverte de FA ou avait présenté un premier épisode de FA au cours de l'hospitalisation.
- La cohorte de 2013 incluait un total de 186 patients avec un âge moyen de 79.9 ans. La proportion d'hommes était de 55.4%. Environ un patient sur 3 était hospitalisé pour une découverte de FA ou avait présenté un premier épisode de FA au cours de l'hospitalisation.

Nous pouvons voir ci-après, la répartition des traitements de sortie chez les patients hospitalisés pour FA inaugurale pour ces deux cohortes.

18 a)

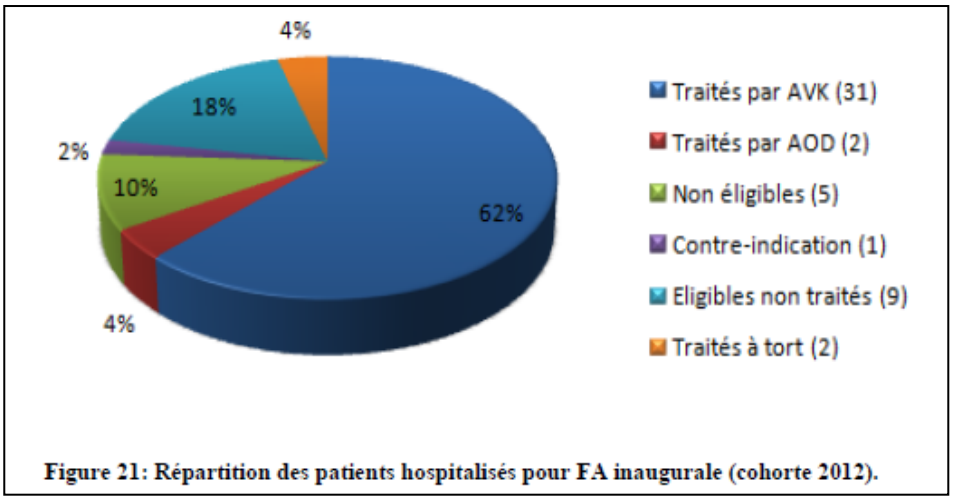



**Figure 21: Répartition des patients hospitalisés pour FA inaugurale (cohorte 2012).**

18 b)

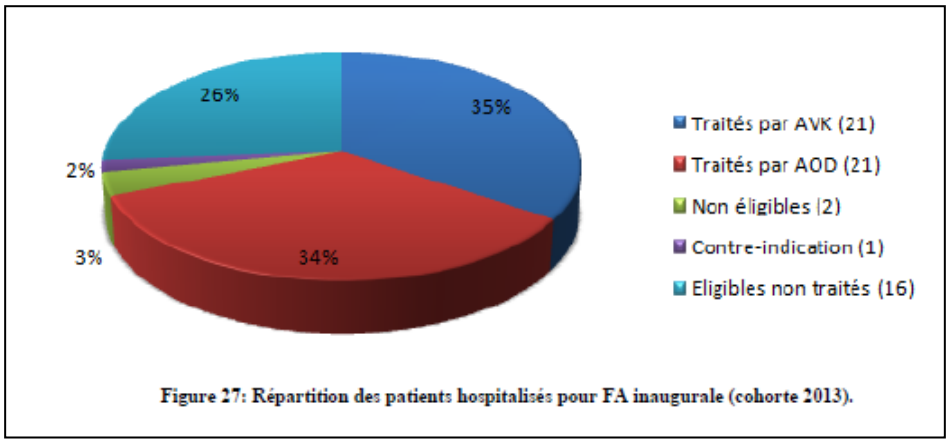



**Figure 27: Répartition des patients hospitalisés pour FA inaugurale (cohorte 2013).**

Figure 18 a et b : Evolution des prescriptions pour des patients hospitalisés pour FA inaugurale entre les cohortes de 2012 (a) et 2013 (b) (J. Belval, 2015)

Les AODs sont en moyenne moins fréquemment utilisés que les AVK dans la FA, mais ont été nouvellement prescrits en proportion équivalente dans ce centre hospitalier.

En dépit des études ayant montré un bénéfice à l'utilisation des anticoagulants oraux dans la prévention thromboembolique au cours de la FA, cette étude a aussi montré que ceux-ci restent sous utilisés dans cette indication malgré une progression de la prescription. En effet, au cours de cette étude au Centre Hospitalier de Périgueux, environ 20% de patients éligibles n'étaient pas traités.

## *VI.3. Questionnaire destiné aux médecins de Dordogne (thèse de Julien Belval) (56)*

Dans cette thèse de mars 2015, 102 médecins ont été interrogés par le Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne et ont accepté de répondre au questionnaire, selon la proportion de la figure 19 ci-après :

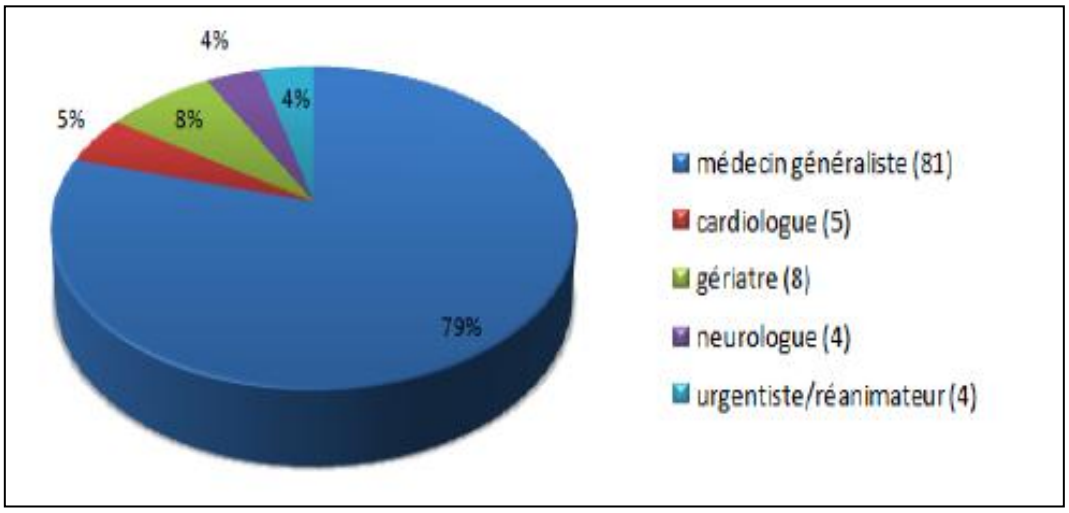



Figure 19 : Répartitions des médecins répondeurs selon leur spécialité (J. Belval, 2015)

Ce questionnaire a permis de mettre en évidence que les AODs sont principalement prescrits par les cardiologues, et sont plutôt méconnus des médecins généralistes (figure 20). Il apparait qu'à peine plus de la moitié des médecins déclare se sentir bien formé et informé sur ces traitements.

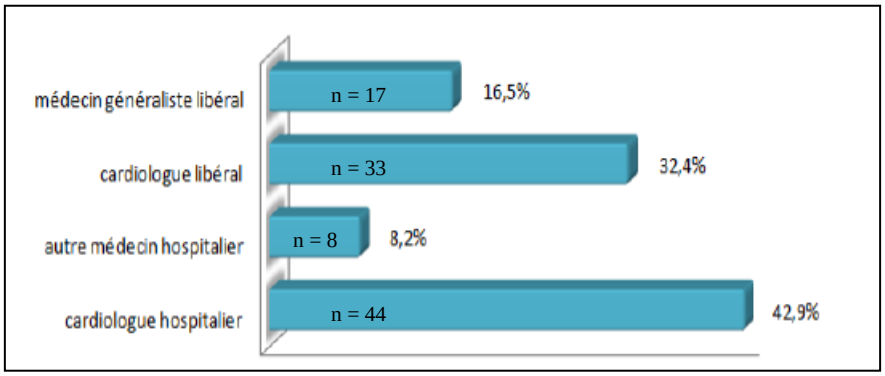



Figure 20 : Primo-prescripteurs des AODs selon les médecins répondeurs (J. Belval, 2015)

Il existe une réticence à leur utilisation que les prescripteurs expliquent par l'absence d'antidote en cas de complication hémorragique grave, l'absence de possibilité de mesure de l'activité anticoagulante en routine et le manque de recul vis-à-vis de leur utilisation, tout comme dans le questionnaire de François-Xavier Méar (55). Il semble y avoir un intérêt tout

de même plus marqué envers les AODs lors de ce questionnaire qui a eu lieu environ un an après le questionnaire précédent et qui a été réalisé après la parution des rapports NACORA. Les médecins interrogés sont d'ailleurs demandeurs d'une information claire et objective des indications et non-indications de ces AODs.

# VII. Coût des AODs (57)

Une analyse médico-économique publiée en mars 2014, réalisée selon les recommandations et le modèle économique français, a estimé le coût des traitements dans la FANV par warfarine, aspirine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban. Elle a utilisé les données de différentes études dont ARISTOTLE. Elle a pris en compte le coût du traitement pour chaque médicament mais aussi les coûts liés à leur surveillance (INR, fonction rénale) ainsi que ceux relatifs à la gestion des effets indésirables et complications du traitement et de la FANV (AVC ischémiques, embolies systémiques, hémorragies intracrâniennes, autres accidents hémorragiques, infarctus du myocarde et décès) (Figure 21).

| | Mean cost (95% CI) |
|---|---|
| Annual drug cost (365.25 days): | |
| Warfarin | €84.01[27] |
| Aspirin | €54.79[27] |
| Dabigatran 110 mg | €924.08[27] |
| Dabigatran 150 mg | €924.08[27] |
| Rivaroxaban | €924.08[27] |
| Apixaban | €880.25[27] |
| Annual cost of routine care (NOACs) (1) | €202 (€141–€262)[26] |
| Annual cost of routine care and monitoring (warfarin) (2) | €336 (€220–€403)[28,29] |

(1) Visite médicale et analyse biologique selon le barème de la sécurité sociale

(2) Idem + dosage de l'INR

Figure 21 : Coût des modèles (toutes taxes incluses, en France) (T. Lanitis, 2014)

Cette analyse prenait aussi en compte l'espérance de vie des patients et sa qualité via l'indicateur QALY (Quality Adjusted life Year) qui correspond à « année de vie ajustée par sa qualité », compris en 1 et 0 (0 étant attribué à la mort).

Les résultats de cette analyse indiquent que la warfarine et l'apixaban sont les meilleurs choix de traitement pour leur efficience. L'apixaban présente le meilleur rapport coût-efficacité ajusté à la qualité de vie, grâce à une réduction des complications hémorragiques et du nombre d'AVC ce qui a permis d'améliorer son indicateur QALY.

L'apixaban pourrait être l'alternative à la warfarine la plus efficace économiquement chez les patients éligibles dans la FANV. Peut-être que ce rapport va faire évoluer la vision des médecins sur les AODs et, plus particulièrement, sur le dernier mis sur le marché : l'apixaban.

# VIII. Surveillance biologique des AODs

Une autre réticence des prescripteurs est due à l'absence de test biologique en routine. Nous allons voir ensuite ce qui est aujourd'hui disponible, après un rappel général sur les tests.

## *VIII.1. Tests d'exploration de l'hémostase et effets des AODS*

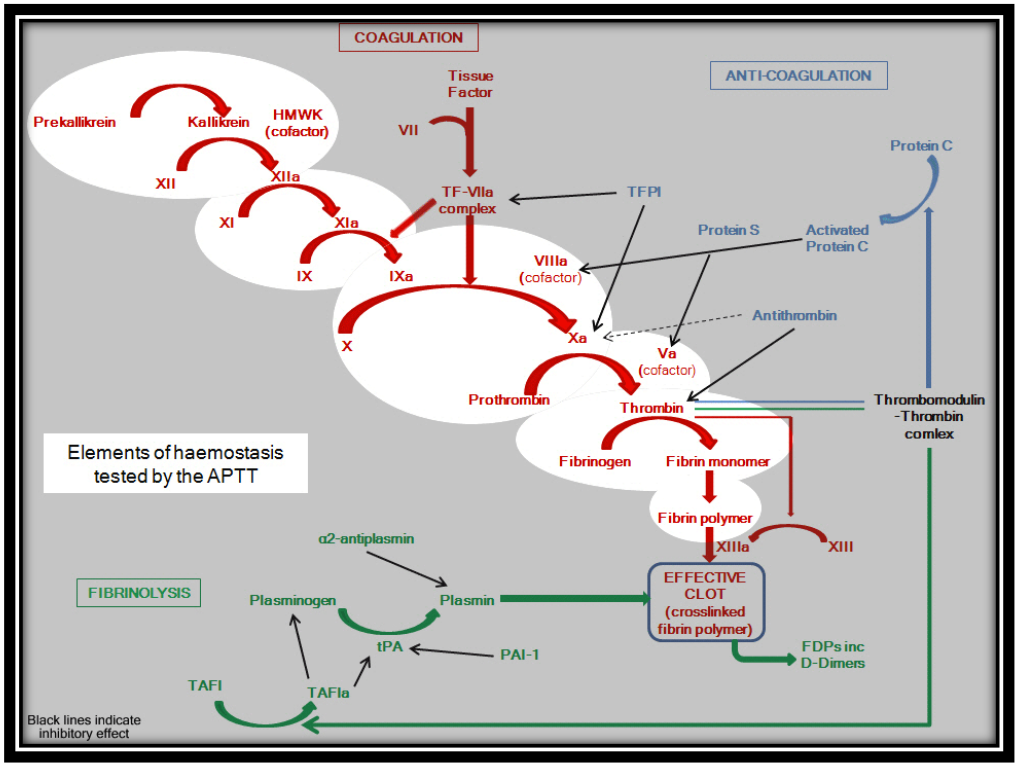



Figure 4 : Schéma simplifié de la coagulation, adapté de http://practical-haemostasis.com

### VIII.1.a. Temps de Quick (TQ) ou « taux de prothrombine (TP) »

Le TQ est la mesure du temps de formation d'un caillot de fibrine après mise en contact d'un plasma pauvre en plaquette (PPP) avec un excès de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides). Du $Ca^{2+}$ ainsi qu'un inhibiteur d'héparine (polybrène ou protamine) sont aussi présents dans le réactif. L'héparine n'influence donc pas ce test, sauf en cas de surdosage en héparine (>1U/l).

Le TQ explore les facteurs de la voie exogène (VII) et de la voie commune (II, V, X). Il est aussi influencé par les taux extrêmes de fibrinogène.

Cependant, un même plasma peut avoir des temps de coagulation différents en fonction de la thromboplastine utilisée. Ceci est lié à l'hétérogénéité de la composition de cette dernière (préparée par méthode recombinante ou par extraction) à partir de placenta humain ou de cervelle d'animaux). Dans un but de standardisation, ce test est exprimé en pourcentage d'activité, appelé par abus de langage « taux de prothrombine ou TP ».

Pour se faire, un plasma témoin provenant d'un pool de donneur sain est utilisé. Différentes dilutions de ce plasma sont réalisées et le temps de coagulation ou « temps de Quick » (TQ) de chaque dilution est mesuré :

- Le plasma témoin non dilué correspond à une activité de 100% ;
- La dilution au demi à 50% ;
- Et ainsi de suite…

On obtient ainsi la droite de Thivolle représentant en abscisses le pourcentage d'activité et en ordonnées le TQ. On reporte sur cette droite la valeur de TQ du plasma du patient pour obtenir un résultat en pourcentage d'activité : le TP.

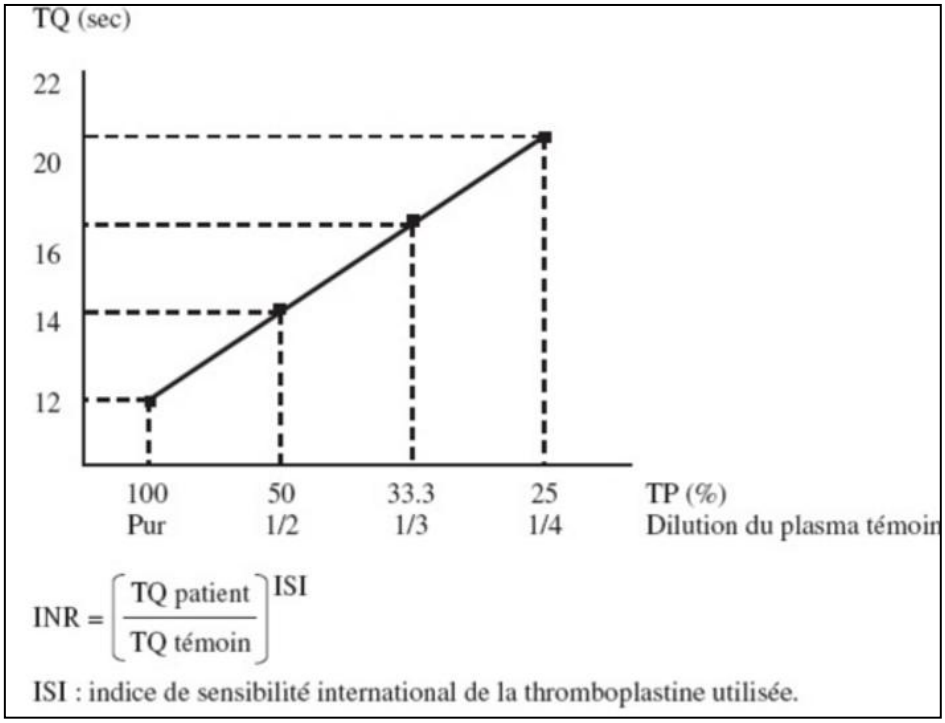



Figure 22 : Droite d'étalonnage dite de Thivolle (J.-J. Lehot et M. Cannesson, 2012) (58)

Cependant des variations importantes de résultats de TP (en %) restent observées d'un réactif à un autre pour les patients traités par anti-vitamines K (AVK). C'est pourquoi dès 1983, il a été proposé l'expression du TQ en INR pour la surveillance du traitement anticoagulant oral.

Pour cela chaque fabricant étalonne son lot de thromboplastine par rapport à une thromboplastine de référence d'origine humaine fournie par l'OMS. Pour cela on mesure le TQ de plasmas de patients traités par AVK avec la thromboplastine à tester et aussi avec celle de l'OMS et on détermine l'index de sensibilité International (ISI).

L'ISI correspond à la pente de la courbe de la droite de régression tracée entre le TQ obtenu avec la thromboplastine du laboratoire en y et le TQ obtenu avec celle de l'OMS en x, pour plusieurs dilutions.

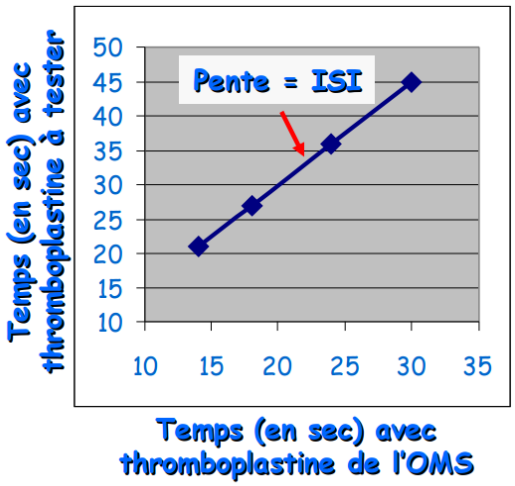



Figure 23 : droite de régression pour la détermination de l'ISI issu de « Exploration de la coagulation plasmatique » du Pr Marc Vasse, février 2007

L'ISI dépend aussi de l'automate sur lequel le test est réalisé. Chaque fabricant doit indiquer l'ISI sur la notice de sa thromboplastine, mais le laboratoire affine ensuite cette valeur par des mesures sur des plasmas dédiés à cet usage. Trois types de thromboplastines sont commercialisés :

- ISI proche de 2 : origine animale, peu sensibles, à proscrire.
- ISI faible, entre 1,2 et 1,4
- ISI égal à 1 (origine recombinante) ou très proche (origine humaine).

Les résultats sont alors exprimés par l'INR :

$$INR = [TQ\ plasma\ patient\ (s) / TQ\ plasma\ témoin\ (s)]^{isi}$$

Les nouvelles thromboplastines recombinantes sont composées du même facteur tissulaire obtenu par génie génétique, mais les phospholipides ajoutés aux préparations sont différents. Les deux thromboplastines recombinantes disponibles, Innovin® et Recombiplastin®, ne sont donc pas identiques.

Il est bien établi que les thromboplastines recombinantes ont une sensibilité augmentée au facteur VII. Par ailleurs, les anciennes thromboplastines contiennent des traces de facteurs de la coagulation, interagissant avec la mesure du temps de Quick. Les nouvelles thromboplastines avec un ISI voisin de 1 ont un coefficient de variation affectant l'INR moindre que celle avec un ISI élevé.

En pratique, le coefficient de variation de la méthode est d'environ 7 % si l'on utilise des thromboplastines dont l'ISI est proche de 1, et de 12 à 14 % avec l'emploi de thromboplastines à ISI voisin de 2. Le problème majeur est que l'utilisation des thromboplastines recombinantes (ISI proche de 1) peut entraîner des difficultés d'interprétation si l'on exprime les résultats du TP en %. En effet, pour un INR compris entre 2 et 3, les résultats en pourcentage sont compris entre 35 % et 45 % avec les anciens réactifs et entre 20 et 40 % avec les nouvelles thromboplastines.

Ainsi, pour le monitoring de patients traités par AVK, l'INR reste le meilleur moyen d'expression du test. Cependant, le TQ ne peut pas être utilisé pour les AODs, quel que soit son mode d'expression.

#### *VIII.1.a.i. Effet du dabigatran (59) (60)*

Le dabigatran a globalement peu d'effet sur le TP. Il existe un allongement du TQ mais la sensibilité est trop faible pour que ces tests soient utilisés pour estimer les concentrations en dabigatran. De plus, l'amplitude de la réponse est très variable en fonction des individus et des réactifs utilisés. L'effet sur le TQ est à connaître pour interpréter un bilan de coagulation sous AOD, mais le TQ ne doit pas être utilisé chez les patients traités par dabigatran comme outil de surveillance de l'AOD.

#### *VIII.1.a.ii. Effet du rivaroxaban (59) (61)*

Le rivaroxaban entraîne un allongement du TQ et donc une diminution du TP, mais il existe également une forte variabilité des réponses interindividuelles en plus de la variabilité des thromboplastines disponibles.

En effet, même si on observe une très bonne corrélation entre le logarithme du TP et les concentrations plasmatiques en rivaroxaban sur la figure 24 (obtenue en surchargeant un plasma donné par des concentrations croissantes de rivaroxaban), la variabilité interindividuelle de la réponse du TP au rivaroxaban fait qu'on ne peut pas évaluer les concentrations circulantes. Cela est illustré dans la figure 25 qui montre chez des patients traités par rivaroxaban que pour une concentration importante en rivaroxaban (187 ng/ml), le TP peut être normal (>70%).

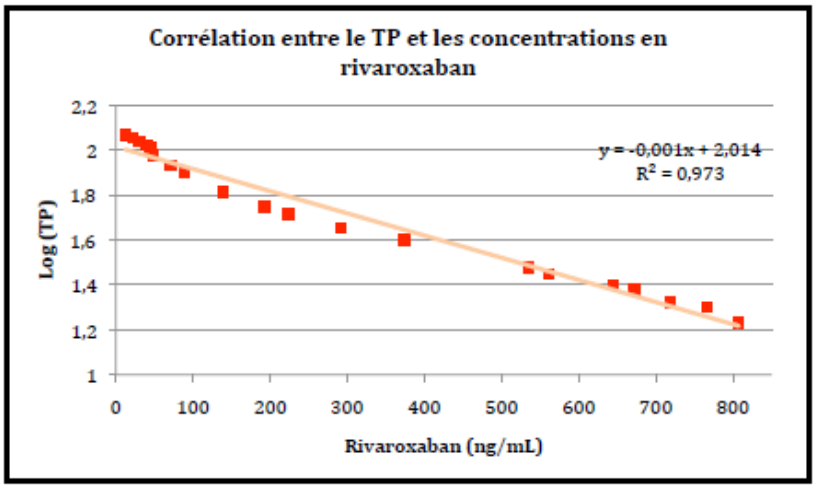



Figure 24 : Etude de la corrélation entre le logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de rivaroxaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700
(Dosages réalisés au laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin)
(Thèse de D. Girard, 2015)

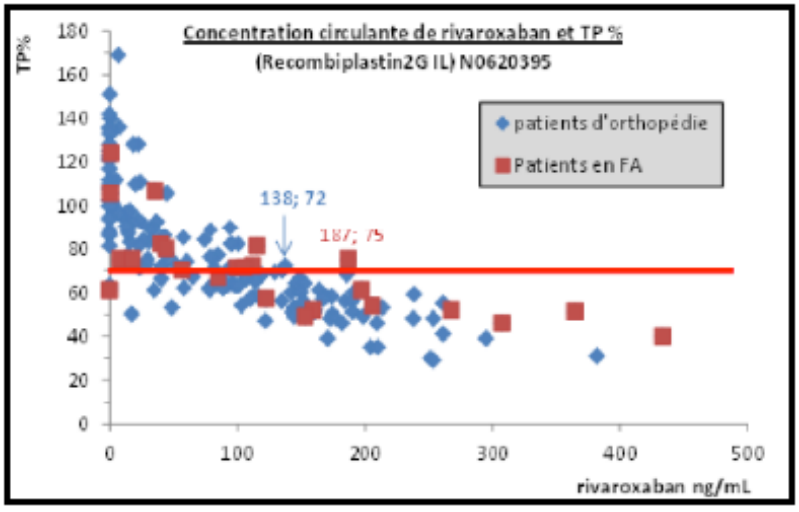



Figure 25 : Mesure du TP chez des patients traités par rivaroxaban sur ACL TOP® LAS 700
(Dosages réalisés au laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin)
(Thèse de D. Girard, 2015)

Il n'est donc pas possible d'utiliser le TP pour quantifier les concentrations plasmatiques en rivaroxaban.

#### *VIII.1.a.iii. Effet de l'apixaban (59) (62)*

Il existe ici aussi une relation linéaire entre l'apixaban et l'allongement du TQ et donc à la diminution du TP. La corrélation est bonne au vu des résultats présentés dans la figure 26.

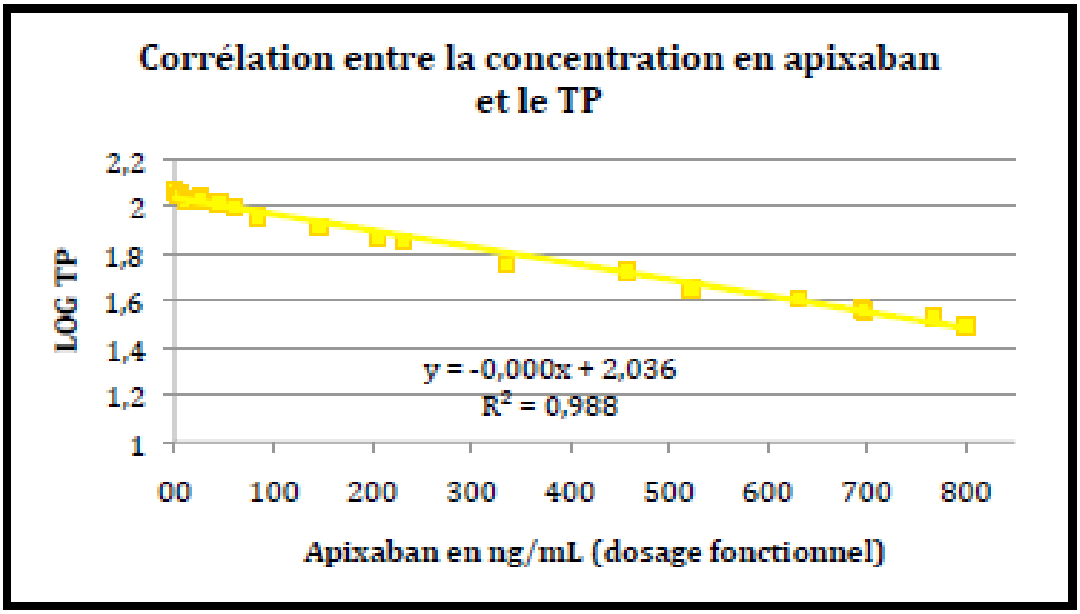



Figure 26 : Etude de la corrélation entre le logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de l'apixaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700
(Dosages réalisés au laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin)
(Thèse de D. Girard, 2015)

La sensibilité du TP à l'apixaban est relativement faible et elle varie en fonction des thromboplastines utilisées. Ainsi, comme pour le rivaroxaban, on peut retrouver un TP normal chez des patients avec des concentrations thérapeutiques en apixaban. Ce test ne peut donc pas être utilisé pour évaluer les concentrations circulantes de l'apixaban.

### VIII.1.b. <u>Temps de céphaline avec activateur ou TCA</u>

C'est le temps de coagulation d'un PPP en présence d'un activateur de la phase contact de la coagulation, puis de phospholipides et de calcium. La céphaline amène les phospholipides (substitut plaquettaire de composition et de concentration variables). L'activateur peut-être particulaire (célite, kaolin, silice) ou soluble (acide ellagique).

Le TCA explore les facteurs de la voie endogène (XII, XI) et du tronc commun de la coagulation (II, VIII, IX, V, X). Il est aussi sensible au traitement par héparine standard (HNF) ; c'est un des paramètres à utiliser dans le monitoring du traitement par HNF.

En théorie, il n'est pas sensible aux HBPM, mais des allongements modérés du TCA peuvent s'observer aux temps proches de l'injection quotidienne (dose élevée et activité anti-IIa encore décelable). Les temps normaux varient en fonction des réactifs. On utilise donc comme expression le ratio TCA ou rTCA. : il s'agit du rapport entre le TCA du PPP du patient et celui d'un PPP témoin. La normale du rTCA est comprise entre 0,8 et 1,2.

De plus, certains réactifs sont plus sensibles aux déficits en facteurs, c'est le cas du kaolin. En fonction du contexte clinique, on peut donc être amené à choisir un réactif plutôt qu'un autre.

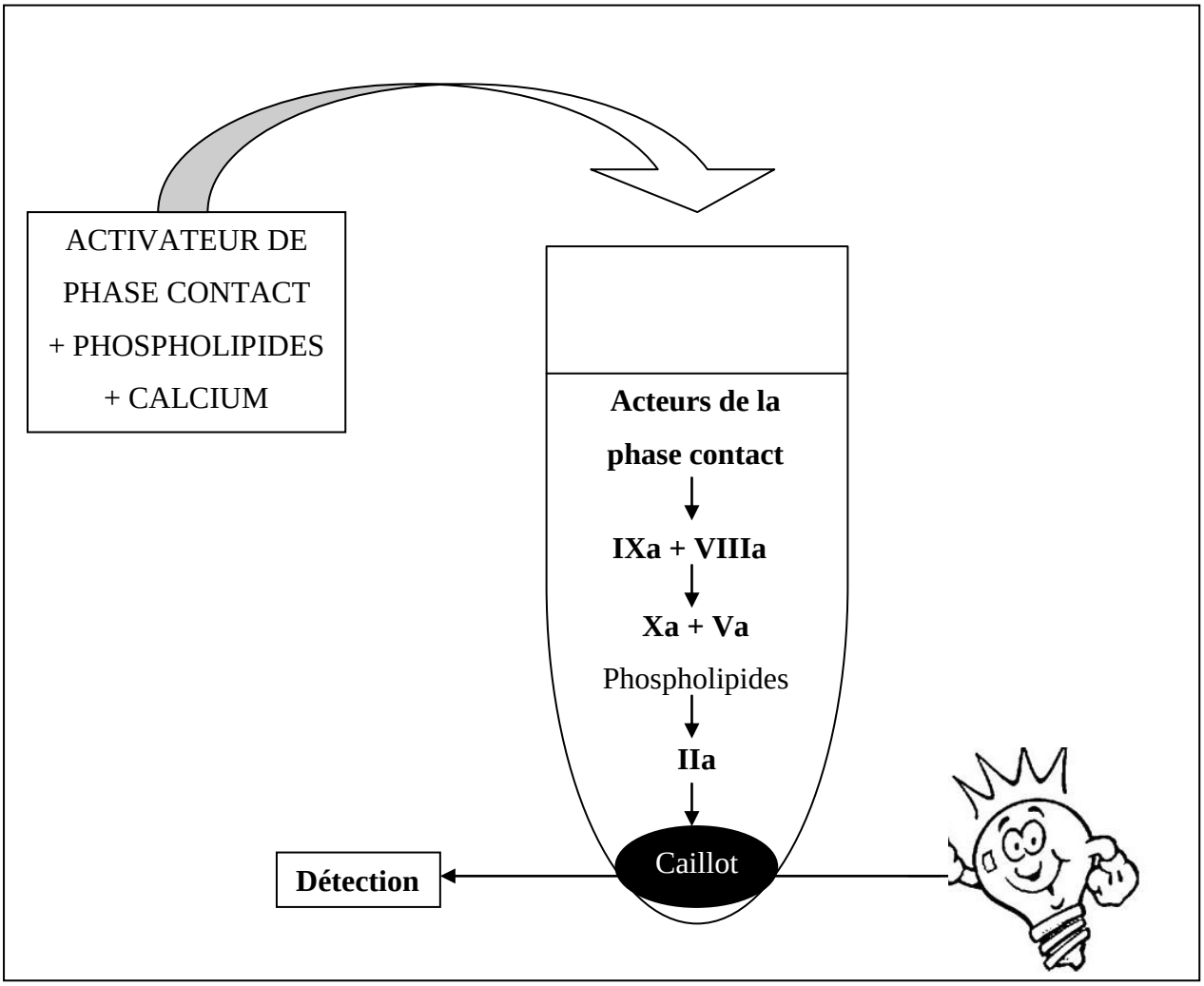



Figure 27 : Représentation simplifiée du temps de céphaline activée (J. Bébot 2015)

### *VIII.1.b.i. Effet du dabigatran (59) (60)*

Le dabigatran allonge le TCA de façon dose-dépendante, ce qui peut être observé sur la figure 28. Il a été montré qu'il existait une relation linéaire pour des concentrations allant jusqu'à 200 ng/ml mais qu'au-delà, pour des concentrations élevées, la courbe s'infléchit et devient non-linéaire (figure 29).

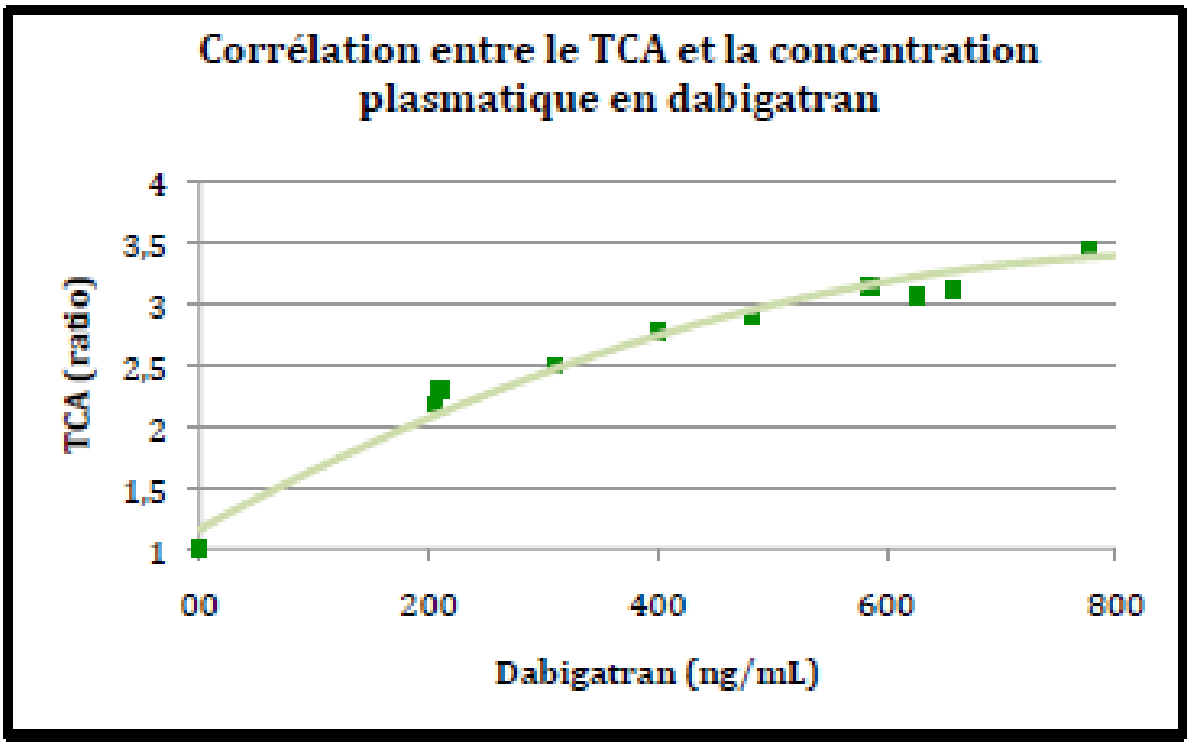



Figure 28 : Corélation entre des concentrations croissantes en dabigatran et le TCA, réalisés sur ACL TOP® (Dosages réalisés au laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux) (Thèse D. Girard, 2015)

La variabilité individuelle de la réponse du TCA au dabigatran étant très importantes, on peut observer un TCA normal pour des concentrations élevées en dabigatran mais aussi un allongement minime du TCA pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Là encore, avec le dabigatran, le TCA varie en fonction du réactif utilisé.

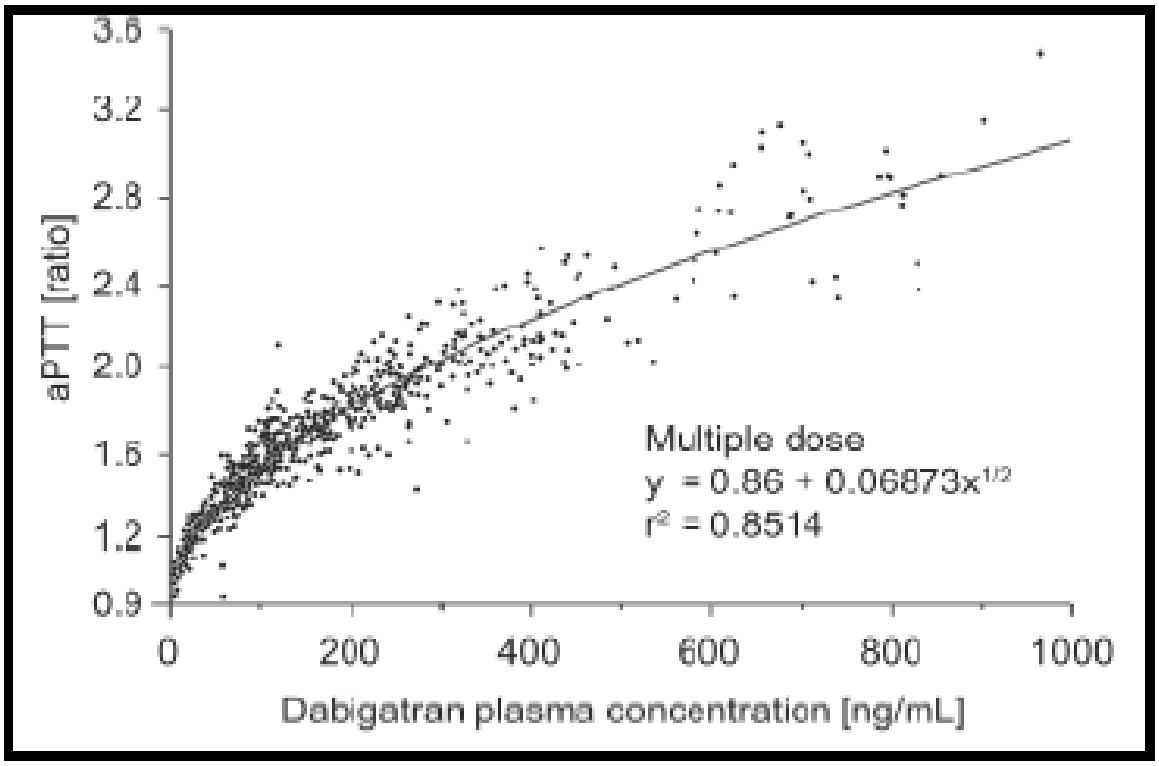



Figure 29 : Evolution du TCA en fonction de la concentration en dabigatran (J. van Ryn, 2010) (63)

Le TCA n'est donc pas fiable pour le dosage du dabigatran et encore moins en cas de suspicion de surdosage.

#### *VIII.1.b.ii. Effet du rivaroxaban (59) (61)*

Le rivaroxaban influence moins le TCA (allongement modéré) que le TP. La relation est non linéaire avec un infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées et il existe ici aussi une variabilité de la sensibilité aux réactifs utilisés.

#### *VIII.1.b.iii. Effet de l'apixaban (59) (62)*

L'augmentation de la concentration en apixaban entraîne un allongement du TCA (effet limité), mais avec une linéarité inférieure à celle observée avec le rivaroxaban. De plus, il a été décrit un plateau pour des concentrations supérieures à 200 ng/ml, rendant son intérêt minime en particulier en situation de surdosage.

*Les AODs interfèrent de façon faible à forte avec la plupart des tests d'hémostase (60) (61) (62). La connaissance de leur présence est nécessaire à l'interprétation des bilans. Le temps de thrombine présente un intérêt particulier pour le dabigatran.*

### VIII.1.c. Le temps de thrombine

C'est le temps de coagulation d'un PPP en présence de thrombine. Il explore les deux premières étapes de la fibrino-formation : action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène et polymérisation, mais il est indépendant du facteur XIII (facteur de stabilisation de la fibrine). Il s'affranchit donc des étapes de formation de thrombine et est sensibles aux traitements inhibant la thrombine. Il est donc sensible aux HNF, aux hirudines et aux inhibiteurs directs de thrombine comme le dabigatran. Il est influencé par les taux bas de fibrinogène (<1g/l) mais pas par les déficits en facteurs.

#### *VIII.1.c.i. Effet du dabigatran (59) (60)*

Le TT est d'une extrême sensibilité au dabigatran, avec une relation linéaire entre l'allongement du TT et la concentration plasmatique du dabigatran, contrairement au TCA. Sa sensibilité est trop importante pour des concentrations thérapeutiques. De plus, pour des concentrations plasmatiques supérieures à 600 ng/ml, le TT dépasse régulièrement la durée de mesure du coagulomètre de par sa trop grande sensibilité (64).

Ce test peut tout de même être utile, notamment en situation d'urgence, lorsque la prise de dabigatran est suspectée (sans renseignement thérapeutique) ou lorsque la nature de l'anticoagulation n'est pas connue. Dans ce cas, un TT normal permet d'exclure la prise de dabigatran. Il peut également être utile en cas de doute sur l'observance du traitement.

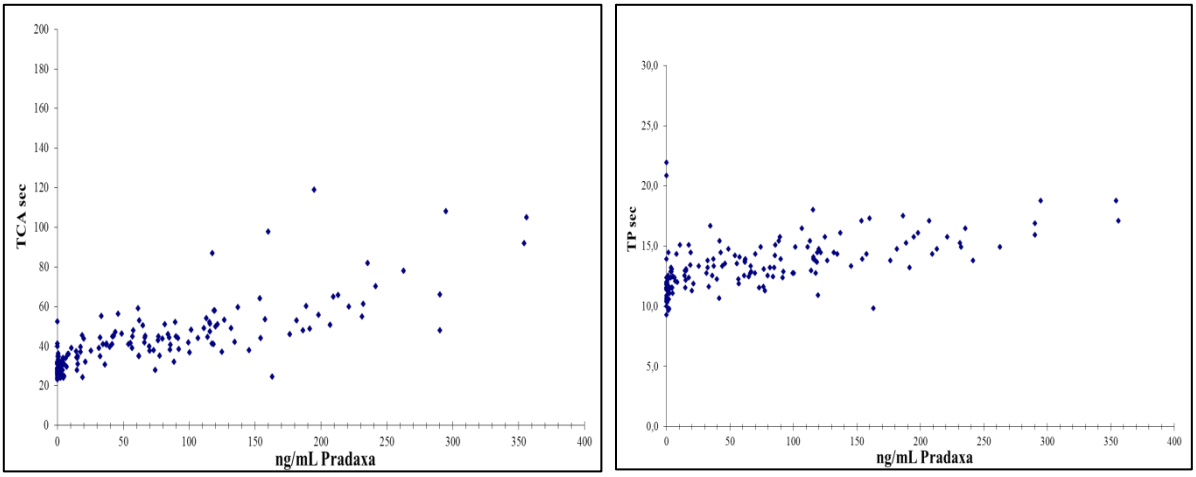
#### *VIII.1.c.ii. Effet des « xabans » : aucun puisque anti Xa*

Ils n'ont aucun effet sur le TT puisque ce sont des inhibiteurs directs spécifiques du Xa.

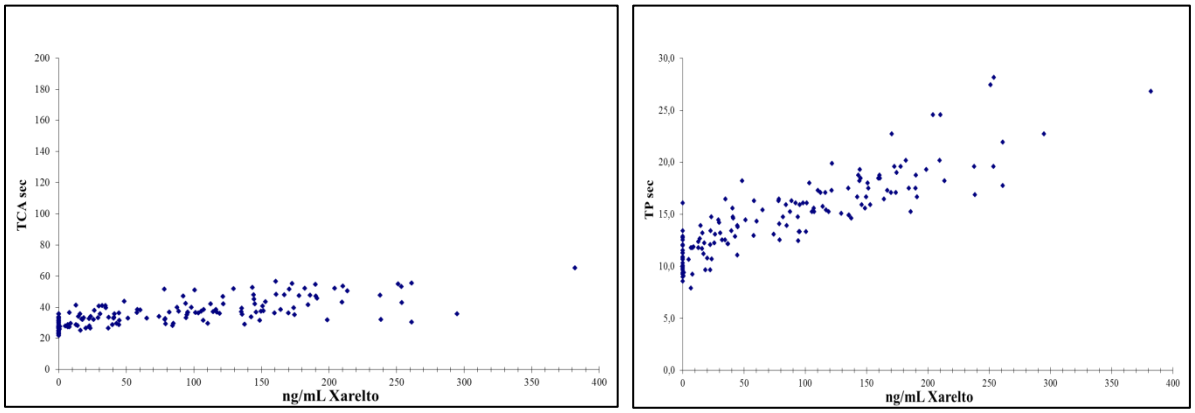
## *VIII.2. Bilans des effets de AODs sur les tests d'exploration*

Sur ces graphes, on peut observer le manque de spécificité des tests usuels

**TCA** **Pradaxa®** **TP**




**Xarelto®**




**Eliquis®**

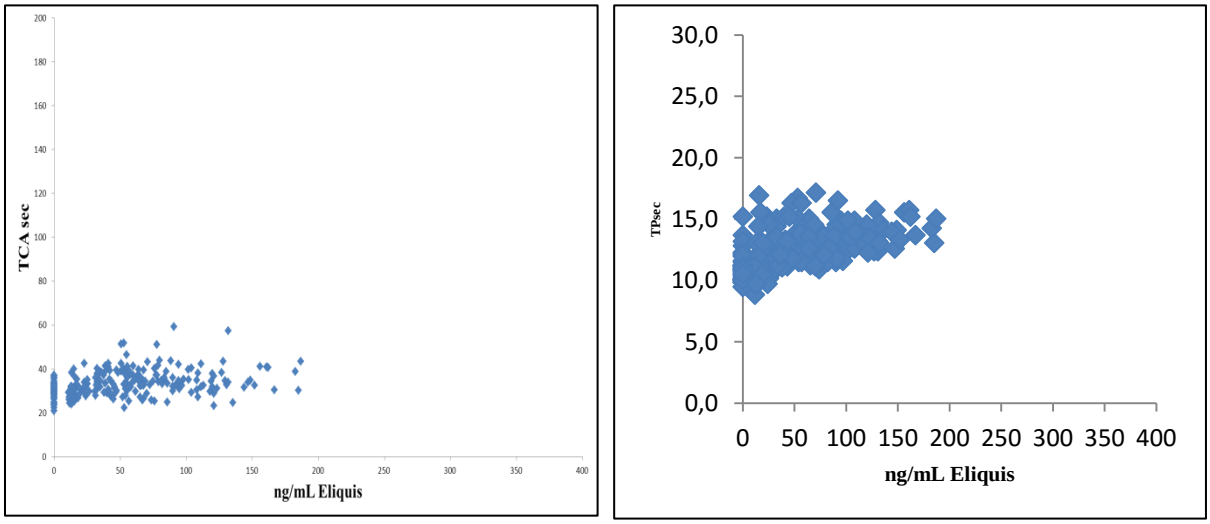



Figure 30 : Corrélation du TCA et du TP avec la concentration circulante en AOD (Données du CHU de Bordeaux, Pellegrin, G. Freyburger, 2015)

### VIII.2.a. **Dabigatran**

Le tableau 7 présente le récapitulatif de l'effet du dabigatran sur les examens usuels d'hémostase (60)

| Test | Effet |
|---|---|
| **Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)** | Allongement du TQ, diminution du TP ; sensibilité dépendante du réactif |
| **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)** | Allongement du TCA, dépendant du réactif |
| **Fibrinogène (Fg)** | Méthode de Clauss : dépend du titre de la thrombine utilisé pour le dosage du fibrinogène, et du degré de dilution du plasma<br>Fg dérivé du TQ : cf TQ → sous-estimation du taux de Fg |
| **Temps de thrombine (TT)** | Allongement +++ du TT, test très sensible |
| **Temps de reptilase** | Pas d'effet |
| **Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII** | Sous-estimation des taux de facteurs dont le niveau est dépendant du réactif et de la dilution du plasma |
| **Mesure de l'activité du facteur XIII** | Sous-estimation du taux de FXIII lorsque de la thrombine est utilisée comme réactif |
| **Activité cofacteur de la ristocétine (VWFRco)** | Absence d'interférence analytique |
| **Activité de l'antithrombine** | Réactifs basés sur activité anti-Xa : pas d'effet<br>Réactifs basés sur activité anti-IIa : surestimation |
| **Activité anticoagulante des protéines C et S** | Surestimation des taux |
| **Activité amidolytique de la protéine C** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Test de coagulation avec du Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT)** | Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs |
| **Test de résistance à la protéine C activée** | Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio |
| **Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg…)** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)** | Pas d'effet |
| **Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine** | Pas d'effet |

Tableau 7 (60)

### VIII.2.b. **Rivaroxaban**

Le tableau 8 présente le récapitulatif de l'effet du rivaroxaban sur les examens usuels d'hémostase (61)

| Test | Effet |
|---|---|
| **Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)** | Allongement du TQ, diminution du TP, sensibilité très dépendante du réactif |
| **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)** | Allongement dépendant du réactif, peu sensible |
| **Fibrinogène** | Méthode de Clauss : pas d'effet<br>Fibrinogène dérivé du TQ : sous-estimation de la concentration |
| **Temps de thrombine** | Pas d'effet |
| **Mesures de l'activité coagulante des facteurs** | Sous-estimation des taux de facteurs à forte concentration de rivaroxaban, dépendante du réactif |
| **Méthodes immunologiques D-dimères…** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Activité de l'antithrombine** | Réactifs basés sur activité anti-Xa : surestimation<br>Réactifs basés sur activité anti-IIa : pas d'effet |
| **Activité anticoagulante des protéines C et S** | Surestimation des taux |
| **Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT)** | Allongement des temps de coagulation : faux positifs |
| **Test de résistance à la protéine C activée** | Allongement des temps de coagulation : sur-estimation du ratio |
| **Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine** | Pas d'effet |
| **Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)** | Pas d'effet |

Tableau 8 (61)

### VIII.2.c. **Apixaban**

Le tableau 9 présente le récapitulatif de l'effet de l'apixaban sur les examens usuels d'hémostase (62)

| Test | Effet |
|---|---|
| **Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)** | Effet très limité |
| **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)** | Effet très limité |
| **Fibrinogène (Fg)** | Méthode de Clauss : pas d'effet<br>Fg dérivé du TQ : peu d'effet |
| **Temps de thrombine (TT)** | Pas d'effet |
| **Temps de reptilase** | Pas d'effet |
| **Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII** | Effet très limité |
| **Activité de l'antithrombine** | Réactifs basés sur activité anti-Xa : surestimation<br>Réactifs basés sur activité anti-IIa : pas d'effet |
| **Activité anticoagulante des protéines C et S** | Surestimation des concentrations |
| **Protéine S Ag Libre** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Activité amidolytique de la protéine C** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT) (anticoagulant de type lupique)** | Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs |
| **Test de résistance à la protéine C activée** | Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio |
| **Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg…)** | Pas d'effet direct sur la mesure |
| **Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)** | Pas d'effet |
| **Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine** | Pas d'effet |

Tableau 9 (62)

## *VIII.3. Dosage des AODs :*

La mesure de la concentration plasmatique en AOD selon son activité anticoagulante n'est pas nécessaire pour la majorité des patients en routine et c'est ce qui lui donne son avantage par rapport aux AVK.

Cependant, cette mesure est utile dans un certain nombre de situations critiques : hémorragie, accident thromboembolique, nécessité d'un geste invasif d'urgence. Dans ce dernier cas, il convient de vérifier que la concentration résiduelle en AOD est compatible avec un acte chirurgical. Une valeur seuil de 30 ng/mL a récemment été proposée par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP). Les résultats sont exprimés en concentrations dites pondérales (en ng/mL) obtenues à partir de tests fonctionnels calibrés à l'aide de plasmas titrés surchargés en AOD.

Comme on l'a vu précédemment, il existe une corrélation imparfaite entre les tests d'hémostase usuels et les concentrations plasmatiques en AOD, d'où la nécessité d'utiliser des tests biologiques plus spécifiques pour gérer les situations à risques.

### VIII.3.a. **Dosage spécifique du dabigatran**

#### *VIII.3.a.i. Le temps d'écarine*

C'est un test basé sur l'utilisation de l'écarine, une protéase purifiée extraite du venin de vipère *Echis carinatus* d'où le terme d'écarine. Ce test peut être chronométrique ou chromogénique.

L'écarine transforme la prothrombine en meizothrombine. La meizothrombine est sensible à l'action inhibitrice des anti-IIa directs et donc au dabigatran, mais est insensible à l'héparine et ses dérivés ou à l'antithrombine (59).

- **Test de coagulation à l'écarine ou ECT :**

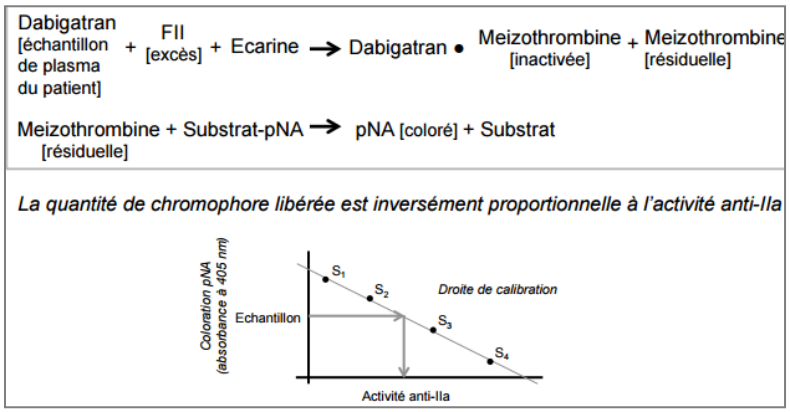
Il s'agit d'un test chronométrique de génération de meizothrombine par action de l'écarine sur la prothrombine (64). La meizothrombine possède une action procoagulante et le dabigatran va inhiber la meizothrombine, entraînant ainsi un allongement du temps de coagulation qui est proportionnel à la concentration plasmatique en dabigatran même pour des concentrations très élevées (supérieures à 600 ng/ml).

Les inconvénients de ce test sont qu'il est influencé par le fibrinogène et la prothrombine du plasma, et qu'il n'est pas compatible avec tous les automates d'hémostase pour des raisons optiques (59).

- **Test chromogénique à l'écarine ou ECA :**

Ce test ne présente pas les inconvénients cités précédemment. En effet, il n'est pas sensible au fibrinogène ni à la prothrombine du plasma à doser, ce qui lui permet d'être automatisable.

La meizothrombine est capable de cliver un substrat chromogène qui va absorber à 405 nm. La vitesse d'apparition du chromogène est inversement proportionnelle, et de façon linéaire, à la concentration en dabigatran, même pour des concentrations importantes (900 ng/ml) (65).




Cette méthode mesure le changement de couleur (densité optique ou absorbance lumineuse) après le clivage d'un substrat synthétique couplé à un chromophore (paranitroanilide, pNA) par un apport exogène constant de facteur II en excès. Ce processus est inhibé par les anti-IIa présents dans l'échantillon à tester.

La génération de pNA est inversement proportionnelle à la concentration de dabigatran. Grâce à l'utilisation de standards, une droite de calibration peut être établie et la concentration plasmatique calculée à partir de la quantité de chromophore.

Figure 31 : Test chromogénique à l'écarine, (Pipette 2014) (64)

Le test ECA (STA®-ECAII) a été étudié au CHU de Bordeaux par l'équipe du Dr Freyburger. Il a été réalisé à l'aide d'un analyseur STA-R®. Les résultats obtenus ont été comparés à la méthode de dosage de référence : la spectrométrie de masse (MS) couplée à de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) : HPLC-MS/MS. Les résultats obtenus pour le dabigatran ont été présentés sur le poster de l'ISTH (66) (figure 32).

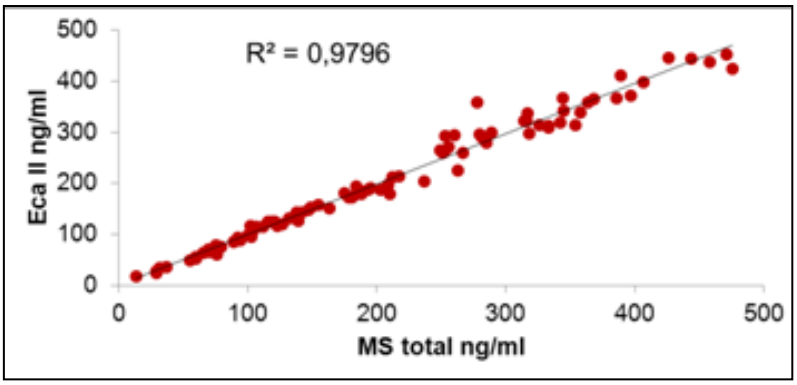



Figure 32 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par ECAII et HPLC-MS/MS au CHU de Bordeaux, (G. Freyburger 2015) (66)

Le test STA®-ECA II est un test rendu disponible par le groupe français Stago Diagnostic. L'utilisation de calibrants et de contrôles spécifiques est nécessaire. Il est insensible aux lupus anticoagulants, à l'héparine ainsi qu'aux variations des taux des facteurs de la coagulation et du fibrinogène. Ses performances analytiques sont excellentes jusqu'à une limite de détection de 15 ng/mL en zone basse, avec une très bonne corrélation à la technique de référence pour la mesure du dabigatran (LC-MS avec protocole « dabigatran total ») (67). Grâce à une longue stabilité à bord (3 jours) et à 2-8°C (28 jours), ce réactif s'adapte facilement à l'activité de tous types de laboratoire (68).

Les tests Hemoclot® et STA®-ECA II ont été comparés sur des échantillons de plasma de patients (n=26) du CHU de Bordeaux. La corrélation plus faible observée avec le test Hemoclot® (HTI ou Hemoclot Thrombin Inhibitor) est principalement attribuable à des valeurs discordantes inférieures à 100 ng/ml ($r^2$=0,487). Pour cette même plage de concentration, les tests ECA et dTT sont fortement corrélés ($r^2$=0,973). On obtient ainsi :

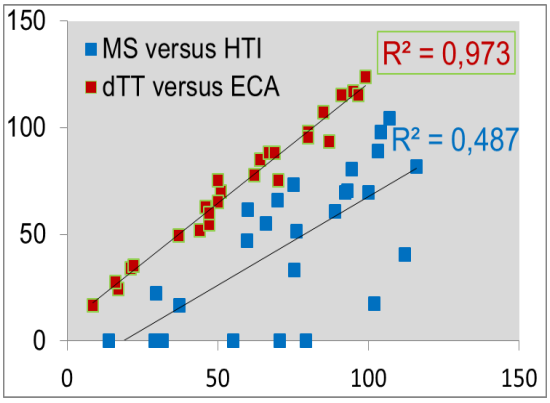
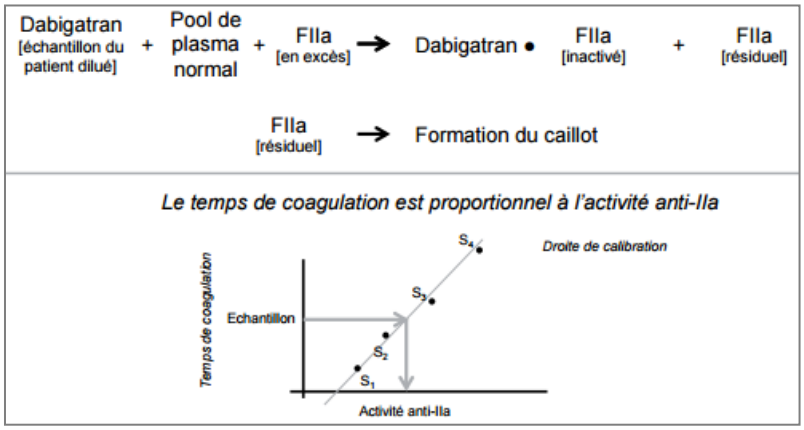



Figure 33 : Comparaison de dosages du dabigatran par Hemoclot® et STA®-ECAII, (G. Freyburger 2015) (66)

### *VIII.3.a.ii. Temps de thrombine diluée ou dTT*

Comme vu précédemment, le temps de thrombine usuel est trop sensible au dabigatran pour permettre son dosage. Il a donc été mis en place un temps de thrombine diluée. Il s'agit d'un test réalisé avec le plasma dilué dans des conditions définies, avec addition d'une quantité de thrombine connue. La dilution du plasma (et du dabigatran qu'il contient) permet ainsi de réduire la durée de l'analyse, trop longue avec un TT usuel. Il est donc d'abord établi une droite d'étalonnage (temps de coagulation en fonction de la concentration en dabigatran) en réalisant un temps de thrombine sur un PPP contenant des concentrations croissantes de dabigatran. Le résultat du dTT obtenu avec l'échantillon patient est reporté sur cette droite et la concentration en dabigatran dans le PPP du patient est calculée.

Un test de la société française Hyphen BioMed, utilisant cette méthode, est commercialisé sous le nom d'Hemoclot Thrombin Inhibitors. Une méthode « maison » selon le même principe a été développée au CHU de Bordeaux depuis 2009 et validée en portée B en 2015 (59).




L'échantillon du patient contenant du dabigatran est dilué avec du NaCl 0.15M et mélangé avec le pool de plasma normal. Un excès d'α-thrombine est ensuite ajouté. Le dabigatran inactive une partie du FIIa. Le FIIa résiduel entraîne la formation du caillot. Le temps de coagulation est proportionnel à l'activité antiIIa.

Grâce à l'utilisation de standards pour le dabigatran, une droite de calibration peut être établie et la concentration plasmatique du dabigatran calculée à partir du temps de coagulation.

Figure 34 : Mesure de l'activité antithrombine liée au dabigatran selon la méthode anticoagulante Hemoclot Thrombin Inhibitors, (Pipette 2014) (64)

Les bonnes performances de ce test (63) font qu'il est recommandé par le laboratoire produisant le dabigatran, Boehringer Ingelheim, pour son dosage. La linéarité du test permet des dosages jusqu'à des concentrations élevées (800 ng/ml) et même au-delà par dilution du plasma à doser.

### *VIII.3.a.iii. dTT « maison » sur automate ACL TOP® 700 LAS*

Il s'agit d'une adaptation du dTT, validée au laboratoire d'hémostase de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux) et qui y est utilisée depuis 2009, réalisée sur un automate à forte cadence avec des réactifs stables et peu chers, afin de pouvoir rapidement doser le dabigatran en routine 24h/24.

Le dTT est un test de coagulation. Le caillot formé dans la cuve opacifie le milieu, modifiant l'énergie transmise au photodétecteur pour une émission à 671 nm.

L'échantillon est dilué au cinquième dans un plasma contrôle normal, (HemosIL® Normal Control Assayed, commercialisé par la société Werfen). La thrombine utilisée, Thrombin Time HemosIL® de la société Werfen, est reconstituée avec 10 ml d'eau distillée et laissée à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est ensuite répartie en 5 aliquotes de 2 ml qui sont stockés à +4°C pendant 15 jours. Un aliquote est utilisé pendant 3 jours consécutifs avant d'être jeté. Les calibrants et contrôles sont fournis par la société Hyphen BioMed (59).

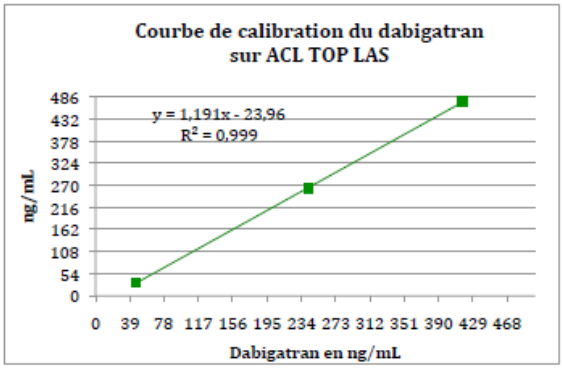
| | | |
|---|---|---|
| PRE-DILUTION DE L'ECHANTILLON | Nom du réactif | PRADAXA Diluant |
| | Echantillon | 28 µl |
| | Volume diluant | 112 µl |
| | Facteur de dilution | 5 |
| REACTIF DECLENCHANT | Nom du réactif | PRAD THROMBINE-EAU |
| | Volume | 75 µl |
| VOLUME ECHANTILLON PRELEVE | 75 µl | |
| CALIBRANTS | DABIGATRAN PLASMA CALIBRATOR de HYPHEN BioMed | |
| COURBE DE CALIBRATION |  | |
| DEBUT D'ACQUISITION | 10 secondes | |
| DUREE D'ACQUISITION | 600 secondes | |



Tableau 10 : Configuration utilisée pour le dosage du dabigatran sur ACL TOP® 700 (Thèse de D. Girard, avril 2015) (59)

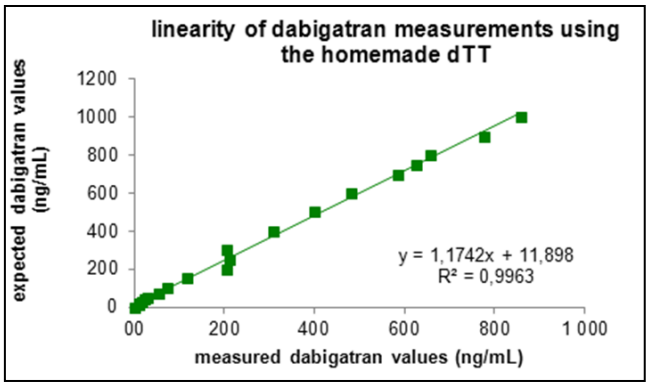



Figure 36 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par dTT maison et HPLC-MS/MS au CHU de Bordeaux, (G. Freyburger 2015) (66)

La concentration circulantes en dabigatran a été mesurée, à l'aide de cette technique maison, au CHU de Bordeaux sur les échantillons provenant de 88 patients traités par dabigatran (sex-ratio = 1). Les valeurs comparatives de référence ont été obtenues par la méthode HPLC-MS/MS. Les temps de coagulation (10-600 sec.) sont linéairement corrélés à la concentration en dabigatran (pour une gamme de 0-1000 ng/ml, $R^2$ = 0,99), puisque que le $r^2$ est très proche de 1.

#### *VIII.3.a.iv. Dosage chromogénique de l'activité anti-IIa*

La technique BIOPHEN® Kit DTI (pour direct thrombin inhibitor) est une variante chromogénique du test anti-thrombine pour la détermination quantitative du dabigatran et d'autres inhibiteurs directs de la thrombine comme l'hirudine. Le principe du dosage repose :

- Sur l'inhibition (ici par le dabigatran) d'une quantité connue et en excès de IIa ;
- Et l'hydrolyse d'un substrat chromogène, spécifique de la thrombine, par la IIa résiduelle libérant le pNA à partir du substrat.

La quantité de pNA est proportionnelle à l'activité de la thrombine résiduelle et il existe donc une relation linéaire inversée entre la concentration de dabigatran (DTI) et l'intensité de la couleur mesurée à 405 nm (69).

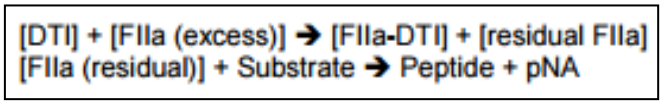



Figure 37 : Principe du test Biophen® Kit DTI simplifié, 2015 (69)

Ce test n'est pas utilisable pour le dosage en routine et est, pour le moment, seulement disponible pour la recherche (59).

### VIII.3.b. **Dosage spécifique aux « xabans » :**

#### *VIII.3.b.i. Dosage de l'activité anti Xa*

Les méthodes chromogéniques sont les plus utilisées alors que les méthodes chronométriques tendent à être abandonnées. Les méthodes chromogéniques consistent à mesurer l'activité des enzymes de la coagulation à l'aide de substrats chromogènes. L'enzyme hydrolyse le substrat chromophore et provoque une variation de couleur proportionnelle à la concentration enzymatique. Le substrat utilisé est un petit peptide spécifique du Xa lié à la paranitro-aniline (pNA). Le pNA libre, de couleur jaune, est visible en spectrophotométrie à 405 nm.

La méthode dite amidolytique est actuellement la plus utilisée pour la mesure de l'activité anti-Xa de l'héparine et des HBPM. Le facteur Xa, dès son apparition dans le plasma, a pour effet de couper son substrat naturel, la prothrombine, pour former la thrombine, à l'origine de la formation du caillot de fibrine. En présence d'héparine, une compétition s'instaure entre ce mécanisme et le mécanisme d'inhibition propre au complexe héparine-antithrombine, responsable de l'action anticoagulante de l'héparine. Le principe du dosage est fondé sur ce mécanisme. Dès l'addition d'une quantité connue en excès de facteur Xa au mélange PPP + substrat, en présence d'antithrombine, deux réactions se développent simultanément : l'hydrolyse du substrat spécifique du facteur Xa et l'inhibition du facteur Xa par le complexe héparine-antithrombine. Après le temps nécessaire à l'équilibre de la réaction de compétition, la libération de pNA est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine présente dans le milieu. Une droite d'étalonnage est obtenue à partir d'un PPP surchargé avec des concentrations connues en héparine.

Pour le rivaroxaban ou l'apixaban, on peut de la même façon mesurer la concentration via leur activité antiXa. Il est nécessaire d'utiliser des calibrateurs spécifiques.

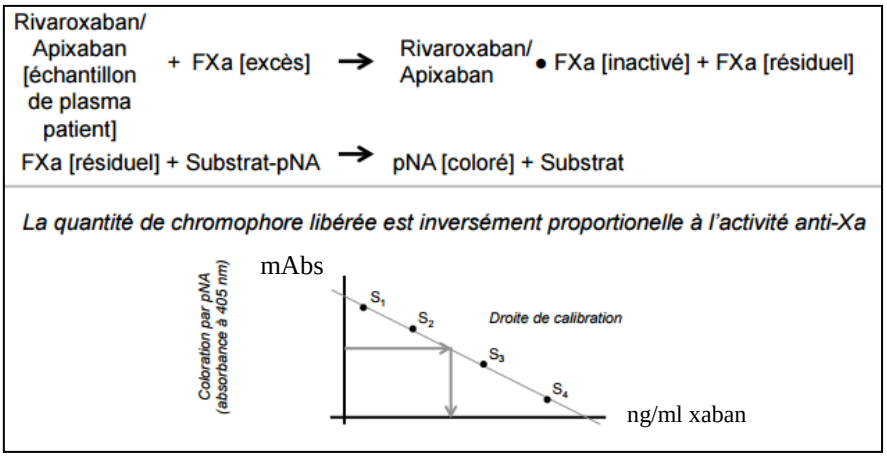



Figure 38 : Principe simplifié du dosage de l'activité anti-Xa, 2015 (69)

Cette méthode de dosage présente une très bonne spécificité, une haute sensibilité et une réponse linéaire pour une large gamme de concentration. Sa bonne corrélation aux taux mesurés par LC-MS en fait le test le plus adapté actuellement pour la surveillance des patients sous antiXa direct. C'est aussi le cas des tests commercialisés utilisant cette méthode de dosage et utilisables en routine : STA® liquid antiXa de Stago Diagnostic et Biophen® Direct Xa Inhibitor de Hyphen BioMed.

Le test de Hyphen Biomed a l'avantage de ne pas être pas sensible à l'héparine ou au fondaparinux grâce à l'ajout d'un tampon Tris-EDTA-NaCl (70).

Remarque : Pour les laboratoires ne disposant pas d'un dosage spécifique des xabans, un dosage d'héparine avec un résultat nul permet d'affirmer l'absence de concentration cliniquement significative d'inhibiteurs directs du facteur Xa (59).

#### *VIII.3.b.ii. Dosage « maison » sur automate ACL TOP® 700 LAS*

Avec le même objectif que le test « maison » pour le dabigatran, le test précédent a été adapté par le laboratoire d'hémostase de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux) afin d'être facilement utilisé en routine.

Il s'agit donc d'un test chromogénique dont le signal mesuré à 405 nm correspond à la libération de para-nitroaniline (pNA) après la digestion d'un substrat spécifique. La pente du signal généré est inversement proportionnelle à la molécule à doser comme déjà vu précédemment.

L'échantillon est dilué préalablement au tiers en tampon (diluant HemosIL® Factor Diluent de la société Werfen). Les réactifs intermédiaire et déclenchant utilisés sont les mêmes que ceux servant aux dosages des héparines en routines, c'est-à-dire Coamatic® Heparin S-2732 15 mg et Coamatic® Heparin Factor Xa 35 nKat de la société Werfen. Le premier réactif est reconstitué avec 6 ml d'eau distillée et laissé 30 minutes à température ambiante et de même pour le deuxième repris par 7,5 ml d'eau distillée. Les calibrants et contrôle sont fournis par la société Hyphen BioMed (59).

Dans le cas de l'apixaban, le protocole est le même, avec des calibrants et contrôles spécifiques, également fournis par Hyphen BioMed.

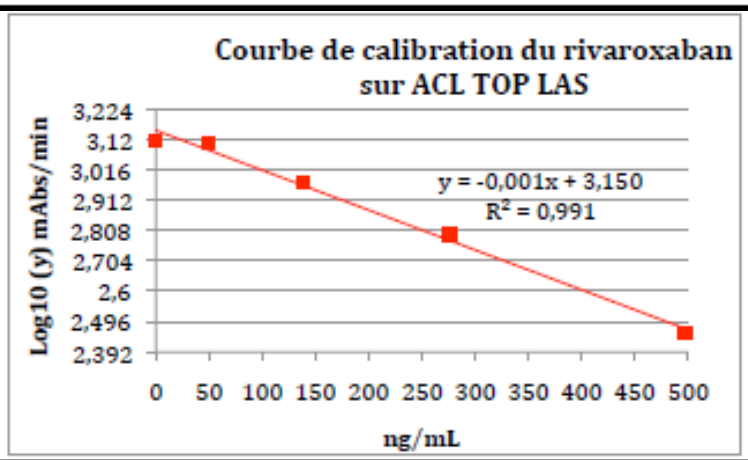
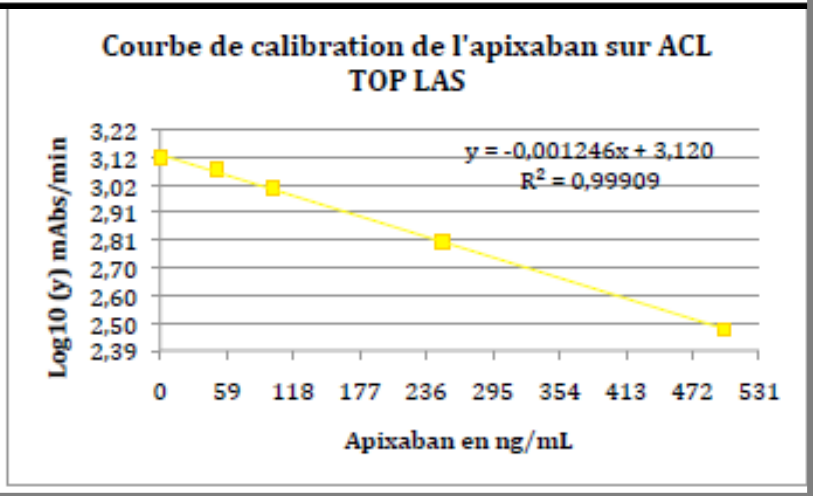
| | | |
|---|---|---|
| PRE-DILUTION | Echantillon | 33 µl |
| | Nom du diluant | Factor Diluent |
| | Volume diluant | 66 µl |
| | Facteur de dilution | 3 |
| REACTIF INTERMEDIAIRE | Nom du réactif | Substrat CMX |
| | Volume | 67 µl |
| REACTIF DECLENCHANT | Nom du réactif | FXa CMX |
| | Volume | 83 µl |
| VOLUME ECHANTILLON PRELEVE | 10 µl | |
| CALIBRANTS | BIOPHEN RIVAROXABAN® PLASMA CALIBRATOR de HYPHEN BioMed | |
| COURBE DE CALIBRATION |  | |
| CALIBRANTS | BIOPHEN® APIXABAN CALIBRATOR de HYPHEN BioMed | |
| COURBE DE CALIBRATION |  | |
| DEBUT D'ACQUISITION | 20 secondes | |
| DUREE ACQUISITION | 60 secondes | |





Tableau 11 : Configuration des dosages du rivaroxaban et apixaban sur ACL TOP®, 2015 (59)

### VIII.3.c. **Performances des tests « maisons »**

Que ce soit pour le dabigatran ou les anti-Xa, on observe une très bonne linéarité des méthodes pour des concentrations de 0 à 800 ng/ml.

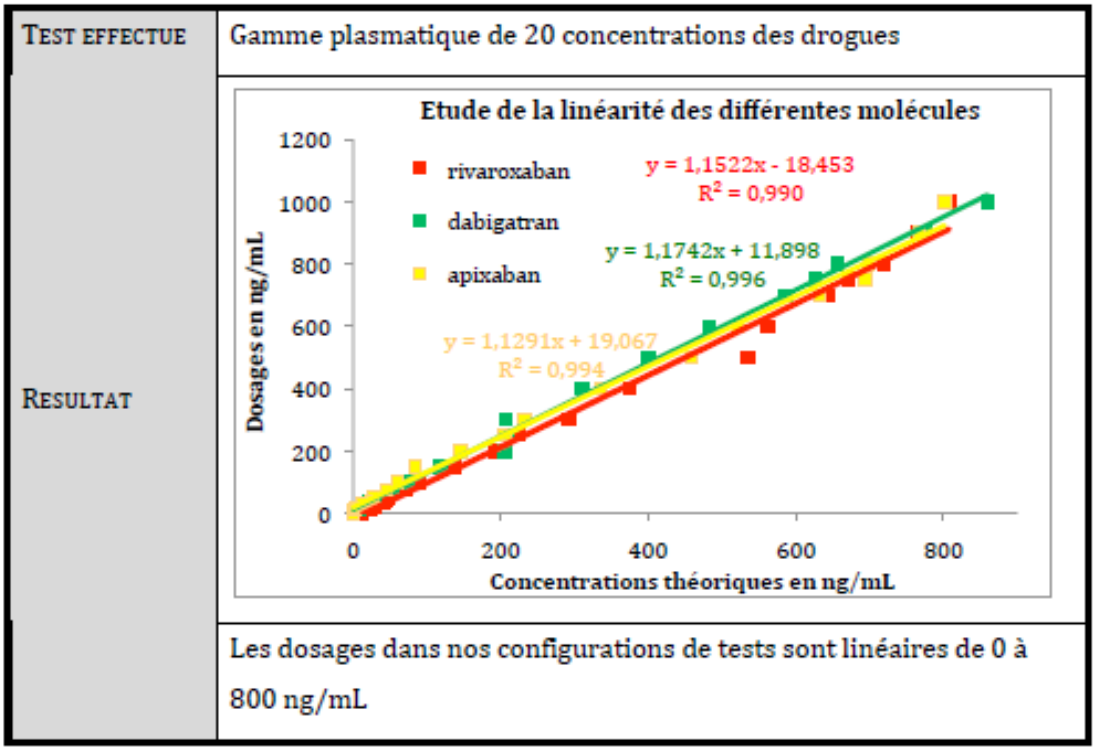



Figure 39 : Etude de linéarité des méthodes de dosage « maison » des différents AODs, (Thèse de D. Girard, juin 2015) (59)

La spectrométrie de masse LC-MS/MS est la méthode de référence pour le dosage des AODs. C'est une technique longue, coûteuse, nécessitant un personnel qualifié, et ne pouvant pas être utilisé quotidiennement à l'hôpital ni en urgence. Elle permet de valider les méthodes fonctionnelles.

Le dTT « maison » présente une très bonne corrélation à la spectrométrie de masse, et ce pour une gamme de concentrations étendues.

Le test anti-Xa « maison » est très fiable et très bien corrélé pour des taux plasmatiques entre 30 et 500 ng/ml. Quelle que soit la méthode fonctionnelle, elle sera moins performante pour les faibles concentrations (<30ng/ml) que la LC-MS/MS. Dans la pratique, les méthodes fonctionnelles sont les méthodes de choix pour la gestion des patients, puisque c'est au dessus de la valeur « seuil » de 30 ng/ml que le dosage possède le plus grand intérêt.

# IX. Test de génération de thrombine (TGT) : Outil de compréhension de l'effet des AODs sur la coagulation

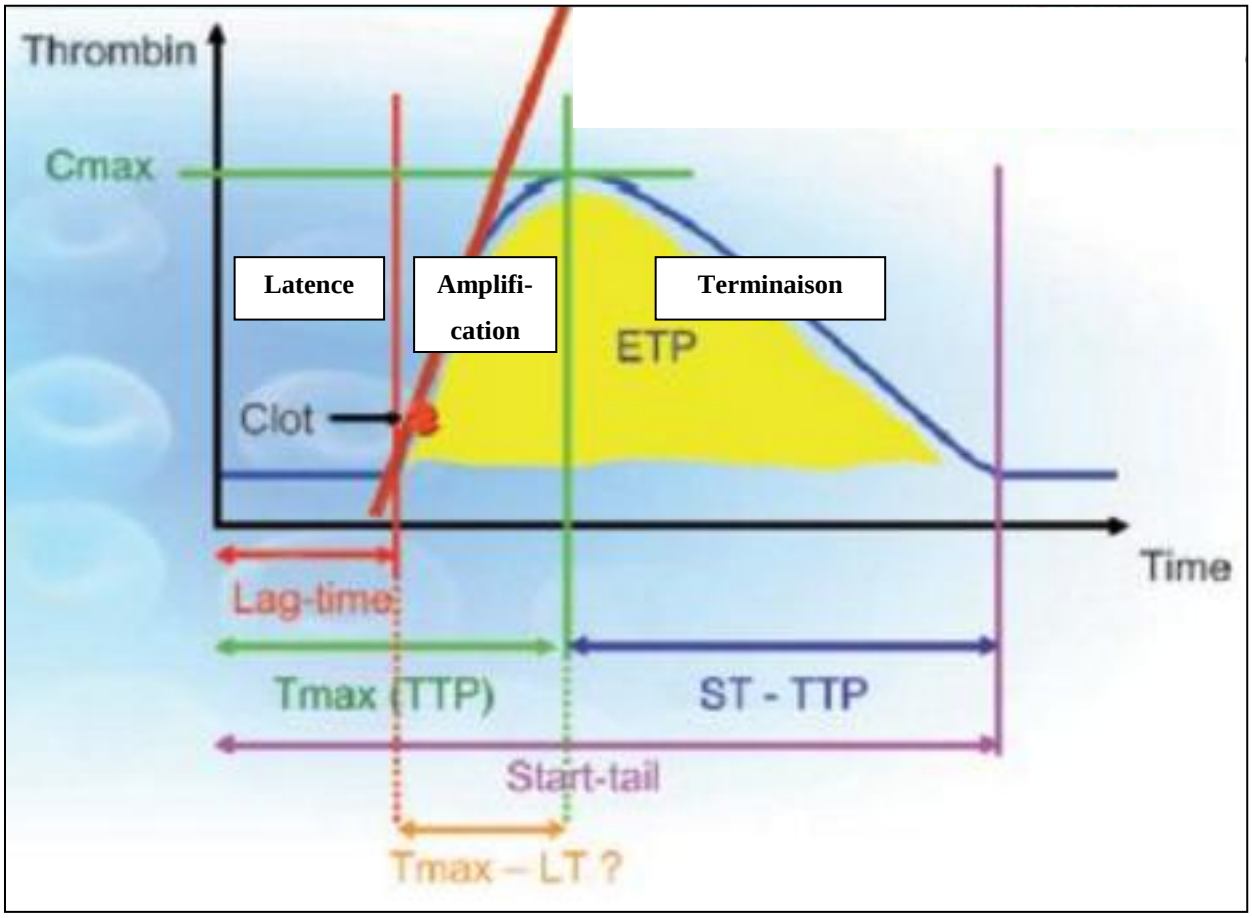
Les tests de coagulation de routine reposent sur des temps arrêtés dès la formation des premières traces de fibrine. Ces tests utilisent des concentrations d'activateurs 1000 fois supérieures aux concentrations in vivo. La formation du caillot qui définit le temps de coagulation nécessite 5% de la thrombine qui se forme lors d'une réaction complète de coagulation. La phase d'amplification de la génération de thrombine qui a lieu physiologiquement dans le sang (et donc la cinétique ultérieure de la coagulation) n'est donc pas explorée. Le phénomène de coagulation dure environ 20 minutes, ce qui est bien plus long que les temps mesurés lors des tests de routine. Ces derniers, malgré le fait qu'ils orientent vers les déficits en facteur, ne prédisent pas le risque lié à la perturbation de la cinétique de formation de thrombine au-delà de la petite concentration initiale suffisante pour transformer le fibrinogène en fibrine et la formation du caillot.

C'est là que réside l'intérêt du test de génération de thrombine. Le TGT permet donc d'estimer le risque hémorragique (baisse de la génération de thrombine) mais aussi thrombotique (augmentation de la génération de thrombine).

Le TGT moderne utilise la fluorimétrie comme technique de détection en temps réel de la génération de thrombine après activation de la coagulation. Les activateurs sont utilisés à des concentrations 1000 fois inférieures aux concentrations des tests de routine, se rapprochant ainsi des conditions physiologiques. La génération de thrombine au cours du temps est transposée sur un graphe (le signal est proportionnel à la concentration en thrombine en fonction du temps). Cela permet l'obtention de plusieurs paramètres (figure 40) :

- Le « lag-time » (ou temps de latence) correspond au temps nécessaire (en minutes) à la détection des premières traces de thrombine (10 nM), c'est à dire à la phase d'initiation avant la phase d'amplification. Il s'en suit les phases d'amplifications et d'inhibition par l'antithrombine et l'alpha-2-macroglobuline avec disparition de la thrombine.
- Le PTE (potentiel de thrombine endogène) est l'aire sous la courbe (nMxmin) et représente la quantité de thrombine qui a été active pendant tant de minutes.
- La hauteur du pic (Cmax, exprimée en nM de thrombine) correspond au moment où la vitesse de formation de thrombine est la plus importante. Le temps Tmax pour atteindre la Cmax est un autre paramètre cinétique d'intérêt.

- Le retour à la normal permet de calculer le « start-tail » correspondant au temps où il n'y a plus de thrombine libre.



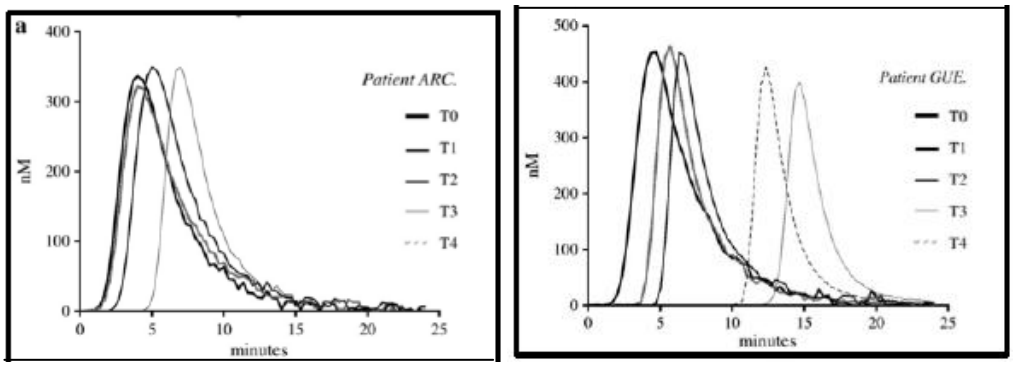

*Tmax = TTP= Time to peak ; ST = Start-tail ou temps de fin*

Figure 40 : Thrombogramme et paramètres associés, (Samama 2011) (71)

Afin de corriger l'effet matrice du plasma, la technique utilise un calibrateur qui permet de quantifier la thrombine activée par la thromboplastine. Il confronte ce signal à celui induit par une quantité normalisée de thrombine exogène ajoutée dans le plasma. (72)

- **Effet du dabigatran**

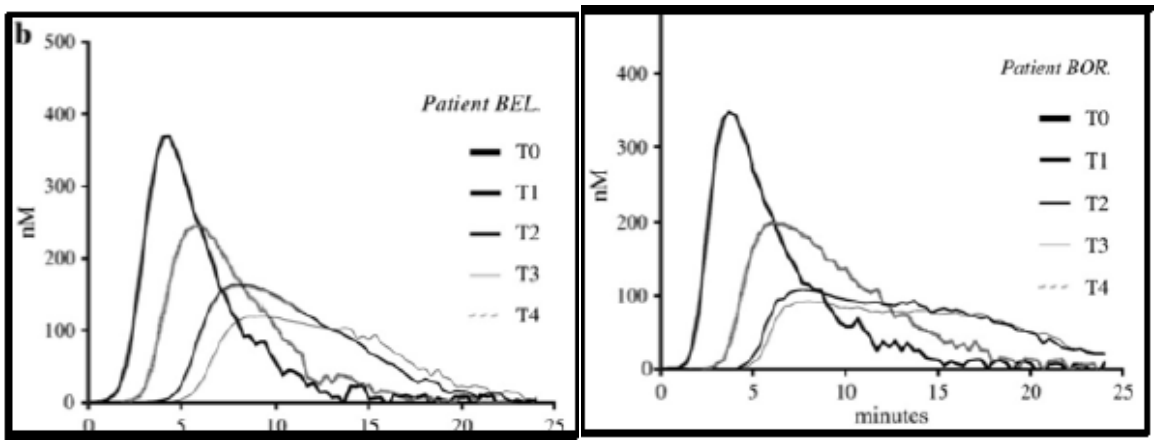
Le dabigatran entraîne un retard dans l'apparition de la thrombine libre représentée par un allongement du « lag-time » ainsi que du Tmax (ou Time To Peak = TTP). La Cmax n'est pas modifiée par contre. L'ETP n'est presque pas affecté. (59) (73)




Figures 41 a) : Evolution des courbes du TGT chez deux patients traités par dabigatran (première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines), 2011 (74)

- **Effet du Rivaroxaban et de l'apixaban**

Globalement l'effet in vitro est le même pour ces deux molécules. Leur impact est très différent de celui observé avec le dabigatran. En effet, la génération de thrombine est inhibée dans toutes ses composantes : allongement du « lag-time » et du Tmax accompagné d'une diminution de la Cmax. Il y a donc une modification importante de la cinétique et de la concentration maximale de thrombine mais l'ETP reste relativement peu modifié à dose thérapeutiques




Figures 41 b) : Evolution des courbes du TGT à partir de deux patients traités par rivaroxaban (première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines), 2011 (74)

Le TGT est un test intéressant, non accessible en routine. En effet, la technique est longue à mettre en œuvre. Cependant, elle s'avère être un outil intéressant dans l'étude de l'effet des AODs sur la cinétique de la coagulation.

# X. Prévention et gestion des accidents thérapeutiques

## X.1. Conduite en cas d'oubli afin d'éviter un surdosage

En cas d'oubli, la prise suivante ne doit surtout pas être doublée. La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante (75), c'est-à-dire :

- jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament à deux prises par jour ;
- jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par 24 heures.

## X.2. Conduite à tenir en cas de chirurgie :

- Si l'intervention est planifiée, il est préférable d'interrompre le traitement 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur.

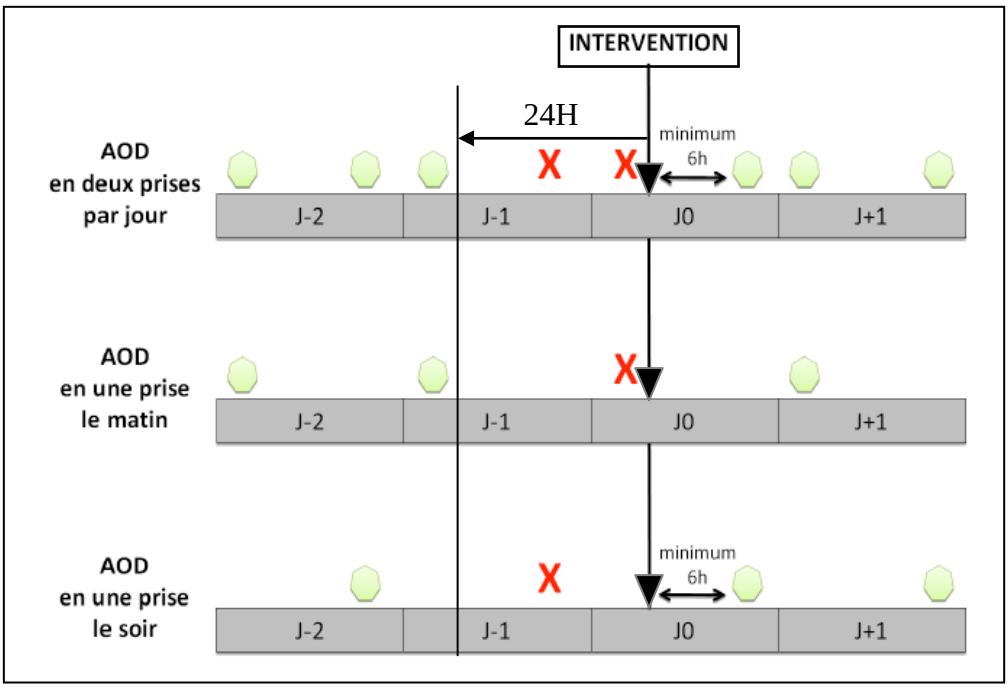



Figure 42 : Gestes Invasifs à faible risque hémorragique et AOD, Schéma modifié d'après le GIHP 2015 (76)

- Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures d'après la HAS (75).
- Avec le dabigatran, si la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés, selon l'HAS, 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.

Le GIHP est même plus prudent que la HAS puisqu'en cas de risque hémorragique élevé, la dernière prise est située entre J-3 et J-5 en fonction de la molécule et de la clairance de la créatinine :

<table>
<tr><th>GIHP</th><th colspan="2">Risque hémorragique faible</th><th colspan="3">Risque hémorragique élevé</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Avant le geste</td><td rowspan="3">Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif</td><td>rivaroxaban<br>apixaban<br>edoxaban</td><td>Cockcroft<br>≥ 30 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">dabigatran</td><td>Cockcroft<br>≥ 50 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-4</td></tr>
<tr><td>Cockcroft<br>30-49 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-5</td></tr>
<tr><td colspan="4">Pas de relai<br>Pas de dosage</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Après le geste</td><td rowspan="2">Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif</td><td colspan="3">Anticoagulant à dose « prophylactique »<br>au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</td></tr>
<tr><td colspan="3">Anticoagulant à dose « curative »<br>dès que l'hémostase le permet<br>(à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)</td></tr>
</table>

Figure 43 : Gestion périopératoire des AODs en fonction du risque hémorragique, GIHP 2015

Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 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 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.

Pour les interventions non planifiées : l'anticoagulant doit être interrompu. Si possible, il est préférable d'attendre au moins 12 heures pour opérer voire 24 heures après la dernière prise.

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|---|---|
| Arrêt provisoire du traitement | | |
| > 12h avant si possible en cas d'urgence | En cas d'urgence, tenir compte du risque hémorragique majoré | |
| > 24h avant si risque hémorragique standard<br>> 48h avant si risque hémorragique élevé ou chirurgie majeure | > 24h avant si possible, selon le risque hémorragique | > 24h avant si risque hémorragique faible<br>> 48h avant si risque hémorragique modéré/élevé |
| **Test biologique** selon l'AOD (voir Tableau II) | | |
| **Reprise du traitement dès que possible** si la situation clinique et biologique le permet | | |
| Pendant la fenêtre thérapeutique, **relais par traitement héparinique** en fonction du risque thrombotique individuel | | |

Figure 44 : Mesures en cas de chirurgie et actes invasifs avec les AODs, (ANSM 2014)

Le GIHP, de même qu'en cas d'accident hémorragique, conseille de doser la concentration plasmatique du médicament. Si cela est impossible dans l'établissement, la conduite à tenir est adapté sur la base des tests classiques d'hémostase.

Dans le cas de la chirurgie, la valeur seuil est de 30 ng/ml pour une opération sécurisé avec le moins de risque hémorragique. Mais, dans l'urgence, on peut être amené à opérer quelle que soit la concentration et il faut antagoniser l'effet anticoagulant en cas de saignement anormal par du PPSB ou du FEIBA.

- **<u>Dabigatran</u>**

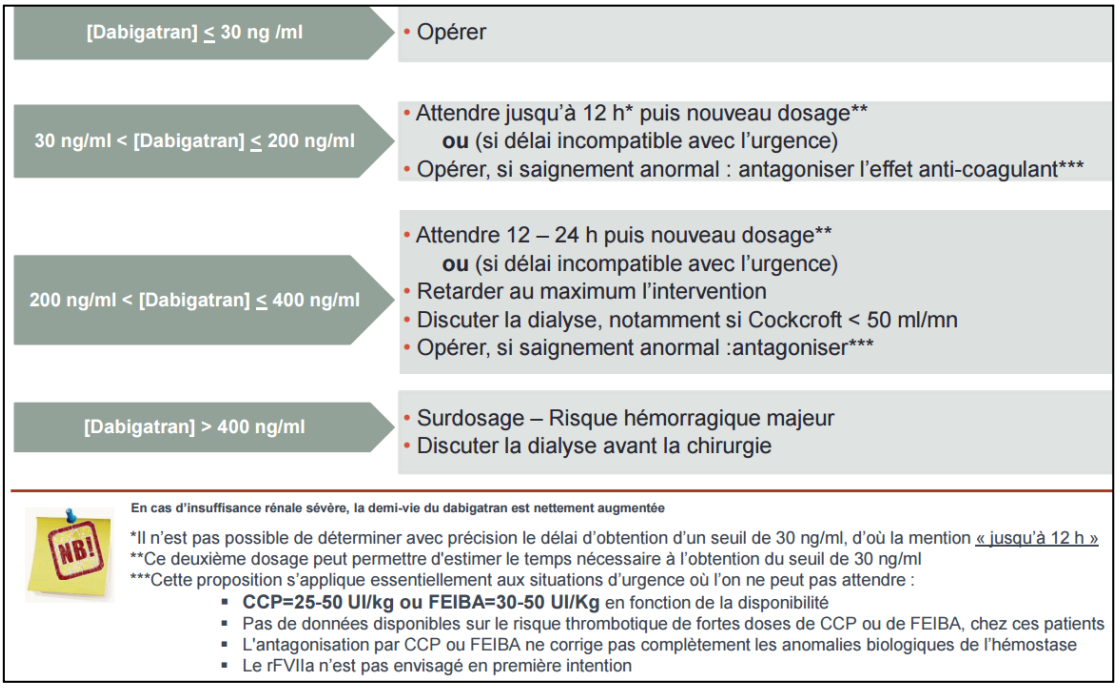



Figure 45 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique, (GIHP 2013) (77)

Si le dosage spécifique n'est pas disponible dans l'établissement concerné, les recommandations du GIHP sont les suivantes :

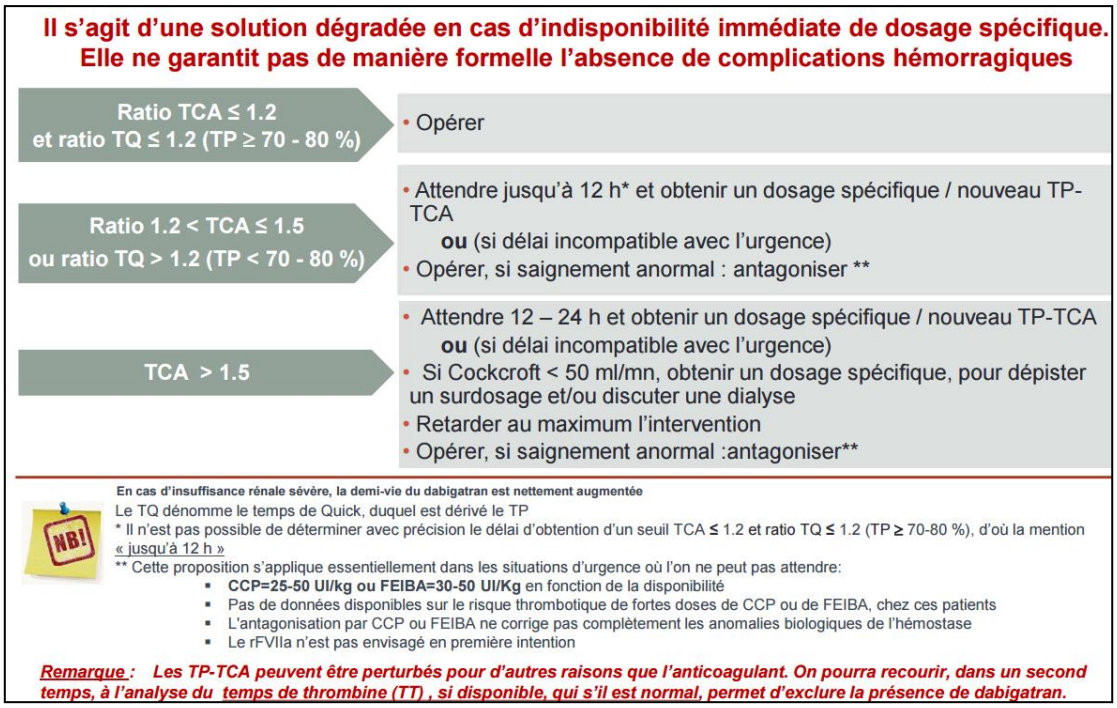



Figure 46 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique, (GIHP 2013) (77)

- **<u>Rivaroxaban (et Apixaban et Edoxaban)</u>**

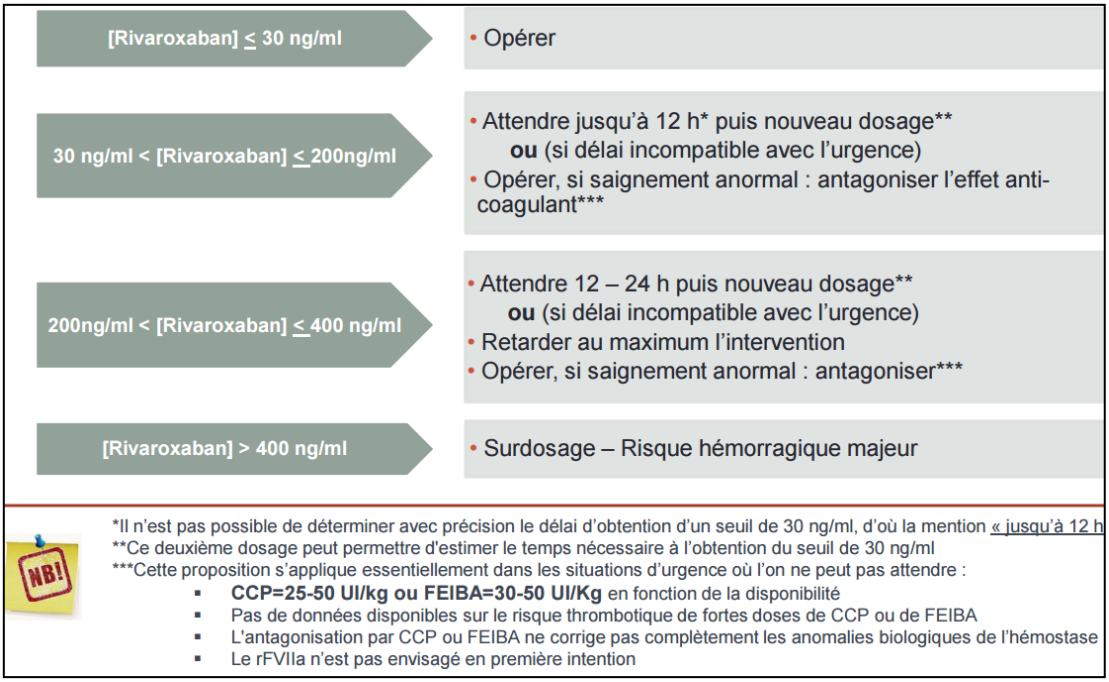



Figure 47 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique, (GIHP 2013) (77)

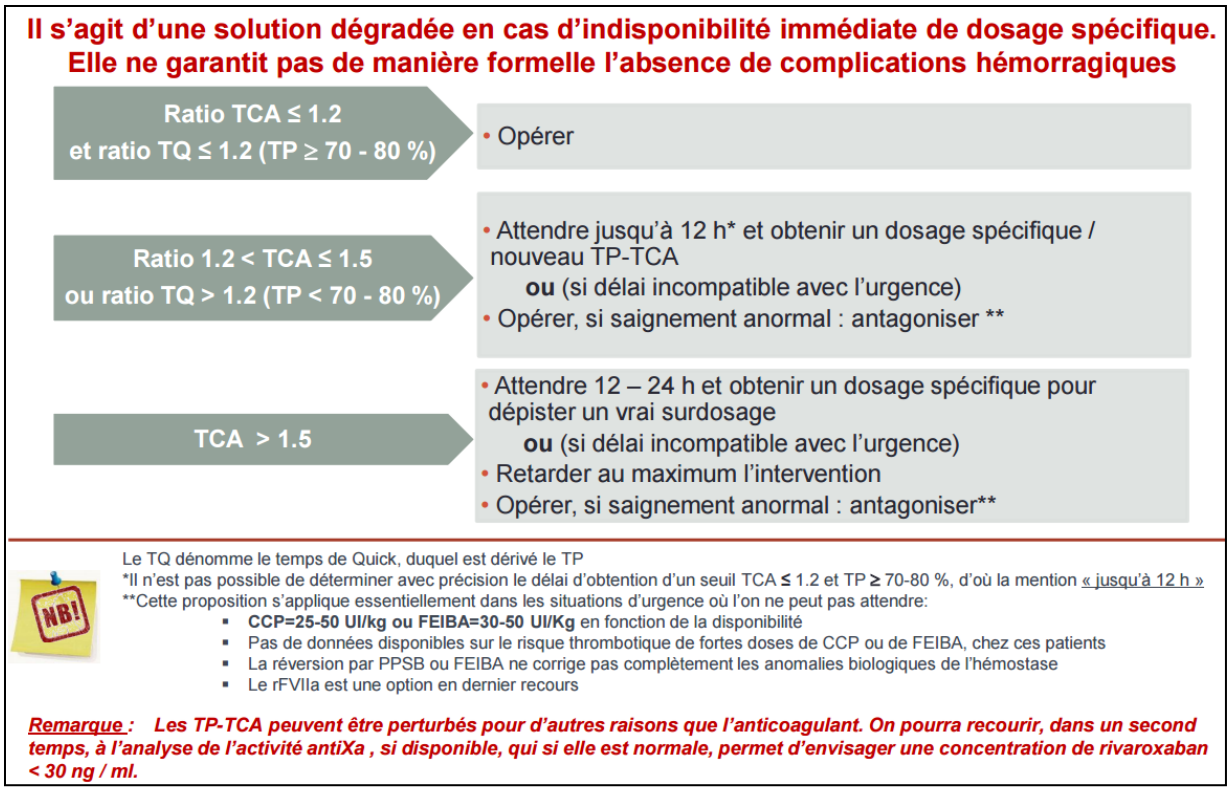



Figure 48 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique, (GIHP 2013) (77)

En effet, selon le GIHP, le schéma proposé pour le risque hémorragique élevé s'applique indistinctement pour le rivaroxaban, l'apixaban, et l'edoxaban en raison des grandes similitudes dans la pharmacocinétique de ces médicaments (77).

### *X.3. Soupçon de surdosage sans saignement initial*

Au quotidien, le patient doit apprendre à reconnaitre les signes de surdosage et d'hémorragie éventuelle. Un carnet est disponible (Annexe 11), comme pour les AVK (Annexe 10).

Une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des AODs (75).

La surveillance clinique repose principalement sur la recherche de signes de mauvaise tolérance (notamment dyspepsie, diarrhée, nausée) et sur la recherche de signes cliniques d'hémorragie extériorisée ou non (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine).

Remarque : Conformément au plan de minimisation des risques, une carte de surveillance (Annexe 12) doit être remise aux patients traités par AOD. En général, elle est remise aux patients par le médecin prescripteur mais elle est aussi progressivement insérée dans le conditionnement des spécialités concernées (78).

## *X.4. Accidents hémorragiques*

### X.4.a. **Sous héparines : rappel (79) (2)**

Si l'hémorragie est mineure ou modérée, on arrête le traitement et applique les mesures symptomatiques indispensables.

L'antagonisation rapide du traitement anticoagulant est indispensable pour le patient présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou devant subir une chirurgie d'urgence. En cas d'hémorragie majeure, l'injection intraveineuse lente de sulfate de protamine, antidote de l'héparine, peut être indiquée. Il faut bien évaluer le rapport bénéfice/risque en tenant compte de :

- la moindre efficacité avec les HBPM ;
- des effets indésirables (notamment choc anaphylactique).

Le sulfate de protamine réverse l'effet anti-IIa de l'héparine non fractionnée. L'antagonisation est bien codifiée et bien que la protamine ne neutralise pas toute l'activité des HBPM, on admet que chaque milligramme de sulfate de protamine antagonise 100 UI anti-IIa d'héparine. En effet, la protamine réverse totalement l'effet anti-IIa mais n'antagonise que partiellement l'activité anti-Xa (50-60%). L'efficacité de la réversion dépend donc de leurs activités anti-IIa et anti-Xa relatives.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose de protamine totale calculée en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.

### X.4.b. **Sous AVK : rappel (2)**

Si l'hémorragie est non grave, une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée (si l'environnement médico-social du patient le permet et si le type d'hémorragie le permet) ;

La mesure de l'INR en urgence est recommandée :

- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
- 4 ≤ INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K ;
- 6 ≤ INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable, forme pédiatrique) ;
- INR > 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (½ ampoule buvable, forme adulte) et l'hospitalisation est recommandée.

En cas d'hémorragie grave sous AVK, on utilise l'antidote des AVK, la vitamine K, et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, aussi appelés PPSB, dont les deux spécialités sont Kaskadil® et Octaplex®). Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur et celles de la vitamine K en milligramme.

À l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important, il est possible d'utiliser une méthode « point of care ». La restauration d'une hémostase normale (INR ≤ 1,5) doit être réalisée en quelques minutes si possible.

Une administration de 10 mg de vitamine K (par voie orale ou en intraveineuse lente) et une administration concomitante de CCP aux posologies suivantes :

- si l'INR n'est pas disponible, il faut administrer une dose de 25 UI/kg soit 1 ml/kg ;
- si l'INR est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.

Ensuite, il faut réaliser les contrôles biologiques suivants :

- un INR 30 minutes après administration du CCP ;
- si INR > 1,5 : une administration complémentaire de CCP (adaptée à l'INR et au RCP) ;
- puis mesure de l'INR 6-8 heures plus tard, puis toutes les 24h ;

### X.4.c. **Sous anticoagulants oraux directs**

Des dosages biologiques sont désormais possibles en routine, comme vu précédemment, principalement pour les situations d'urgence et dans les établissements spécialisés.

Contrairement aux héparines et aux AVK, il n'existe actuellement pas d'antidote spécifique commercialisé (nous verrons que certains sont à l'étude), mais une réversion rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire. Selon la HAS, si la dernière prise de dabigatran est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte). Il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée car :

- 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 une diurèse efficace et une hémodialyse peut être 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…

La HAS indique que « 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. » alors que l'ANSM et les recommandations du GIHP les inclus dans la gestion des accidents hémorragiques, comme on le verra ci-après et un peu plus loin. (Présentation de la HAS et de l'ANSM en Annexe 13).

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|---|---|
| **Arrêt du traitement** en cas d'hémorragie sévère<br>**Recherche origine des saignements**<br>**Test biologique** selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique) | | |
| **Dialyse** | | **Charbon activé** |
| **Traitement symptomatique :** hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine…<br>Si insuffisant, **traitement procoagulant** (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées | | |
| **Consultation spécialiste coagulation** en cas de saignements majeurs<br>**Reprise du traitement différée** en cas d'hémorragie sévère | | |

Tableau 12 : Mesure en cas de surdosage et hémorragie grave avec les AODs, (ANSM 2014)

Le discours de la HAS ne colle donc pas à la réalité en pratique hospitalière comme au CHU de Bordeaux ou comme rapporté dans l'expérience du CHU de Toulouse (80), les traitements procoagulants (PPSB et FEIBA) sont bien utilisés en proportion non négligeable. Le tableau

13 montre les caractéristiques de prise en charge de patients sous AOD ayant présenté une hémorragie ou ayant dû être opérés en urgence.

| Caractéristiques | Total<br>n=82 (100%) | Groupe « Hémorragie »<br>n=49 (60%) | Groupe « Geste Invasif »<br>n=33 (40%) | p |
|---|---|---|---|---|
| Dosage NACO, n(%) | 50 (61%) | 30 (61%) | 20 (61%) | 0,955 |
| Rivaroxaban, n(%) | 35 (43%) | 24 (49%) | 11 (33%) | |
| Valeur*, ng/mL, Médiane [Q1 ; Q3] | 98 [46 ; 176] | 129 [75 ; 195] | 30 [25 ; 85] | 0,011 |
| Dabigatran, n(%) | 15 (18%) | 6 (12%) | 9 (27%) | |
| Valeur*, ng/mL, Médiane [Q1 ; Q3] | 130 [94 ; 277] | 149 [119 ; 331] | 90 [31 ; 171] | 0,201 |
| Transfusion, n(%) | 23 (28%) | 17 (35%) | 6 (18%) | 0,103 |
| Culots globulaires, n(%) | 22 (27%) | 16 (33%) | 6 (18%) | |
| Plasmas frais congelés, n(%) | 6 (7%) | 5 (10%) | 1 (3%) | |
| Culots plaquettaires, n(%) | 5 (6%) | 4 (8%) | 1 (3%) | |
| Fibrinogène, n(%) | 3 (4%) | 3 (6%) | 0 (0%) | |
| Dialyse, n (%) | 4 (5%) | 2 (4%) | 2 (6%) | 0,683 |
| Procoagulants, n (%) | 23 (28%) | 22 (45%) | 1 (3%) | <0,001 |
| Feiba®, n (%) | 14 (17%) | 14 (29%) | 0 (0%) | |
| UI/kg Médiane [Q1 ; Q3] | 40 [38 ; 46] | 40 [38 ; 46] | [ ; ] | |
| Octaplex®, n (%) | 14 (17%) | 13 (27%) | 1 (3%) | |
| UI/kg Médiane [Q1 ; Q3] | 46 [36 ; 86] | 45 [33 ; 86] | 50 [50 ; 50] | |
| Respect des propositions du GIHP**, n(%) | 51 (62%) | 25 (51%) | 26 (79%) | 0,076 |
| Proposition de délai # (geste invasif) | | | 28 (85%) | |
| Proposition de dosage spécifique ## | 60 (73%) | 30 (61%) | 30 (91%) | 0,003 |
| Proposition d'utilisation de procoagulants si nécessaire ### | 66 (80%) | 35 (71%) | 31 (94%) | |
| Nécessaire et fait | 19 | 19 | 0 | |
| Non nécessaire et non fait | 48 | 16 | 32 | |
| Non-respect des propositions d'utilisation des procoagulants | 9 (11%) | 7 (9%) | 2 (2%) | 0,148 |
| Nécessaire et non fait | 6 | 6 | 0 | |
| Fait et non nécessaire | 2 | 1 | 1 | |

* La valeur du dosage du NACO en ng/mL correspond à la valeur du 1er bilan fait dans l'hospitalisation.
** Respect des propositions du GIHP : critère combiné (proposition de délai si geste invasif, proposition de dosage spécifique, proposition de procoagulants dans certaine situation si nécessaire)
# Proposition de délai : dans le groupe geste invasif, retarder l'intervention si possible
## Proposition de dosage : si concentration NACO évaluée par dosage spécifique voir approchée par TT ou AntiXa
### Proposition d'utilisation de procoagulants : si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait

Tableau 13 : Prise en charge des patients du registre Toulousain, (thèse de Vincent MEMIER d'avril 2015) (80)

En pratique, en cas d'hémorragie sous AOD, les établissements se basent surtout sur les propositions du GIHP. Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'hémorragie ou de besoin en chirurgie urgente, selon le GIHP la conduite à tenir est celle déjà présentée figures 45 à 48 auxquelles s'ajoutent les consignes générales suivantes :

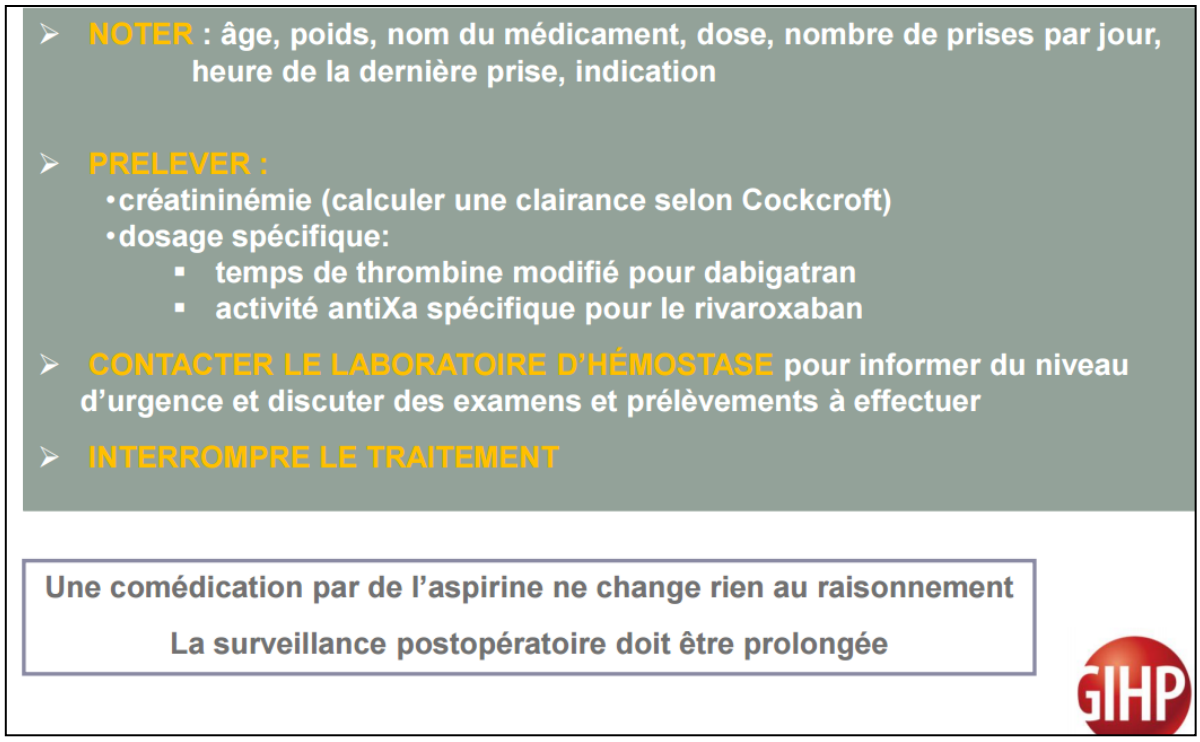



Figure 49 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie ou de besoin urgent de chirurgie, GIHP 2013

Selon le GIHP, il est proposé de doser la concentration plasmatique des médicaments. En l'absence de dosage spécifique, il est défini des conduites à tenir sur la base de tests classiques (TP/TCA). Il s'agit d'une solution dégradée, car les tests classiques ne permettent pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulant comme on l'a vu précédemment.

#### *X.4.c.i. Conduite pratique*

La prise en charge va dépendre de la localisation de l'hémorragie, qui va être différente si localisée dans un organe critique tel que les localisations intracérébrales, sous-durales ou intraoculaire notamment. Le choix ira vers du FEIBA® ou du CCP.

Si elle n'est pas située dans un organe critique, la prise en charge va dépendre de la concentration plasmatique en AOD mais aussi de la clinique.

*[Critères de gravité d'une hémorragie selon la HAS :*

- *abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique ;*
- *localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel ;*
- *absence de contrôle par des moyens usuels ;*
- *nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.]*

La valeur seuil pour considérer que l'AOD n'est pas impliqué dans le risque hémorragique est de 30 ng/ml. L'utilisation des différents agents hémostatiques (PPSB et FEIBA) se fait hors AMM puisqu'aucun ne possède d'indication relative à leur utilisation dans le cadre d'une prise en charge pour un patient sous traitement par AOD.

#### *X.4.c.ii. Les différents agents hémostatiques et leur efficacité*

Les CCP (Octaplex®, Confidex®, Kanokad®) sont des concentrés de complexe prothrombinique comprenant les 4 facteurs vitamine K dépendants non activés ainsi que de petites quantités de protéine C et S. Ils sont parfois aussi appelés PPSB pour « *Prothrombine, Proconvertine, Stuart, facteur antihémophilique B* ».

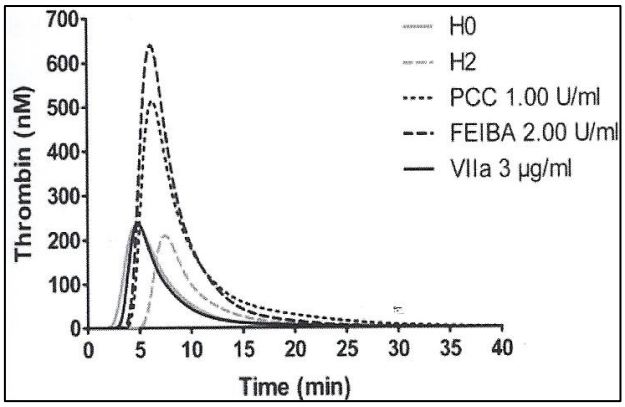
Le FEIBA®, *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*, est un CCP activé. Son activité est due à la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des anticorps anti-facteurs anti-hémophiliques VIII et IX. Cette activité est fondée sur la présence des facteurs II, IX, X et surtout VII activé.

Le rFVIIa ou Novoseven®, qui est un facteur VII activé humain recombinant, n'est pas envisagé en première intention en France bien qu'il est soit recommandé dans d'autres pays.

Dans une étude in vitro, l'efficacité des différents agents hémostatiques recommandés a été étudiée en comparant leur effet sur le TGT, que ce soit avec le dabigatran (figure 50), le rivaroxaban (figure 51) ou l'apixaban (figure 52) (73).

- **Dabigatran** :

Avec le dabigatran, le CCP et le FEIBA® augmentent l'ETP de façon concentration dépendante. Ils entraînent une nette augmentation de la Cmax. Le rFVIIa réduit le « lag-time » de façon importante puisqu'il est très proche de celui du mode basal. Le CCP semble donc moins efficace puisqu'il ne modifie que l'ETP. Seuls le rFVIIa et le FEIBA® corrigent les facteurs cinétiques de la génération de thrombine. Avec le dabigatran, ces molécules ne corrigent donc pas complètement les paramètres biologiques de l'hémostase perturbés par le dabigatran. Le rFVIIa semble être le plus proche de la correction alors qu'il n'est pas recommandé en première intention par le GIHP.



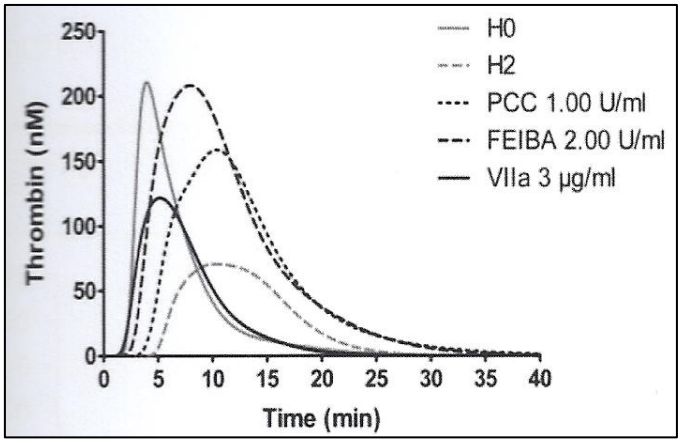

[Courbe de base (H0), après administration de 150 mg de dabigatran (H2), après adjonction ex vivo de CCP (PCC 1.00U/ml), de FEIBA® (FEIBA 2.00 U/ml) et de rFVIIa (VIIa 3µg/ml)]

Figure 50 : Effets des agents hémostatiques sur un plasma de volontaires sains, anticoagulé par du dabigatran, (Marlu R. et al., août 2012) (81)

- **Rivaroxaban**

Le CCP et le FEIBA® entraînent une augmentation dose dépendante de l'ETP. Le CCP ne modifie pas les paramètres cinétiques (« time to peak » (Tmax) et « lag time ») contrairement au FEIBA® qui corrige le « lag time » (pas autant que le rFVIIa).

Le FEIBA® semble être le plus adapté à la prise en charge des patients sous traitement par rivaroxaban, puisqu'il combine les effets du CCP (plutôt quantitatif) et du rFVIIa (plutôt cinétique). Cela permet une meilleure correction des différents paramètres (quantitatifs et cinétiques) ce qui est en accord avec les recommandations du GIHP.

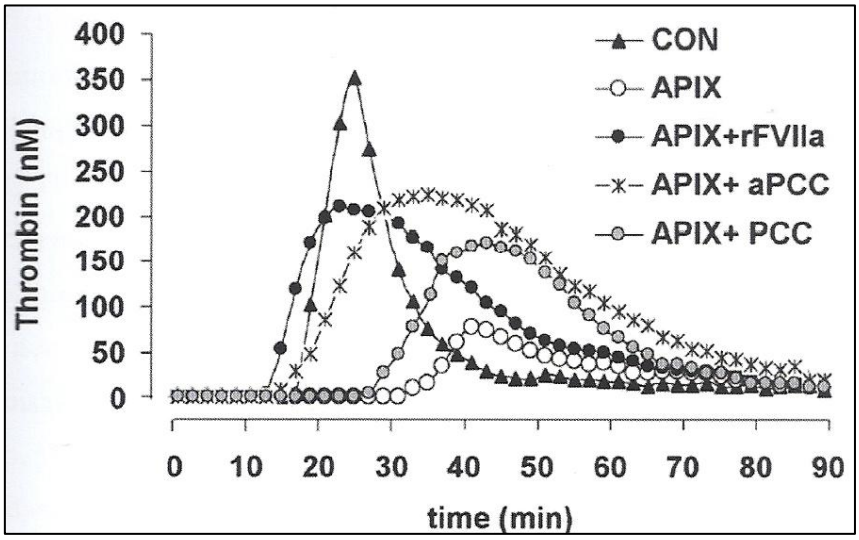



[Courbe de base (H0), après administration de 20 mg de rivaroxaban (H2), après adjonction ex vivo de CCP (PCC 1.00U/ml), de FEIBA® (FEIBA 2.00 U/ml) et de rFVIIa (VIIa 3µg/ml)]

Figure 51 : Effets des agents hémostatiques sur un plasma de volontaires sains, anticoagulé par du rivaroxaban, (Marlu R. et al., août 2012) (81)

- **Apixaban**

Etant le dernier mis sur le marché, il existe moins de données. Il a été observé in vitro que le FEIBA® semble être ici aussi le plus efficace, le CCP et le rFVIIa ne corrigeant pas tous les paramètres altérés par l'apixaban. Comme avec le rivaroxaban, c'est le seul à corriger à la fois les paramètres quantitatifs (ETP et Cmax) et cinétiques (« lag-time », Tmax).




[Contrôle (CON), apixaban (APIX), Novoseven® (+ rFVIIa), concentré de complexe prothrombinique activé (+ aPCC), concentré de complexe prothrombinique (+ PCC)]

Figure 52 : Effets des agents hémostatiques sur un plasma de volontaires sains, anticoagulé par du apixaban, (Escolar G, et al.,2013) (82)

### *X.4.c.iii. Charbon actif*

Le charbon actif, de part sa composition et sa structure poreuse, peut adsorber les médicaments présents dans le tube digestif. Cela permet de réduire ainsi leur absorption et d'augmenter leur élimination. La HAS recommande d'administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte), si la dernière prise est récente (dans les 2 heures environ) (75). Il y a peu d'étude qui vérifie l'efficacité de cette solution.

Une étude réalisée chez l'homme (83) a montré que le charbon actif ne modifiait pas la concentration plasmatique maximale de l'apixaban à 2 et 6 heures après la prise par voie orale, mais divisait sa demi-vie presque de moitié.

#### *X.4.c.iv. Hémodialyse*

Elle n'est pas envisageable pour les « xabans » puisqu'ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Par contre, le dabigatran n'étant que faiblement lié, il est théoriquement dialysable. Cependant, c'est un technique difficile à mettre en œuvre en situation d'urgence, surtout sur une patientèle présentant des troubles de la coagulation, et qui est assez longue.

Parmi les cas rapportés, la dialyse permet bien de diminuer les taux sériques en dabigatran mais un effet rebond a été décrit à la fin de la dialyse. Dans certains cas, malgré la décroissance des concentrations plasmatiques, l'hémorragie s'est prolongée jusqu'au décès du patient (73).

#### *X.4.c.v. Antidotes spécifiques*

Nous avons vu que les agents hémostatiques non spécifiques peuvent être utilisés, mais qu'ils ne corrigent jamais complètement l'effet de l'AOD. Non encore commercialisés actuellement, mais dores et déjà disponible en pharmacie hospitalière pour l'idarucizumab, nous allons présenter dans la partie suivante des antidotes spécifiques des AODs, qui pourraient changer la vision des prescripteurs et des patients vis-à-vis de ces molécules.

# XI. Les antidotes à l'étude

Afin d'améliorer la prise en charge lors d'accidents thérapeutiques ou en cas de besoin urgent de chirurgie, il existe un besoin important pour un antidote spécifique des AODs. Voici les trois molécules actuellement à l'étude (94) et, pour l'une d'entre elles, disponible.

## *XI.1. Idarucizumab : antidote du dabigatran*

Son nom de spécialité et sa présentation sont désormais connus. Le Praxbind® est disponible en France depuis fin novembre 2015, suite aux résultats favorables des études, sous forme de deux flacons en verre de 50 ml. En effet, il a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (Annexe 14) ou ATU de cohorte en novembre dernier, suite à un avis favorable de l'ANSM le 6 novembre 2015 (84).

Il doit être conservé au réfrigérateur entre + 2 et 8 degrés et s'administre par voie intraveineuse en perfusion.

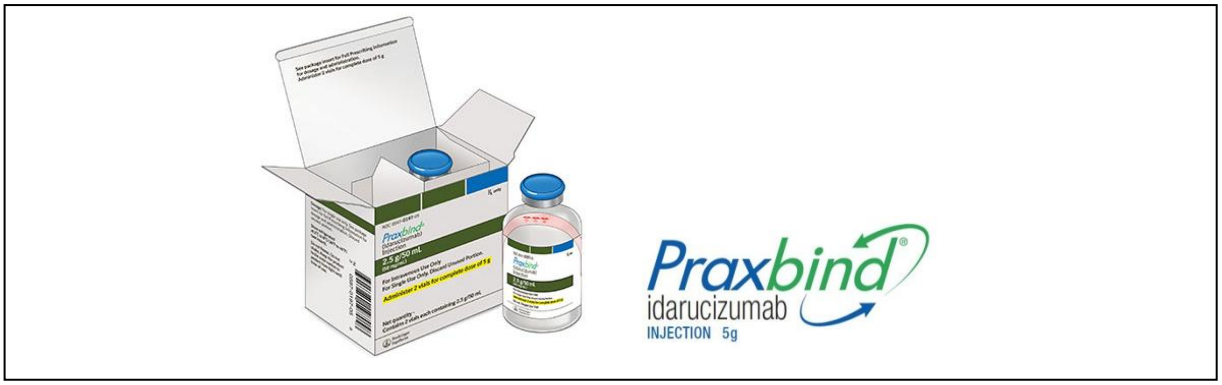



Figure 53 : Présentation de l'idarucizumab ou Praxbind®

Il s'agit d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie de manière spécifique au dabigatran et l'inactive de façon immédiate et complète. Son affinité est environ 350 fois plus importante que celle de la thrombine grâce à une liaison hydrogène supplémentaire ainsi que des interactions hydrophobes. Les complexes idarucizumab-dabigatran sont éliminés par voie rénale.

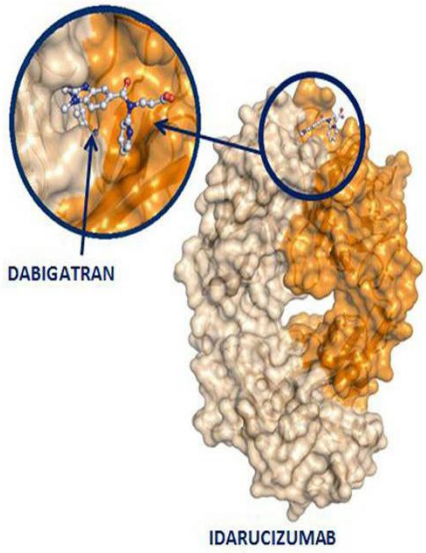



Figure 54 : Idarucizumab et dabigatran

De fortes similitudes ont été relevées dans les schémas de liaison idarucizumab-dabigatran et thrombine-dabigatran, mais l'idarucizumab ne possède pas d'activité enzymatique et ne lie pas les substrats comme la thrombine. Il ne ressemble donc pas fonctionnellement à la thrombine et ne perturbe pas l'agrégation plaquettaire et les tests de coagulation.

Une étude sur l'administration à l'homme en simple augmentation de la dose (85), réalisée sur un échantillon de 110 patients, montre la bonne tolérance et la sécurité d'utilisation de l'idarucizumab. Les doses administrées, de 20 mg à 8 g, étaient injectées en 1 heure par voie

intraveineuse ou de 1 à 4 g en 5 minutes. L'élimination était presque complète (5% ou moins du pic initial) en 4 heures. Aucune modification sur les tests de la coagulation de routine ou sur l'ETP n'a été observée.

Dans l'étude de phase III «Idarucizumab for dabigatran reversal » ou RE-VERSE AD (86) (87), qui n'est pas encore clôturée, on cherche à évaluer la réversion des effets anticoagulants du dabigatran par l'idarucizumab chez 90 patients traités par dabigatran et présentant un saignement incontrôlé ou nécessitant une chirurgie en urgence. Pour cela, une injection d'un bolus intraveineux de 5 grammes est réalisée, fractionnée en 2 fois 2,5 g à 10 minutes d'intervalle. Dans une analyse partielle, la réversion de l'anticoagulation du dabigatran est complète et rapide, en quelques minutes. Les résultats de cette étude ont été déterminés en mesurant le temps de thrombine diluée (68 patients) ou temps d'écarine (81 patients). Il y a donc bien antagonisation des effets anticoagulants du dabigatran par l'idarucizumab dont il est attendu un bénéfice clique.

Un patient du CHU de Bordeaux a été inclus dans l'étude RE-VERSE AD. Il présente une correction immédiate du test de génération de thrombine et des tests de routine. Seule persiste une petite augmentation du temps de latence qui mériterait d'être contrôlée à distance chez ce patient en dehors de tout traitement anticoagulant.

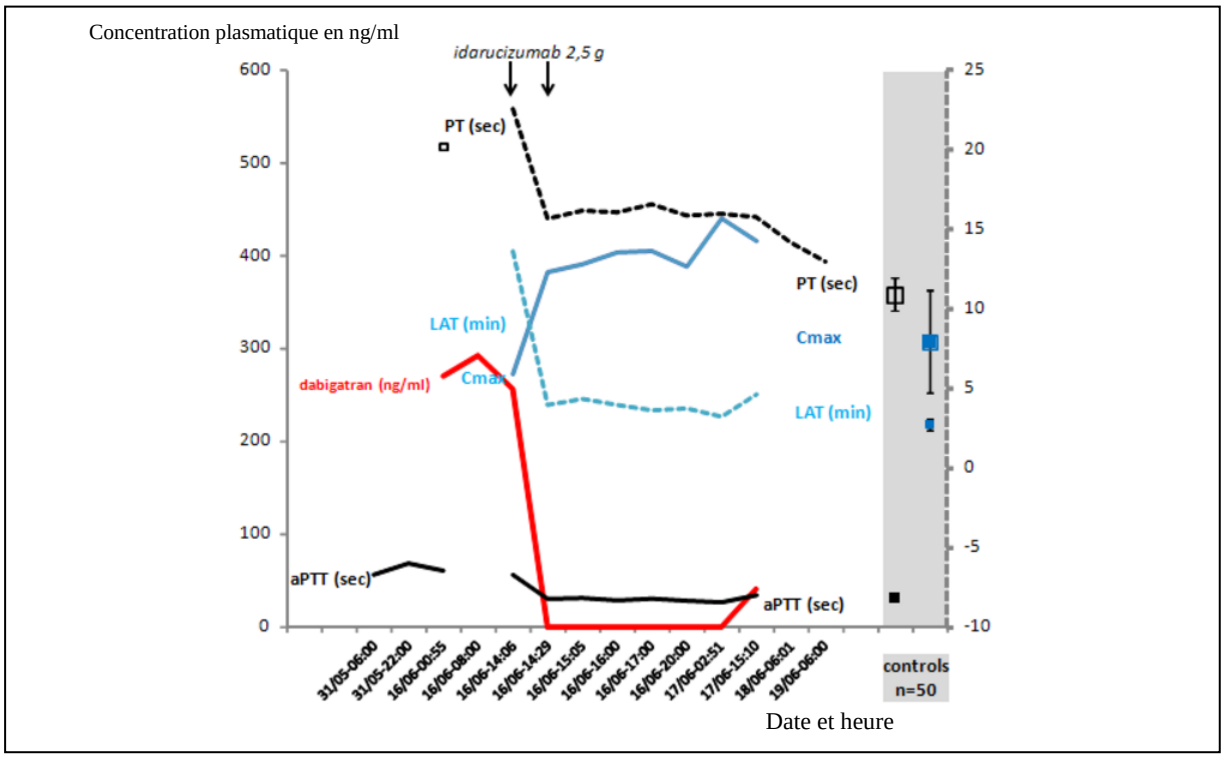



Figure 55 : Evolution de la concentration en dabigatran et des paramètres biologiques suite à l'administration d'idarucizumab chez un patient du CHU de Bordeaux, (G. Freyburger 2015)

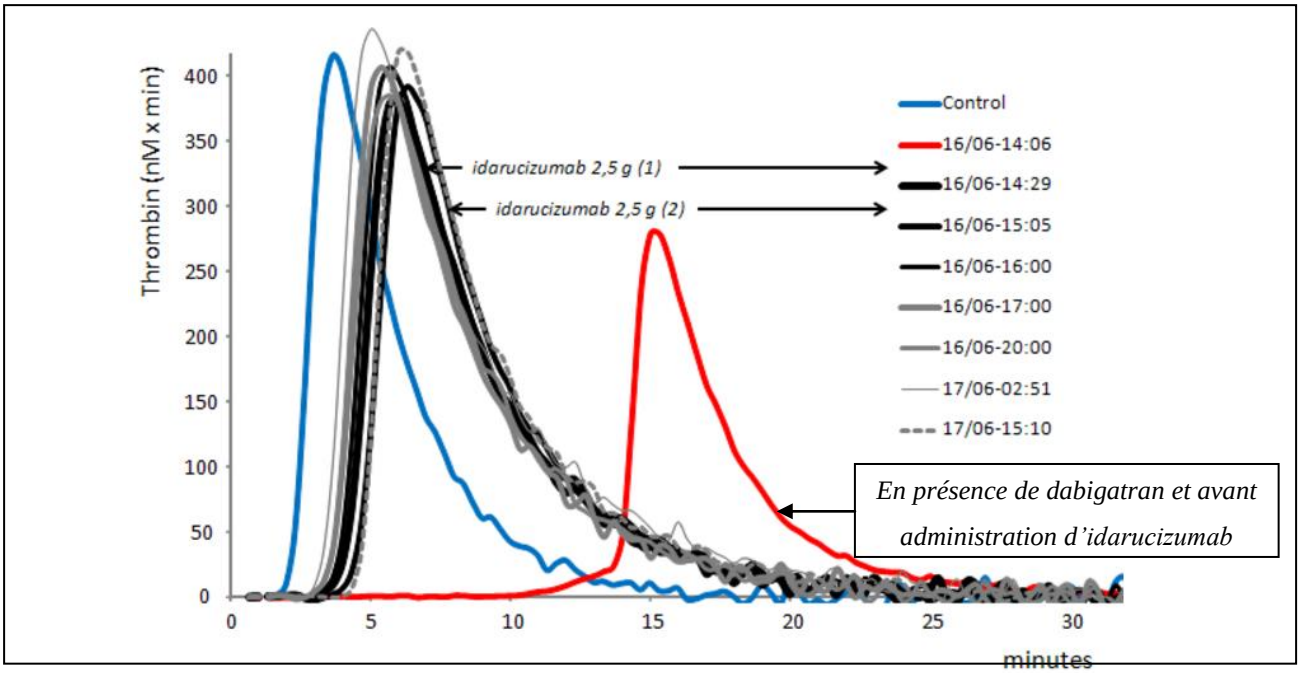



Figure 56 : Evolution du test de génération de thrombine suite à l'administration d'idarucizumab chez un patient sous dabigatran du CHU de Bordeaux, (G. Freyburger 2015)

La fin de l'étude RE-VERSE AD est prévue pour 2017, mais l'efficacité constatée chez les premiers patients inclus a incité les autorités à donner une ATU à ce médicament depuis novembre 2014 (84) (88).

L'obtention de l'ATU va aussi permettre d'obtenir plus d'information sur la sécurité d'utilisation de ce nouveau médicament. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, l'idarucizumab, l'agent de réversion spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran étexilate quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Urgence chirurgicale ou procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :
  - neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire) ;
  - chirurgie dans un contexte de sepsis ;
  - chirurgie cardiaque ;
  - chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique ;
  - chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique) ;
  - chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne ;
  - polytraumatisme.

- Saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :
  - choc hémorragique ;
  - complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique ;
  - hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique ;
  - hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale ;
  - hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire.

La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g (soit les 2 flacons de 2,5 g/50 mL).

Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab. L'administration d'une deuxième dose de 5 g d'idarucizumab peut être envisagée dans les cas suivants :

- réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation ;
- lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé ;
- patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés.

L'ATU fait suite à une demande d'AMM qui a été déposée le 2 mars 2015 auprès de l'EMA et qui avait reçu un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA le 24 septembre 2015 (88).

### *XI.2. Andexanet alfa : antidote des anti-FXa (xabans)*

C'est une protéine recombinée humaine de 39 kDa, un facteur Xa modifié, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois. La sérine est remplacée par une alanine en position 419. Elle conserve ainsi la capacité de se lier aux inhibiteurs directs du FXa (selon un ratio de 1 pour 1) ainsi qu'à l'antithrombine activée par les HBPM ou le fondaparinux (85). De ce fait, les inhibiteurs du FXa ne peuvent plus se lier et inhiber le FXa natif, qui retrouve son activité normale (89).

À l'heure actuelle, deux études de phase III en double aveugle, ANNEXA-A et ANNEXA-R, sont en cours pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'andexanet alfa vis à vis de l'apixaban et du rivaroxaban respectivement.

Deux études de phase II (90) avaient récemment étudié l'effet de l'andexanet alpha chez des sujets recevant soit de l'apixaban soit du rivaroxaban. Juste après l'injection, l'activité était réduite respectivement de 20% et de 53%. De la même façon, l'inhibition de la génération de thrombine, l'allongement du TP et du TCA induit par ces deux AODs étaient réduits de façon dose-dépendante par l'andexanet alpha.

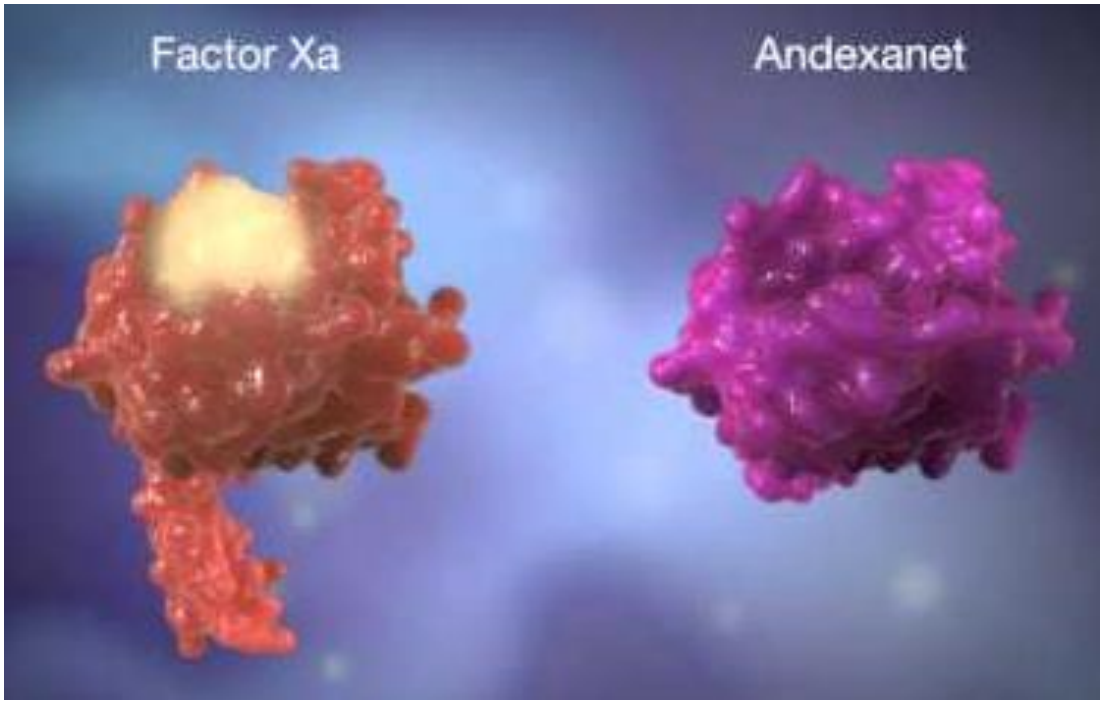



Figure 56 : Andexanet alpha et facteur Xa

## *XI.3. PER977 ou ciraparantag ou arapazine : antidote « à spectre large »*

Il s'agit d'une petite molécule synthétique de 512 Da, soluble dans l'eau, qui se lie aux inhibiteurs du facteur Xa et du facteur IIa, mais aussi aux HNF, HBPM et au fondaparinux. Elle serait donc capable d'antagoniser les effets de ces différentes molécules. Cette petite molécule chargée fixe les différents anticoagulants à l'aide de liaisons non-covalentes (hydrogène et électrostatiques) (85).

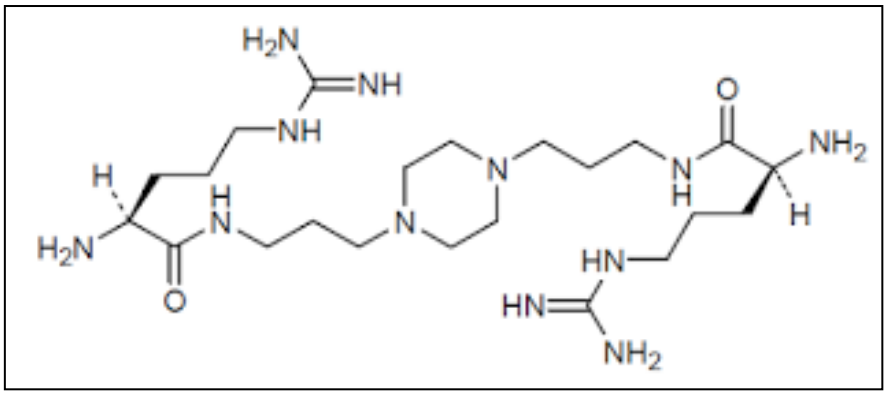


Figure 57 : PER977

Dans le premier essai humain de phase II (91), les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été étudiées avec des doses croissantes de PER977 (100 à 300 mg) sur des volontaires, traités ou non avec 60 mg d'edoxaban. Un bolus intraveineux de 300 mg a permis de normaliser les temps de coagulation en 10 à 30 minutes et cet effet a été maintenu pendant plus de 24 heures. Les patients ayant reçu le placebo n'atteignaient une baisse de temps de coagulation similaire qu'au bout de 12 à 15 heures. La structure du caillot ayant aussi était étudiée, elle a montré que le PER977 permettait aussi un retour à l'état normal du diamètre moyen des fibres de fibrine du caillot que l'edoxaban réduisait fortement.

# XII. Etude de cohorte rétrospective d'accidents hémorragiques intracrâniens pris en charge aux urgences du CHU de Bordeaux (73)

La population incluse dans cette étude était âgée, avec un âge moyen de 76,4 ans. Il s'agissait de patients victimes d'un accident hémorragique cérébral spontané sous anticoagulant oral (AOD ou AVK) hospitalisés entre décembre 2012 et décembre 2013.

Les résultats de cette étude concordaient avec les données actuelles, à savoir une diminution des complications hémorragiques et du tropisme cérébral des AODs par rapports aux AVK.

Aussi, à leur arrivée, 40% des patients sous AVK avaient un INR supérieur à 4. Avec les AOD, la concentration en AOD des patients était comprise entre 6 et 629 ng/ml. Mais, il faut noter que même à 6 ng/mL, inférieur au seuil de sécurité hémostatique de 30ng/mL, des patients présentaient des hémorragies pouvant nécessiter une prise en charge neurochirurgicale et administration de FEIBA®. Cela va dans le sens des recommandations

actuelles pour lesquelles, en cas d'hémorragie dans un organe critique, peu importe le dosage, il faut antagoniser.

De même, certains patients sous AOD présentaient un TP et un TCA normal, ce qui confirme la nécessité d'interpréter ces tests non spécifiques avec beaucoup de prudence et ce d'autant plus qu'on est dans un contexte d'hémorragie dans un organe critique.

L'anti-anticoagulation actuelle n'est pas suffisante puisqu'on obtient une correction imparfaite du TGT qui montre la nécessité d'antidotes spécifiques d'autant plus que la dégradation clinique et radiologique était supérieure chez les patients avec AOD par rapport à ceux sous AVK.

# XIII. Conclusion

Malgré les doutes exprimés par les professionnels de santé mais aussi les patients quant à l'intérêt des AODs, le résultat des différentes études tend à montrer qu'ils ne sont pas plus dangereux que les autres anticoagulants. Le journal « The Lancet » a d'ailleurs publié un article rappelant l'importante variabilité inter- et intra- individuelle des effets des AVK et le fait que, selon une étude de l'ANSM, le passage d'un AVK à un AOD n'augmenterait pas, à court terme, le risque cardiovasculaire ou d'hémorragie majeure (92). De plus, le risque d'accidents hémorragiques cérébraux est moindre avec les AODs.

Dans ces recommandations, les AVK restent à prescrire en première intention, notamment pour le recul de leur utilisation, la possibilité de surveiller l'anticoagulation facilement et la disponibilité d'un antidote. Jusqu'à présent, cette recommandation peut sembler logique mais, dans la mesure où des tests biologiques spécifiques pour les AODs sont disponibles, et commercialisés, et avec l'arrivée d'antidotes, il est probable que ces recommandations évoluent, si les études de phases IV continuent à montrer que la sécurité d'emploi reste bonne. Il reste à voir si les différents antidotes, idarucizumab, andexanet alpha et PER977, vont passer les différentes étapes nécessaires jusqu'à l'obtention de l'AMM, mais cela semble déjà bien parti pour le Praxbind®, actuellement sous ATU. Mais malgré que l'idarucizumab ait une ATU, on a moins de visibilité sur la date de sortie des antidotes des antiXa.

De mon point de vue, le dabigatran semble être le moins intéressant des AODs et d'ailleurs il est moins utilisé à l'heure actuelle que le Xarelto®. En effet, au vue des différentes études, c'est celui qui semble présenter le plus de risque d'accidents hémorragiques digestifs par

rapport aux antiXa. Sa tolérance digestive apparaît aussi moins bonne au vu des retours patients, au terme de deux ans d'expérience à l'officine. Un article de la revue Prescrire de novembre 2012 avait alerté sur le risque hémorragique lié à ce médicament et avait contribué à la mauvaise réputation du dabigatran. Mais la disponibilité d'un antidote en ATU de cohorte le rend plus attrayant, et une augmentation des prescriptions ne serait pas surprenante.

L'arrivée de l'apixaban, dont on a vu qu'il était économiquement intéressant par rapport aux autres AODs actuellement commercialisés, pourrait-elle aussi participer à l'augmentation de l'utilisation des AODs ?

On peut regretter que des études académiques comparant les différents AODs entre eux et avec les AVK ne soient pas engagées par les tutelles. Seul ce type d'étude serait en effet capable de dégager de façon comparative les avantages d'une molécule par rapport aux autres. Des études manquent notamment dans la comparaison entre la gestion des hémorragies entre AVK et AOD, notamment avec les antidotes. On peut aussi remarquer qu'il n'existe pas d'étude comparative avec le Préviscan® qui n'est utilisé qu'en France.

Aussi, il était annoncé qu'il n'y avait pas besoin de surveillance biologique de routine en cas de traitement par AODs. Maintenant que les tests biologiques sont plus répandus, et qu'il a été mis en évidence l'existence d'accidents hémorragiques sous AODs, on peut se demander si de nouvelles recommandations vont voir le jour afin de réaliser un suivi biologique plus régulier mais moindre qu'avec les AVK. Il pourrait être suggéré de faire un dosage initial puis tous les six mois à un an, ou en cas de dégradation de l'état clinique (en particulier de la fonction rénale).

Le test de génération de thrombine pourrait d'ailleurs être recommandé dans le suivi et le monitorage lors d'un accident thérapeutique.

# Table des références

(1) HAS, Fiche de bon usage des médicaments, « Fibrillation auriculaire non valvulaire : quelle place pour les anticoagulants oraux ? », juillet 2013 – Mise à jour septembre 2015

(2) Rapport de l'ANSM, « Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance », avril 2014

(3) J. F. Schved, « Physiologie de l'hémostase », Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes, janvier 2007

(4) OMS, « Maladies cardio-vasculaires », aide mémoire de janvier 2015

(5) S. Motte, « Maladie thromboembolique veineuse et thrombose veineuse superficielle », service de pathologie vasculaire de l'hôpital Erasme de bruxelles, 2009

(6) Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Reyes NL, Hooper WC, Atrash HK. « Correlates of In-Hospital Deaths among Hospitalizations with Pulmonary Embolism : Findings from the 2001-2008 National Hospital Discharge Survey ». PLoS One, 6 juillet 2012

(7) Lacut K, Le Gal G, Mottier D., « Primary prevention of venous thromboembolism in elderly medical patients. », Clinical Interventions in Aging, septembre 2008 ; 3(3) : 399-411

(8) INVS, « Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, n°22, 7 juillet 2011

(9) The Task Force for the Management of Atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), « Guidelines for the management of atrial fibrillation », European Heart Journal 2010 ; 31(19) : 2369-2429

(10) HAS et ANSM, « Bon usage des agents antiplaquettaires », recommandations de bonne pratique, juin 2012

(11) Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi, « Médicaments », Vincent Bianchi et Sarra El ANBASSI, édition de boeck, avril 2012, 68-80

(12) I. Elalamy, « Héparines : structures, propriétés pharmacologiques et activités », service d'hématologie de l'hôpital Tenon de Paris, [13-022-D-10]- Doi:10.1016/S1155-1984(10)39844-X

(13) Afssaps, « Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine », Recommandations de bonnes pratiques éditées en décembre 2009 (Afssaps remplacée depuis 2012 par l'ANSM).

(14) ANSM, « Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) », Actualisation, juillet 2012

(15) Support de cours de l'université de Montpellier, « Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique », 2010-2011

(16) Revue Prescrire, « Antivitamine K : attention aux interactions avec des aliments et des médicaments », 2013

(17) HAS, « Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K », octobre 2008

(18) Anne Drouadaine, « Lixiana : un 4ème AOD dès septembre 2016 », Le Moniteur des pharmacies, rubrique « actualités », article publié en ligne le 3 décembre 2015

(19) Anne Drouadaine, « Lixiana (edoxaban) : autorisation recommandée en Europe », Le Moniteur des pharmacies, rubrique « actualités », article publié en ligne le 27 avril 2015

(20) ANSM, Compte rendu de séance, « Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose », Groupe de travail n°4, Séance du 22 mai 2014

(21) European Medecines Agengy, « Résumé des caractéristiques du produit du Dabigatran », en ligne :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

(22) European Medecines Agengy, « Résumé des caractéristiques du produit du Rivaroxaban », en ligne :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

(23) European Medecines Agengy, « Résumé des caractéristiques du produit de l'Apixaban » en ligne :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

(24) European Commission, « Résumé caractéristiques du produit de l'Edoxaban » en ligne : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_fr.pdf

(25) G. J. Hankey and J. W. Eikelboom, « Dabigatran Etexilate A New Oral Thrombin Inhibitor », *Circulation*, vol. 123, no. 13, pp. 1436–1450, avril 2011.

(26) M. M. Samama, « The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants », *Thrombosis Research.*, vol. 127, no. 6, pp.497–504, juin 2011

(27) Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, and Paulus Kirchhof, « European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation », Europace (2013) 15, 625–651

(28) Site internet « Le Monde.fr », « Anticoagulant Pradaxa : des familles de personnes décédées portent plainte », du 09 octobre 2013 http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/10/09/anticoagulant-pradaxa-des-familles-de-personnes-decedees-portent-plainte_3492217_1651302.html

(29) HAS, « Commission de la transparence », Avis du 17 décembre 2014

(28) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. « Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation », New England Journal of Medicine, 2009 ; 361(12) : 1139-51

(29) Schulman S, Kearon AK, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., « Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism », New England Journal of Medicine, 10 décembre 2009; 361(24) : 2345-52

(30) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., « Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation », New England Journal of Medicine, 2011 ; 365(10) : 883-91

(31) The EINSTEIN Investigators, « Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism ». New England Journal of Medicine, 2010 ; 363 : 2499-510.

(32) The EINSTEIN-PE Investigators, « Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism ». New England Journal of Medicine, 2012 ; 366 : 1287-97.

(33) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., « Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation », New England Journal of Medicine, 2011 ; 365(11) : 981-92

(35) Isabelle Cochois, « PRADAXA et XARELTO dans la FA : rappel des précautions d'emploi», Le Vidal, rubrique « actualités », article publié en ligne le 09 mai 2012

(36) Afssaps, « Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir », Point information d'avril 2012

(37) David Paitraud, « PRADAXA, désormais contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques », Le Vidal, rubrique « actualités », article publié en ligne le 25 janvier 2013

(38) ANSM, « PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant », Point information de janvier 2013

(39) Frans Van de Werf, MD, Martina Brueckmann, MD, Stuart J. Connolly et al, **«** A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves : The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt (RE-ALIGN) **»,** American Heart Journal, juin 2012

(40) David Paitraud, « Nouveaux anticoagulants oraux : mise en garde sur les facteurs de risque hémorragique», Le Vidal, rubrique « actualités », article publié en ligne le 12 septembre 2013

(41) ANSM, « Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé », publié en ligne le 12 septembre 2013

(34) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., « Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism », New England Journal of Medicine, 29 août 2013 ; 369(9) : 799-808

(42) Département des Études en Santé Publique de la CNAMTS en collaboration avec le Pole Epidémiologie des Produits de Santé de l'ANSM, « Étude '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 », Rapport du 23 juin 2014

(43) Pôle Epidémiologie des Produits de Santé de l'ANSM en collaboration avec le Département des Études en Santé Publique de la CNAMTS, « 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 », Rapport du 26 juin 2014

(44) David Paitraud, « Nouveaux anticoagulants oraux : pas d'augmentation du risque hémorragique à court terme par rapport aux AVK », Le Vidal, rubrique « actualités », article publié en ligne le 02 juillet 2014

(45a) Kakkar AK[1], Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, et al. ; GARFIELD Registry Investigators, « Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry.», PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0063479, mai 2013.

(45b) Kakkar A.J., « Anticoagulation et fibrillation auriculaire (FA) : données du monde réel du registre GARFIELD-AF. », Symposium organisé dans le cadre du congrès 2015 de l'ESC, Londres, Royaume-Uni, août 2015

(46) Huisman M.V. et al. « Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation : A global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. », American Heart Journal, 2014 ; 167:329-34

(47) Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, van Eickels M, Turpie AG., « XANTUS : rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. » Vasc Health Risk Manag.17;10:425-34. doi : 10.2147/VHRM.S6329, juillet 2014.

(48a) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al., « Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. », N Engl J Med. 2008;358(26):2765-2775.

(48b) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al., « Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. » Lancet. 2008;372(9632):31-39.

(48c) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al., « Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. », N Engl J Med. 2008;358(26):2776-2786.

(48d) Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD., « Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) : a randomised trial. », Lancet 2009 May 16;373:1673-80 - 10.1016/S0140-6736(09)60734-0

(49a) Turpie AG1, Schmidt AC, Kreutz R, Lassen MR, Jamal W, Mantovani L, Haas S., « Rationale and design of XAMOS: noninterventional study of rivaroxaban for prophylaxis of venous thromboembolism after major hip and knee surgery.», Vasc Health Risk Manag. 2012;8:363-70. doi: 10.2147/VHRM.S30064, juin 2012

(49b) Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, Jamal W, Schmidt A, van Eickels M, Lassen MR. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. Thromb Haemost 2014;111:94-102; doi: 10.1160/TH13-08-0666. 24 octobre 2013

(50) Lip GY, Merino J, Ezekowitz M, Ellenbogen K, Zamoryakhin D, Lanz H, Jin J, Al-Saadi N, Mercuri M, Goette A., « A prospective evaluation of edoxaban compared to warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: The EdoxabaN vs. warfarin in subjectS UndeRgoing cardiovErsion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF) study. », Am Heart J., mai 2015;169(5):597-604.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.009. 2015

(51) Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D. et al., « Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation », The New England Journal of Medicine, 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907, novembre 2013

(52) Mohinder S. Bathala, Hiroshi Masumoto, Toshihiro Oguma, Ling He, Chris Lowrie, and Jeanne Mendell, « Pharmacokinetics, Biotransformation, and Mass Balance of Edoxaban, a Selective, Direct Factor Xa Inhibitor, in Humans » , Drug Metabolism et Disposition, 40 : 2250–2255, août 2012

(53) Weitz, J. I. et al., « Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. », Thrombosis and Haemostasis, 104(3), 633-64, septembre 2010

(54) Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S, .« Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. », Thrombosis and Haemostasis, 107(5) : 925-36, mai 2012

(55) (41) Méar François-Xavier, « Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale : modalités de prescriptions et perceptions par les généralistes. », thèse du 16 juin 2014

(56) (42) Julien Belval, « Evaluation des pratiques de l'anticoagulation dans la fibrillation atriale non valvulaire. Les anticoagulants oraux directs ont-ils changé nos habitudes de prescription ? Etude à partir de deux cohortes dans le service de cardiologie au Centre Hospitalier de Périgueux », Thèse du 5 mars 2015

(57) (43) T. Lanitis et al., « Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin », Journal of Medical Economics, Vol. 17, No. 8, 2014, 587–598

(58) J.-J. Lehot, M. Cannesson, « Les monitorages des paramètres physiologiques en situation critique », 2012

(59) (44) David Girard, « Validation en portée B du dosage des anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin) : dabigatran, rivaroxaban, apixaban », Thèse du 12 juin 2015

(60) (45) V. Siguret, Isabelle Gouin-Thibault et Pierre Sié, « Dabigatran etexilate et examens de biologie médicale », GEHT, mise au point de mars 2013

(61) Isabelle Gouin-Thibault et Pierre Sié, « Rivaroxaban et tests de biologie médicale », GEHT, mise au point d'octobre 2012

(62) Isabelle Gouin-Thibault, V. Siguret, et Pierre Sié, « Apixaban et examens de biologie médicale », GEHT, mise au point de décembre 2013

(63) J. van Ryn, J. Stangier, S. Haertter, K-H. Liesenfeld, W. Wienen, M. Feuring, and A. Clemens, « Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity », Thrombosis and Haemostasis., vol. 103, no. 6, pp. 1116–1127, Mar. 2010.

(64) Anne Angelillo-Scherrer, « Les anticoagulants oraux directs dans la pratique médicale: implications pour le laboratoire d'hémostase », Pipette - swiss laboratory medicine, N°6, 17-18, Decembre 2014

(65) M. Skeppholm, P. Hjemdahl, J. P. Antovic, J. Muhrbeck, J. Eintrei, Y. Rönquist-Nii, A. Pohanka, O. Beck, and R. E. Malmström, « On the monitoring of dabigatran treatment in'real life' patients with atrial fibrillation », *Thrombosis Research*, vol. 134, no. 4, pp. 783–789, Octobre 2014

(66) Genevieve Freyburger, David Girard, Anne-Laure Vervaeke, Marine Rousset, Sylvie Labrouche, « Performance of three functional assays for the measurement of dabigatran plasma concentrations », ISTH, Bordeaux University Hospital, Pellegrin , Bordeaux, France, 2015

(67) Freyburger G., Girard D. et al, « Performance of three functional assays for the measurement of dabigatran plasma concentrations », Poster ISTH15ABS-1112

(68) Site internet du groupe Stago, « Un nouveau réactif pour la mesure du dabigatran (Pradaxa®) », publié en ligne le 23 décembre 2015
http://www.stago.com/fr/produits-services/nouveautes/detail/article/asserachromR-vwffviiib-2/

(69) Site internet Aniara, « BIOPHEN® DTI Ref. A220202, Quantitative determination of Direct Thrombin Inhibitors (DTI) with a chromogenic method », 29 avril 2015
http://www.aniara.com/pdf/INS-A220202.pdf

(70) M. M. Samama, J. Amiral, C. Guinet, E. Perzborn, and F. Depasse, « An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma», *Thromosis. Haemostasis*, vol. 104, no. 5, pp. 1078–1079, novembre 2010

(71) M.M. Samama, « Des anciens tests de coagulation à ceux plus récents », Biotribune Mag, Vol 38, août 2011

(72) Geneviève Freyburger, « Nouvelles techniques de monitorage de l'hémostase », 2007

(73) Marie Moisan, « Accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux (AVK et AOD) aux urgences du CHU de Bordeaux : étude de cohorte rétrospective », thèse du 25 septembre 2015

(74) G. Freyburger, G. Macouillard, S. Labrouche, and F. Sztark, « Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement », Thrombosis Research, vol. 127, no. 5, pp. 457−465, mai 2011.

(75) HAS, « Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) ? », Bon usage du médicament, juillet 2013

(76) Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire, « Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP), septembre 2015

(77) Gilles Pernod et Pierre Albaladejo, « Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente », GIHP, février 2013

(78) Isabelle Cochois, « NACO : insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements », Le Vidal, rubrique « actualités », article publié en ligne le 17 décembre 2014

(79) T. Kortchinsky, B. Vigué, C.M. Samama, « Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants », Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, Vol. 32, N° 1, Page : 37-49, janvier 2013

(80) Vincent MEMIER, « Observatoire national des Gestes Invasifs et des Hémorragies chez les patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (GIHP NACO) : Expérience du CHU de Toulouse », thèse de 9 avril 2015

(81) Marlu R, Hodaj E, Paris A et al., « Effect of noon-specifique reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban : a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers », Thrombosis Haemostasis, 217-224, août 2012

(82) Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E et al., « Reversal of apixaban induced alterations in haemostasis by different coagulation factor concentrates : signature of studies in vitro with circulation human blood », PloS One, 2013

(83) Wang X, Mondal S, Wang J, et al., « Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects », American Journal of Cardiovascular Drugs, Volume 14, pp 147-154, avril 2014

(84) Site de l'ANSM, Liste des ATU de cohorte en cours, « IDARUCIZUMAB 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion », 23 novembre 2015

(85) Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al., « A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. » Thrombosis Haemostasis, 943–51, 2015

(86) Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. « Idarucizumab for dabigatran reversal. », New England Journal of Medicine, 2015

(87) Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al., « Design and rationale for RE-VERSE AD : a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. » Thrombosis Haemostasis, 2015 ; 114(1) : 198-205

(88) ANSM et Laboratoire Boehringer Ingelheim France, «Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information, ATU de cohorte de l'Idarucizumab », 6 novembre 2015

(89) Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al., « A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa.», Nature Medicine, 2013 ; 19(4) : 446-51

(90) Crowther M KM, Lorenz T, Mathur V, Lu G, Hutchaleelaha A, et al., « A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. », Thrombosis Haemostasis, 2013 ; 11 (Suppl 2)

(91) Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al., « Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. » New England Journal of Meicine, 2014 ; 371 (22) : 2141-2

(92) Keitaro Senoo, Gregory Y H Lip, « Switching from a vitamin K antagonist to a NOAC », The Lancet haematology, avril 2015

(93) Revue Prescrire, « Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles »,; 32 (349) : 835-837, novembre 2012

(94) Arundhati das et Delong Liu, « Novel antidotes for target specific oral anticoagulants », Das and Liu Experimental Hematology and Oncology, 2015

(95) Walter Ageno, Lorenzo G Mantovani, Sylvia Haas, Reinhold Kreutz, Danja Monje, Jonas Schneider, Martin van Eickels, Martin Gebel, Elizabeth Zell, Alexander G G Turpie, « Safety and eff ectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study », Lancet Haematol 2016; 3: e12–2, janvier 2016

# Annexes

## ➢ Annexe 1 : Score clinique de Wells :

| Variable | | Points |
|---|---|---|
| Facteurs prédisposants | Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des MI | 1 |
| | Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours | 1 |
| | Cancer évolutif connu (traitement en cours ou < 6 mois ou palliatif) | 1 |
| Signes cliniques | Sensibilité le long du trajet veineux profond | 1 |
| | Œdème généralisé du MI | 1 |
| | Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure) | 1 |
| | Œdème prenant le godet | 1 |
| | Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses) | 1 |
| | Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP | – 2 |
| **Probabilité clinique (3 niveaux)** | | **Total** |
| Faible | | < 0 |
| Intermédiaire | | 1 ou 2 |
| Forte | | > 3 |

## ➢ Annexe 2 : Score de CHA2DS2-VASc :

| | Condition | Points |
|---|---|---|
| C | **Congestive heart failure** (or LV dysfunction) ⊞ | 1 |
| H | **Hypertension** BP>140/90 or treated hypertension on medication ⊞ | 1 |
| $A_2$ | **Age** ≥ 75 years | 2 |
| D | **Diabetes Mellitus** | 1 |
| $S_2$ | **Prior Stroke** or **TIA** or **Thromboembolism** ⊞ | 2 |
| V | **Vascular disease** (e.g. MI, PVD, Aortic plaque) | 1 |
| A | **Age 65-74 years** | 1 |
| $S_c$ | **Sex category** (female gender) | 1 |

- **Annexe 3 : Indications des HNF :**

- Traitement curatif :
    - Phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées ;
    - Embolies pulmonaires ;
    - Infarctus du myocarde et angors instables ;
    - Embolies artérielles extra cérébrales ;
    - Certains cas de coagulopathie pour l'héparine sodique.
- Traitement prophylactique :
    - Accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical y compris la chirurgie vasculaire artérielle ;
    - En cas d'affection médicale aiguë ;
    - En cas de cardiopathie emboligène ;
    - Anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale pour l'héparine sodique.

- **Annexe 4 : indications des HBPM :**

- Traitement prophylactique :
    - Maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé ;
    - En chirurgie oncologique ;
    - Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ;
    - Dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse.
- Traitement curatif :
    - Des thromboses veineuses profondes constituées ;
    - Des embolies pulmonaires ;
    - De l'angor instable ;
    - De l'IDM à la phase aiguë.

- **Annexe 5 : indications des HBPM selon la spécialité et le dosage (source ANSM) :**

| Indications | Produits |
|---|---|
| Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse | FRAGMINE 2 500 UI, 5 000 UI, 7 500 UI et 10 000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 2 000 UI, 4 000 UI et 30 000 UI.<br>INNOHEP 2 500 UI, 3 500 UI et 4 500 UI |
| Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :<br>une insuffisance cardiaque stade III ou IV (NYHA)<br>une insuffisance respiratoire aiguë<br>un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux | FRAGMINE 5 000 UI<br>LOVENOX 4 000 UI |
| Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé. | FRAGMINE 2 500 UI et 5 000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 2 000 UI, 4 000 UI et 30 000 UI.<br>INNOHEP 2 500 UI, 3 500 UI et 4 500 UI |
| Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique. | FRAGMINE 2 500 UI et 5 000 UI |
| Traitement curatif des TVP constituées | FRAGMINE 7 500 UI et 10 000 UI<br>FRAXODI II 400 UI, 15 200 UI, 19 000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI |
| Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signes de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical | LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI |
| Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante et à l'exclusion des celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical | INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI |
| Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine | FRAGMINE 7 500 UI et 10 000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI. |
| Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire. | LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI. |
| Traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse symptomatique et prévention de ses récidives, chez les patients cancéreux | FRAGMINE 7 500 UI, 10 000 UI, 12 500 UI, 15 000 UI, et 18 000 UI<br>INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI |

- **Annexe 6 : indications du Fondaparinux selon le dosage (source ANSM) :**

| Nom commercial | Indications |
|---|---|
| ARIXTRA 1,25 mg/0,3 ml sol inj<br>ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj | Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou)<br>Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer<br>Prévention des ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque/trouble respiratoire aigu/maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës<br>Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée |
| ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj | Traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus-décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (< 120 mn) n'est pas indiquée<br>Traitement de l'IDM avec sus décalage du segment ST chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion |
| ARIXTRA 5 mg/0,4 ml sol inj<br>ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml sol inj<br>ARIXTRA 10 mg/0,8 ml sol inj | Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire |

- **Annexe 7 : indications des AVK (source ANSM) :**

| Famille pharmacologique | Dénomination commune internationale | Nom commercial | Indications |
|---|---|---|---|
| Coumarinique | Acénocoumarol | Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable | • Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.<br>• Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.<br>• Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine. |
| | | Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable | |
| | Warfarine | Coumadine® 2 mg, comprimé sécable | |
| | | Coumadine® 5 mg, comprimé sécable | |
| Dérivés de l'indanedione | Fluindione | Previscan® 20 mg, comprimé sécable | |

## ➢ Annexe 8 : pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK (ANSM) :

| | | Fluindione | Warfarine | Acénocoumarol |
|---|---|---|---|---|
| Paramètres PK | **Absorption**<br>Biodisponibilité<br>Tmax | Rapide | Rapide | Rapide<br>Importante (60 %)<br>2-3h |
| | **Variabilité**<br>Intra/interindividuelle | Importante | Importante | Importante |
| | **Distribution**<br>Volume distribution (Vd)<br>Liaison protéines plasmatiques<br>Passage placenta/lait maternel | Forte (97 %)<br>Formes liées inactives<br>Oui | Forte (97 %)<br>Formes liées inactives<br>Oui | Vd = 0,16 à 0,22 L/kg<br>Oui |
| | **Métabolisme** | Forme libre uniquement | Forme libre uniquement | |
| | Principales voies | Induction enzymatique | Induction enzymatique | CYP450 2C9<br>CYP1A2<br>CYP2C19 |
| | Métabolites | Inactifs | Inactifs | Inactifs |
| | Interactions médicamenteuses d'origine métabolique | Nombreuses | Nombreuses | Nombreuses |
| | **Élimination** | Rénale<br>Directe ou après métabolisation | Rénale<br>Directe ou après métabolisation | 60 % rénale -<br>29 % fécale<br>Surtout après métabolisation |
| | $t_{1/2\ sup}$ | 31h | 35-45h | 8-11h |
| | **Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition** | Sujets âgés<br>Insuffisance rénale | Sujets âgés<br>Insuffisance rénale | Sujets âgés<br>Insuffisance rénale |
| Paramètres PD | **Activité anticoagulante** | Indirecte<br>Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S) | | |
| | Délai d'action | 36-72h | | |
| | Durée d'action | 3-4 jours | 4 jours | 2-4 jours |
| | **Surveillance biologique** | INR | | |
| | Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR | Sujet âgé<br>Insuffisance rénale<br>Insuffisance hépatique<br>Poids < 50 kg<br>Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu<br>Hypoprotidémie<br>Polypathologie<br>Alimentation riche en vitamine K<br>Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique | | |

## ➢ Annexe 9 : INR cible (14)

| Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse : | *Facteurs de risque liés au patient** | |
|---|---|---|
| | *Aucun* | *≥ 1* |
| - Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée | 2,5 | 3 |
| - Elevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille | 3,5 | 4 |
| - Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente | 3 | 3,5 |

**Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale*

## ➢ Annexe 10 : Carnet AVK :



Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

Carnet d'information et de suivi du traitement

Novembre 2013

Nom :

Prénom :

Adresse :

Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact (cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :

› Nom de l'AVK prescrit :

*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.*

› Indication thérapeutique :

› Durée prévisible du traitement :

Votre INR cible est de :

Il peut varier de : ..... à .....

**Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.**

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement anticoagulant.

Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fluindione), le Sintrom® ou le Minisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

**Ce carnet est destiné à :**

› rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),

› répondre à des questions pratiques:

- mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
- comment le prendre,
- quels sont les risques,
- les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
- ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

Cette opération de prévention est réalisée par l'ANSM, la FFC et le Cespharm, en partenariat avec Bristol-Myers Squibb, Novartis Pharma SAS, et Merck Serono.

# Mieux comprendre votre traitement par AVK

## Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

## Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation…). L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.
**Cet examen est indispensable.**



En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. **Cet INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car:

- si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie);
- si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé → thrombose) et parfois de récidive de la maladie.

**Une fois l'INR cible atteint,** les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois.** Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments ou de certains aliments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin:
- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.



# Comment prendre votre traitement par AVK?

- **Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.**
  Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.
- **En cas d'oubli,** on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise.
  Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.
  Il ne faut surtout pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée.

  Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).
- **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin,** si possible celui qui suit votre traitement, **et jamais de votre propre initiative.**
- **En déplacement,** pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi: certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

  En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.
- **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine** et replacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.



# Quels sont les risques d'un traitement par AVK?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes:

- **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant
- **Apparition d'un saignement,** même s'il semble mineur:
  - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
  - présence de sang dans les urines,
  - règles anormalement abondantes,
  - apparition de « bleus » (hématomes),
  - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement qui ne s'arrête pas.
- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible:**
  - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
  - pâleur inhabituelle,
  - mal de tête ne cédant pas au traitement,
  - malaise inexpliqué.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

## Cas particulier: la grossesse

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

# LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure…).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**



# CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**
2. **Ne prenez jamais un autre médicament,** même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances,** y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine…), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante:

www.ansm.sante.fr
ou
www.automesure.com



| Date | Dose journalière avant la prise de sang | INR | Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire) |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |



| Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement…)* | Date du prochain INR |
|---|---|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

**Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

## > L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1er mai 2012 en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). L'ANSM a conservé les missions de l'Afssaps et s'est vue confier de nouvelles responsabilités afin de renforcer la sécurité des patients, notamment en développant l'information des professionnels de santé et du grand public.

La mission première de l'ANSM est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques...). Pour ce faire, elle évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité de l'ensemble de ces produits.

À ce titre, les traitements anticoagulants ont, au cours des dernières années, fait l'objet d'une attention particulière de l'Agence, qui a régulièrement produit des recommandations de bon usage et des points d'information. En fonction de l'évolution actuelle des traitements à visée anticoagulante, l'ANSM renouvellera l'information sur l'ensemble de ces produits et la mettra à disposition des patients et professionnels de santé concernés, notamment les médecins, les pharmaciens et les biologistes.

www.ansm.sante.fr



## > Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.
Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments.
Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

www.cespharm.fr



Reconnue d'utilité publique en 1977, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) se bat depuis 50 ans pour faire reculer la prévalence des maladies cardiovasculaires. Elle s'appuie sur un réseau de 300 cardiologues bénévoles qui dirigent et animent 26 Associations de Cardiologie Régionales, plus de 210 Clubs Cœur et Santé et 1600 bénévoles.

**La FFC a pour principales missions de:**
1. prévenir les maladies cardiovasculaires par l'information,
2. financer la recherche en cardiologie clinique,
3. accompagner les patients cardiaques,
4. mobiliser autour d'États Généraux vers un Plan Cœur,
5. inciter à se former aux gestes qui sauvent.

**Chaque année, la Fédération Française de Cardiologie:**
- organise environ 1500 Parcours du Cœur et le Donocœur,
- finance plus de 40 bourses et travaux de recherche,
- diffuse gratuitement près de 2 millions de supports de prévention,
- aide à la réadaptation de 12000 cardiaques.

**La FFC œuvre sans subventions, grâce à la générosité de ses donateurs. 98 % de ses actions sont financées par les dons, legs et assurance-vie.**

Retrouvez tous les supports de la FFC téléchargeables gratuitement ainsi que toutes les informations sur les maladies et les traitements sur son site: www.fedecardio.org

**Fédération Française de Cardiologie**
5 rue des Colonnes du Trône - 75012 Paris
Tel: 01 44 90 83 83 - Fax: 01 43 87 98 12
e-mail: infos@fedecardio.com



## Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'au moins 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous repréciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

| Date d'entretien | Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien |
|---|---|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |



## COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK ?

**Patients**

Auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

**Médecins**

Auprès de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris
Fax : 01 43 87 98 12
Mail : infos@fedecardio.com
www.fedecardio.org

**Biologistes ou pharmaciens**

Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)**
TSA 500 36, 4 avenue Ruysdaël, 75379 Paris cedex 08
Mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

Commande en ligne sur le site **www.cespharm.fr**
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).

ansm

Fédération Française de Cardiologie

Cespharm

Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille

**Je prends un traitement anticoagulant par AVK**

NOM :

Médicament AVK prescrit :

Mon INR cible est de :

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant :

Tél. :

- **<u>Annexe 11 :</u> Carnet AOD :**



VOUS et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant

Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®

Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin Généraliste :

Adresse :

Tel :

Médecin Spécialiste :

Adresse :

Tel :

## Comité de relecture

**sous la présidence du Pr M.-M. Samama**

**Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE) et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA)**

Dr A. Achkar
Pr P. Albaladejo
Pr J.-F. Bergmann
Pr J.-P. Bassand
Dr J.-P. Benigni
Pr H. Boccalon
Pr A. Bura-Rivière
Dr M. Cazaubon
Dr J. Conard
Pr J. Constans
Dr F. Couturaud
Dr I. Crassard
Pr J.-L. Diehl
Pr H. Decousus
Pr L. Drouet
Pr I. Elalamy
Pr J. Emmerich
Pr E. Ferrari
Dr P. Girard
Pr J.-C. Gris
Pr Y. Gruel
Pr G. Helft
Dr M.-H. Horellou
Mme S. Laporte
Pr G. Le Gal
Pr T. Lecompte
Pr A. Leizorovicz
Dr J. Lepercq
Pr C. Leroyer
Dr E. Marret
Pr G. Meyer
Pr P. Mismetti
Pr D. Mottier
Pr D. Musset
Dr P. Nicolini
Dr F. Parent
Pr I. Querré
Dr M.-P. Revel
Pr P.-M. Roy
Pr C.-M. Samama
Pr A. Sautet
Pr F. Schiele
Pr P. Sié
Pr M. Vayssairat
Pr C. Vielpeau
Pr D. Wahl

# « Mieux vaut prévenir que guérir »

**À lire attentivement et à relire souvent.**

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc ...).
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le :
  - Pradaxa® ou dabigatran étexilate
  - Xarelto® ou rivaroxaban
  - Eliquis® ou apixaban
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie.
Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.
**Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.**

## Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères = ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.
La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation.
Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant **la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin.** Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

| Saignements visibles | Saignements internes non visibles |
|---|---|
| • saignement des gencives<br>• saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale)<br>• apparition de « bleus » (ecchymoses, hématomes)<br>• présence de sang dans les urines<br>• règles anormalement abondantes<br>• présence de sang rouge dans les selles ou selles noires<br>• vomissements ou crachats sanglants<br>• saignement qui ne s'arrête pas | • fatigue inhabituelle<br>• essoufflement anormal<br>• pâleur inattendue<br>• mal de tête ne cédant pas au traitement<br>• malaise insolite |

## Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

## Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action (risque de saignement) ou la diminuer (risque d'échec du traitement).

Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin, qui est bien informé, de façon à éviter des associations médicamenteuses non recommandées.
Vous pouvez aussi consulter votre pharmacien.

## Prises médicamenteuses

Il faut respecter la dose qui vous a été prescrite. Il ne faut pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin. Le suivi régulier attentif du traitement est nécessaire pour assurer son succès. Il ne faut pas oublier de prendre le médicament régulièrement au rythme prescrit par votre médecin. Soyez attentif à prendre le médicament toujours à la même heure (une ou deux heures d'écart sont acceptables).
En cas d'oubli, prenez quand même votre médicament si vous vous rendez compte de l'oubli assez rapidement (moins de 8 heures si votre médicament a été prescrit 1 fois par jour et moins de 4 heures si vous le prenez habituellement 2 fois par jour).
**Si ce délai est dépassé, prenez la prise suivante à l'heure prévue, sans doubler la dose.**

## Femmes enceintes – Femmes qui allaitent Enfants de moins de 16 ans

Les nouveaux médicaments sont pour l'instant contre-indiqués dans ces trois cas. Des études sont en cours.

## Les nouveaux anticoagulants oraux et le laboratoire d'analyses médicales

Votre anticoagulant exerce un effet attendu et détectable sur la coagulation de votre sang. En cas de prescription d'examens de la coagulation, leurs résultats risquent d'être modifiés par votre traitement. Votre médecin et votre biologiste sont informés. Dans certaines situations, votre médecin peut avoir besoin de mesurer l'action anticoagulante de votre traitement, comme en cas de survenue de saignement ou de nécessité d'une chirurgie en urgence. Il saura alors prescrire et interpréter les examens nécessaires.

## Vos reins et votre foie vis-à-vis des nouveaux anticoagulants oraux

Les nouveaux anticoagulants oraux sont éliminés en plus ou moins grande partie par le foie et surtout par le rein. Une maladie de ces organes peut contre-indiquer leur emploi.
Au-delà de 60 ans la fonction rénale est souvent diminuée. Avant de commencer le traitement, le médecin vérifie s'il le juge nécessaire l'état de fonctionnement de vos reins.
En cas de survenue d'une éventuelle affection médicale, le médecin peut être conduit à revérifier le fonctionnement de vos reins ou de votre foie pour éviter une accumulation du médicament dans votre sang, que le laboratoire pourra alors confirmer.

## Que faire en cas d'intervention chirurgicale ?

Prévenez le chirurgien et l'anesthésiste de votre traitement.

## Que faire en cas de saignement inopiné ?

Consultez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches en indiquant le nom du médicament, la dose du médicament et l'heure de la dernière prise.
En cas d'hémorragie importante, faites le 15 et précisez à l'urgentiste du SAMU le traitement anticoagulant que vous prenez.

## Que faire en cas de chirurgie dentaire ?

Demandez au médecin qui vous a prescrit l'anticoagulant l'attitude à adopter.

## Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?

En cas de déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi.
En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

Pour toute autre information, ne manquez pas de consulter votre médecin, votre pharmacien, votre biologiste et/ou votre infirmière, selon le cas.

Notez dans les dernières pages de ce carnet-conseils les incidents, événements survenus au cours de votre traitement anticoagulant.

**Il est recommandé de remplir les informations de la page 8 en cas de survenue d'un incident ou accident, ou lors de la prise d'un autre médicament.**

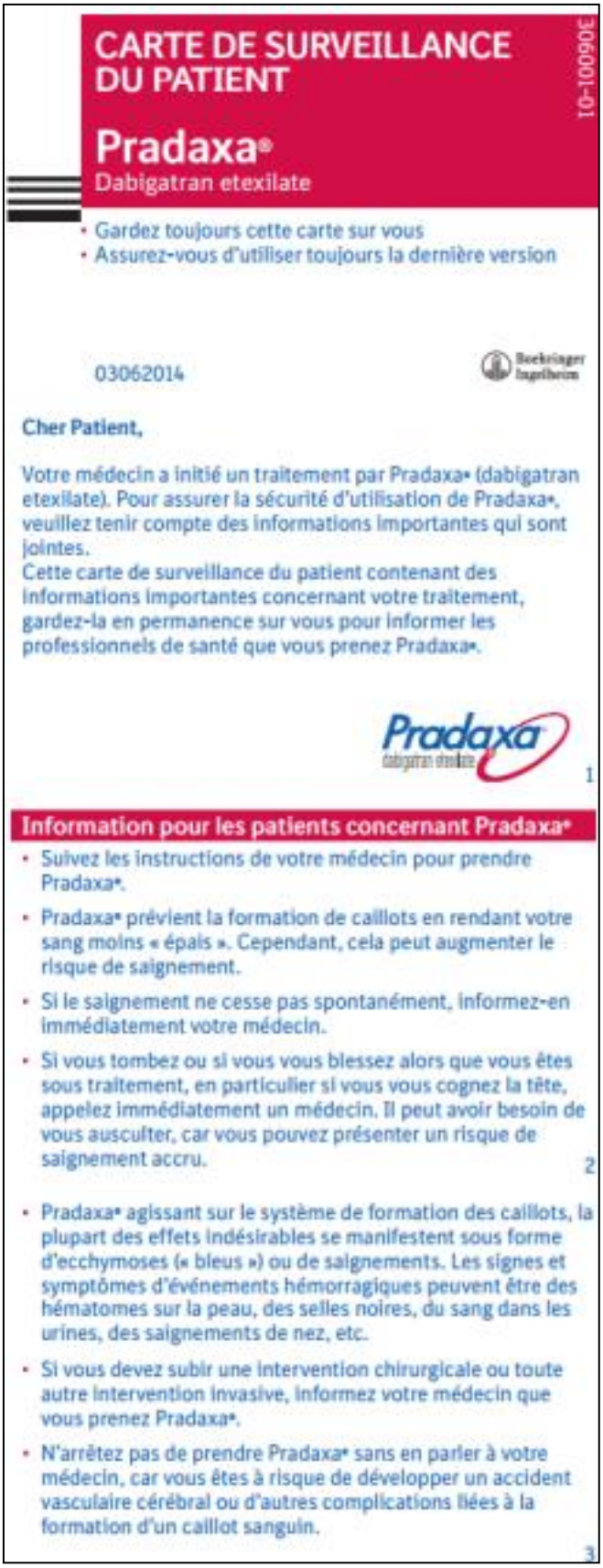
**Ce carnet doit être présenté à votre médecin lors des consultations.**

**Ne jamais omettre d'indiquer à tout personnel de santé que vous êtes sous traitement anticoagulant en précisant le nom du médicament utilisé pour éviter toute confusion avec les anciens anticoagulants et tout geste déconseillé (exemple : injection intra-musculaire, infiltrations ...).**

Anticoagulant prescrit : .....

| Date | Dose journalière | Autres médicaments associés | Incident Accident | Renseignements |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

➢ **<u>Annexe 12 :</u> Carte de surveillance du patient : exemple de celle du Pradaxa® :**



# CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

## Pradaxa®

Dabigatran etexilate

3060001-01

- Gardez toujours cette carte sur vous
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

03062014

Boehringer Ingelheim

**Cher Patient,**

Votre médecin a initié un traitement par Pradaxa® (dabigatran etexilate). Pour assurer la sécurité d'utilisation de Pradaxa®, veuillez tenir compte des informations importantes qui sont jointes.
Cette carte de surveillance du patient contenant des informations importantes concernant votre traitement, gardez-la en permanence sur vous pour informer les professionnels de santé que vous prenez Pradaxa®.

Pradaxa dabigatran etexilate

1

## Information pour les patients concernant Pradaxa®

- Suivez les instructions de votre médecin pour prendre Pradaxa®.
- Pradaxa® prévient la formation de caillots en rendant votre sang moins « épais ». Cependant, cela peut augmenter le risque de saignement.
- Si le saignement ne cesse pas spontanément, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.

2

- Pradaxa® agissant sur le système de formation des caillots, la plupart des effets indésirables se manifestent sous forme d'ecchymoses (« bleus ») ou de saignements. Les signes et symptômes d'événements hémorragiques peuvent être des hématomes sur la peau, des selles noires, du sang dans les urines, des saignements de nez, etc.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, informez votre médecin que vous prenez Pradaxa®.
- N'arrêtez pas de prendre Pradaxa® sans en parler à votre médecin, car vous êtes à risque de développer un accident vasculaire cérébral ou d'autres complications liées à la formation d'un caillot sanguin.

3

- En cas de saignement, veuillez contacter votre médecin avant d'arrêter de prendre Pradaxa®.
- Prenez Pradaxa® régulièrement comme cela vous a été prescrit et n'oubliez pas de dose.
- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez actuellement.
- Pradaxa® peut être pris avec ou sans aliment. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération dans l'estomac. Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas vider les granules contenues dans la gélule car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

4

## Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®

- Pradaxa® est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine et qui est éliminé principalement par les reins.
- En cas d'intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, Pradaxa® doit être préalablement arrêté (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit).
- En cas d'événement hémorragique majeur, Pradaxa® doit être arrêté immédiatement.

5

- Pradaxa® étant principalement éliminé par les reins, une diurèse suffisante doit être maintenue. Pradaxa® est dialysable, mais l'expérience clinique est limitée (pour plus de détails et plus de conseils pour arrêter l'effet anticoagulant de Pradaxa®, se référer au résumé des caractéristiques du produit).

**Veuillez compléter cette partie ou demander à votre médecin de le faire.**

**Information concernant le patient** 6

_____
(Nom du patient)

_____
(Date de naissance)

_____
(Indication de l'anticoagulation)

_____
(Dose de Pradaxa®)

7

## ➢ <u>Annexe 13 :</u> Présentation de l'ANSM et de la HAS

♦ **<u>ANSM</u>** <u>(valeur réglementaire, obligatoire) :</u>

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un **établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé et financé par une subvention pour charge de service public reçue de l'Etat**.

Elle a pour principales missions d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de **garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché**. Ses compétences s'appliquent aux médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage et autres produits de santé comme les biocides

L'ANSM développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union européenne :

- l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- la surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits des produits de santé ;
- l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication ; d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes

Ces actions débouchent sur la prise de décisions pour le compte de l'Etat français :

- **autorisation de mise sur le marché** (AMM), retrait ou suspension d'AMM
- autorisation d'essais cliniques
- ATU nominative d'un médicament et ATU de cohorte
- recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
- libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang
- retrait de produit ou de lots
- interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- autorisation d'importation
- autorisation préalable ou interdiction de publicité …

L'ANSM développe également l'information des patients, des professionnels de santé, des relais professionnels et sociétés savantes, de la presse… et assure sa diffusion à travers les outils adaptés. Elle assure la transparence des travaux des différentes instances.

L'ANSM travaille en étroite collaboration avec les partenaires institutionnels (autres agences sanitaires, Agences régionales de santé (ARS), Assurance maladie…), les sociétés savantes des professionnels de santé et les associations de patients.

Source : Site de l'ANSM http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0

♦ **HAS** (valeur de recommandation) :

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

La HAS est une **autorité publique indépendante** qui a pour but de contribuer à la régulation du système de santé par la qualité et l'efficience. Ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique, visent à **assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficients que possible**.

Ces missions peuvent être regroupées en deux activités principales :

- Évaluation et recommandation
- Accréditation et certification.

La HAS conçoit et met également à disposition des acteurs de santé des outils, guides et méthodes afin d'améliorer leur prise en charge ou la mise en œuvre de leurs projets.

Source : Site de la HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249599/fr/la-has

## ➢ Annexe 14 : Les Autorisations Temporaires d'Utilisation ou ATU :

*En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une ATU. Elles sont* ***délivrées par l'ANSM*** *dans les conditions suivantes :*

- *les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares*
- *il n'existe pas de traitement approprié*
- *leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques*

*Les médicaments étant soumis à ATU sont délivrés uniquement dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux. En pratique, il existe deux types d'ATU.*

***L'ATU dite de cohorte (ATUc) :***

*Elle concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées et s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.*

*Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.*

***L'ATU dite nominative (ATUn) :***

*Elle s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.*

*Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient*

Source : Site de l'ANSM http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0

## 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 instruite 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, de respecter le secret professionnel.*

*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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*