

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Les anticoagulants oraux directs
Quelle place dans la stratégie anticoagulante ?
Suivi du patient à l'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 07 juillet 2015

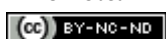
par

Jean-Philippe PEYRODES

né le 28 juillet 1988, à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

- M. le Professeur Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président
M. le Docteur Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités, Directeur
de thèseJuge
M. le Docteur Philippe BEAULIEU, PharmacienJuge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Les anticoagulants oraux directs
Quelle place dans la stratégie anticoagulante ?
Suivi du patient à l'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 07 juillet 2015

par

Jean-Philippe PEYRODES

né le 28 juillet 1988, à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président

M. le Docteur Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités, Directeur
de thèseJuge

M. le Docteur Philippe BEAULIEU, PharmacienJuge



Liste du corps enseignant de la faculté

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :

DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
------------------------	---------------

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE atherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE

LÉGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia

PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATERIAUX CÉRAMIQUES

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE
GALÉNIQUE

VEDRENNE Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

MTAKIDI Jean-Pierre

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Remerciements

A Monsieur le président du jury,

Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud.

Je suis très honoré que vous ayez accepté la présidence de mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait bénéficier de votre enseignement de grande qualité, de votre enthousiasme et de votre disponibilité durant ces années d'études.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Francis Comby.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté la direction de cette thèse. Merci pour le temps que vous m'avez consacré, votre rigueur et vos suggestions toujours très pertinentes. Veuillez trouver à travers ce travail, l'expression de mon plus grand respect et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Philippe Beaulieu.

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer ce travail. C'est toujours un réel plaisir d'échanger avec vous sur l'officine et l'avenir. Recevez ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A la pharmacie MARTIAL du Bouscat

Merci à Monsieur François Martial et toute son équipe (Isabelle, Alexia, Sophie, Sandrine, Corinne, Yves) qui m'ont accueilli pour mon stage de fin d'études. Ces 2 années passées à vos côtés ont été un réel plaisir. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et l'expression de ma sincère amitié.

A la pharmacie BEAULIEU de Brive

Merci à Madame Florence Beaulieu qui m'a accueilli au sein de son officine pour la quasi-totalité de mes stages. Vous m'avez donné le goût de la pharmacie et vous m'avez permis d'acquérir les bases de la pratique quotidienne. Merci pour votre gentillesse et votre soutien permanent. Merci également à Mireille, qui m'a été d'une aide précieuse pour l'apprentissage des préparations et des reconnaissances.

A la pharmacie REBIERE de Cosnac

Merci à Madame Catherine Rebière qui m'a permis de concilier travail professionnel et travail personnel. Merci à l'équipe (Corine, Sophie et Marina) pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Travailler à vos côtés est un plaisir.

A mes parents et grands-parents.

Merci pour votre soutien permanent. Vous m'avez permis de réaliser ces belles et longues études. Que de chemin parcouru depuis mon arrivée à Limoges ! Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, qui font de moi ce que je suis aujourd'hui.

A Dadey.

Ma « tatie » et désormais consoeur. Merci pour tes encouragements et ton soutien.

A Caroline.

Merci pour ton soutien permanent et ton amour. Je suis heureux de partager avec toi les projets qui nous animent. Nous avons la vie pour les réaliser ensemble.

A mes amis.

François, toujours là depuis la 6^{ème}... et ça continue ! Merci pour les matchs de ping-pong (désolé pour ton mur), les vacances en Espagne, tes courses folles en soirée, le fabuleux baptême faluche, le crit, la montée du CAB... j'en passe et des meilleures !

Yohan, Yvon, Crétoux ou encore « le teigneux de l' USBSJLC ». Merci pour la finale de ligue Europa et l'Euro 2012 à Ranson, les bières à la Marquise, tes aventures au Speak, la victoire au soccer, tes plans drague, les RPE, ton goût pour me contredire systématiquement, ta Citroën xsara, les cours du vendredi aprem...

Sans oublier notre doublé au Quizz Culturel Etudiant ! (merci tlmvpsp)

Ces années resteront parmi les plus belles de ma vie grâce à vous. Merci les gars.

Thibault, alias le basque bondissant. L'authenticité basque à l'état pur, le mec horrrrrrible quoi!

Aymeric, « la Réunion lé la » ! Les soirées steak-riz, le PSG, les tours en scénic, les champignons à Egletons. J'espère que tu as digéré la défaite de McCain en 2008.

Paul, j'espère que l'on ouvrira encore de bons Bordeaux ensemble. C'est toujours un plaisir.

Jean, je te souhaite le meilleur pour la suite, je suis sûr que tu feras un excellent dentiste.

La Pimp's, Blondin, Saluta, la Beau, Gulie, PJ, la Rifle, merci à tous pour ces belles années passées à vos côtés.

Aux brivistes

Pierre, merci pour ton amitié et ta fidélité. Je crois que j'ai trouvé plus chauvin que moi concernant le CAB et cela me rassure. On fera un barrage de Top 14 ensemble, j'en suis sûr (elle est loin l'année où l'on faisait du triathlon, je crois que l'on a vieilli).

Lionel, toujours partant et de bonne humeur. What else ?!

Droits d'auteur



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Liste des abréviations

ADP : adénosine diphosphate

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférase (enzyme hépatique)

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : anticoagulant oral direct

ASAT : aspartate aminotransférase (enzyme hépatique)

ASC : aire sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

CCP : concentré de complexes prothrombiniques

ClCr : clairance de la créatinine

CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EP : embolie pulmonaire

ES : embolie systémique

ETEV : événement thromboembolique veineux

FA : fibrillation auriculaire

FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire

GI : gastro-intestinal

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

HAS : haute autorité de santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IDM : infarctus du myocarde

INR : international normalized ratio

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ISTH : international society on thrombosis and haemostasis

LDL : low density lipoproteins

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

NACO : nouveaux anticoagulants oraux

NO : monoxide d'azote

PAR : protease-activated receptors

PGI₂ : prostacycline

P-gp : glycoprotéine P

TCA : temps de céphaline activé

TIH : thrombopénie induite par héparine

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TT : temps de thrombine

TVP : thrombose veineuse profonde

TXA₂ : thromboxane A₂

UAH : unité anti-héparine

VLDL : very low density lipoproteins

Sommaire

Liste du corps enseignant de la faculté

Remerciements

Droits d'auteur

Sommaire

Introduction

- I. Rappels – état des lieux
 - A. L'hémostase
 - B. Les anticoagulants

- II. Les Anticoagulants Oraux Directs : PRADAXA®, XARELTO®, ELIQUIS®

- III. Suivi du patient sous AOD à l'officine
 - A. Conseils liés à l'administration et à la posologie
 - B. Risque hémorragique et conduite à tenir
 - C. Automédication et interactions médicamenteuses
 - D. Outils
 - E. Evaluation des connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant
 - F. Entretien pharmaceutique

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Table des annexes

Table des figures

Table des tableaux

Table des matières

Serment de Galien

Introduction

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Ils ont un rapport bénéfice / risque bien établi et sont utilisés dans de nombreuses indications depuis plus de 60 ans. Les anti-vitamine K (AVK), héparines, héparinoïdes et autres anticoagulants injectables constituent à eux seuls l'arsenal thérapeutique disponible jusqu'à la fin de l'année 2008, où une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs (AOD) voit le jour avec la mise sur le marché du dabigatran (PRADAXA®). Communément appelés NACO (Nouveaux AntiCoagulants Oraux) durant les premières années, les Anticoagulants Oraux Directs représentent une alternative thérapeutique aux AVK et/ou aux héparines selon les indications. Deux spécialités supplémentaires viendront s'ajouter à PRADAXA® : XARELTO® puis ELIQUIS®. Le traitement et la prévention au long cours des pathologies thromboemboliques ont longtemps reposé sur la seule classe active par voie orale, les AVK. Ils ont largement démontré leur efficacité et près d'un million de patients / an en France sont concernés. Néanmoins, ils sont associés à une forte iatrogénie médicamenteuse (classe médicamenteuse responsable du plus grand nombre d'hospitalisations / an en France), à un intervalle thérapeutique étroit et à une grande variabilité intra- et interindividuelle qui imposent un suivi régulier. La diversité des sources de variabilité et leurs graves conséquences expliquent la nécessité du développement d'une nouvelle classe. L'anticoagulant idéal serait actif *per os*, avec un délai d'action court, une variabilité limitée permettant l'utilisation de doses fixes et l'absence de suivi biologique régulier. Enfin, la disponibilité d'un antidote serait essentielle, compte tenu du risque hémorragique.

Malgré tout, ces AOD sont d'utilisation complexe. Les recommandations et les profils pharmacologiques diffèrent d'une molécule à une autre. Leur utilisation nécessite donc de maîtriser ces différents paramètres afin d'éviter les mésusages. Les AOD sont appelés à se développer dans une population vieillissante et donc fragile. La prévention et la prise en charge des évènements hémorragiques constituent un enjeu majeur de santé publique, et cela débute lors de la délivrance. C'est au pharmacien de donner les bons conseils aux patients et de jouer pleinement son rôle de professionnel de santé. A l'image des entretiens AVK menés depuis

quelques années dans les officines, c'est un ensemble d'informations que le patient doit avoir avant de débiter son traitement par AOD.

Nous effectuerons quelques rappels sur l'hémostase, les différentes classes d'anticoagulants et leurs principales indications (I). Puis, nous développerons les anticoagulants oraux directs (II) et le suivi du patient sous AOD à l'officine (III).

I. Rappels - état des lieux

A. L'hémostase

Le sang circule sous pression à l'état liquide dans le système vasculaire. En cas de lésion d'un vaisseau, les plaquettes obturent la brèche en venant s'y agréger pour stopper l'hémorragie. Cette première phase est l'hémostase primaire. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable : il doit être consolidé. C'est le rôle de la coagulation qui, au terme d'une cascade d'activations enzymatiques, transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux.

1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir plusieurs facteurs dans la formation du clou plaquettaire :

- **L'endothélium**

Il est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules synthétisent le facteur Willebrand, la prostacycline (PGI₂) et du monoxyde d'azote (puissants anti-agrégants) et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui joue un rôle dans la fibrinolyse. L'endothélium est une surface thromborésistante ; il prévient toute activation plaquettaire.

- **Le sous-endothélium**

Il est constitué de collagène, de microfibrilles, de fibronectine, d'élastine et d'une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface thrombogène ; il entraîne l'activation plaquettaire.

- **Les plaquettes**

Elles sont produites dans la moelle osseuse et sont au nombre de 150 000 à 400 000/mm³ dans le sang. Ce sont des cellules anucléées, de forme discoïde au repos.

- **Le facteur Willebrand**

Il est synthétisé par les cellules de l'endothélium et permet l'adhésion des plaquettes aux microfibrilles sous-endothéliales. Dans le sang, il est associé au facteur VIII procoagulant auquel il sert de protéine porteuse.

- **Le fibrinogène**

Il joue un rôle primordial dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire.

La première étape de l'hémostase est le **spasme vasculaire**. Il s'agit d'une contraction locale des muscles lisses du vaisseau sanguin à l'endroit où il y a eu la lésion vasculaire. Cette vasoconstriction entraîne une diminution du diamètre du vaisseau sanguin et donc du flot sanguin. Les pertes sanguines sont ainsi assez faibles pendant les premières secondes et augmentent par la suite. La vasoconstriction favorise l'accumulation de plaquettes et des facteurs de la coagulation (notamment le facteur tissulaire (facteur III) qui provient de l'extérieur du vaisseau).

La deuxième étape est la formation du **clou plaquettaire** ou thrombus blanc. Cette étape se produit en moins d'une minute. Les plaquettes vont adhérer au collagène et aux microfibrilles du sous-endothélium (mis à nu suite à la lésion vasculaire) grâce notamment au facteur Willebrand. Elles passent alors sous forme activée (**activation plaquettaire**) : elles perdent rapidement leur structure discoïde et s'agrègent entre elles afin de s'étendre sur la paroi vasculaire. Cette activation va entraîner la libération par les plaquettes de thromboxane A2 (TXA2) qui est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. Le TXA2 induit à son tour la libération de sérotonine qui est vasoactive et d'adénosine diphosphate (ADP) qui favorise le

recrutement de plaquettes circulantes qui vont s'accoler aux premières pour former le clou plaquettaire.

L'agrégat (ou clou) plaquettaire va ainsi croître par apposition successive de nouvelles plaquettes circulantes. Au niveau de la membrane plaquettaire, un complexe glycoprotéinique va permettre la fixation du fibrinogène qui formera, avec des ions Ca^{2+} , des ponts interplaquettaires permettant la formation de l'agrégat. Cet agrégat arrêtera en partie l'hémorragie mais il doit être consolidé par un réseau de fibrine qui emprisonnera les globules rouges, les globules blancs et d'autres plaquettes au niveau du site endommagé. Il s'agit de la coagulation, où le fibrinogène soluble est transformé en fibrine insoluble, constituant l'armature du caillot.

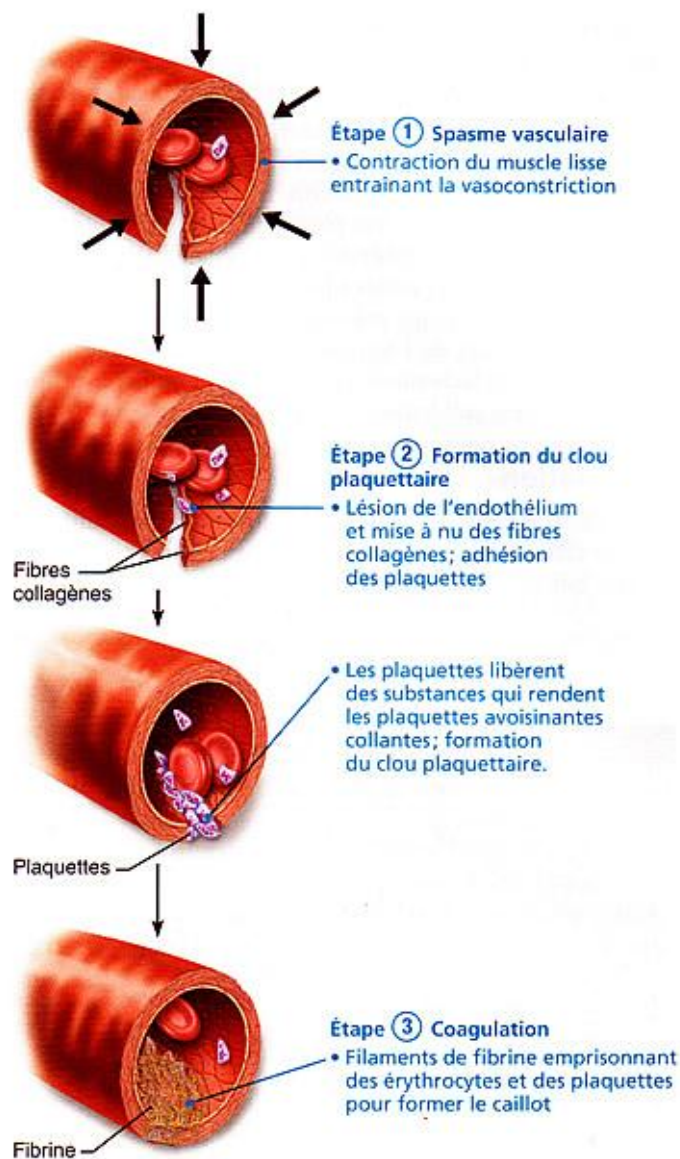


Figure 1 : les différentes étapes de l'hémostase

2. La coagulation

La coagulation conduit à la formation d'un caillot sanguin, appelé thrombus, grâce à une cascade de réactions enzymatiques impliquant plusieurs protéines plasmatiques : les facteurs de la coagulation. Ces facteurs sont des protéases soumises à des activations et à des inhibitions. L'étape finale est la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine insolubles qui capturent alors les cellules circulantes et donnent naissance à un thrombus.

Les facteurs de la coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII (**Tableau I**) .A l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation : le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine. Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif et sous forme activée, indiquée par la présence en indice de la lettre a. La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par l'hépatocyte (au niveau du foie). Cependant, certains facteurs sont synthétisés en présence de vitamine K. Elle intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs dits vitamine-K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X.

	Facteurs	T1/2 (heures)
I	fibrinogène (I' = fibrine soluble) (I'' = fibrine insoluble)	120
II	prothrombine (IIa = thrombine)	60
III	thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire	
IV	calcium	
V	proaccélélerine	24
VII	proconvertine	6
VIII	facteur antihémophilique A	12
IX	facteur Christmas ou antihémophilique B	24
X	facteur Stuart	40
XI	PTA = Plasma Thromboplastin Antecedent	60
XII	facteur Hageman	60
XIII	facteur stabilisant de la fibrine	150
	facteur von Willebrand	24

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation et leurs demi-vies

La cascade de la coagulation est décrite dans la figure 2. Elle met en jeu deux voies, l'une intrinsèque, l'autre extrinsèque, aboutissant à une voie finale commune. La voie intrinsèque comporte les facteurs présents dans la circulation et la voie extrinsèque, les facteurs tissulaires non présents normalement dans la circulation mais qui sont libérés lors d'une lésion vasculaire. Le facteur Xa est le carrefour de rencontre entre la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. En effet, ces deux voies d'activation aboutissent à l'activation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa), transformant à son tour le fibrinogène soluble en filaments de fibrine insolubles à l'origine du caillot sanguin. L'activation du facteur XIII permet de stabiliser le thrombus ainsi formé.

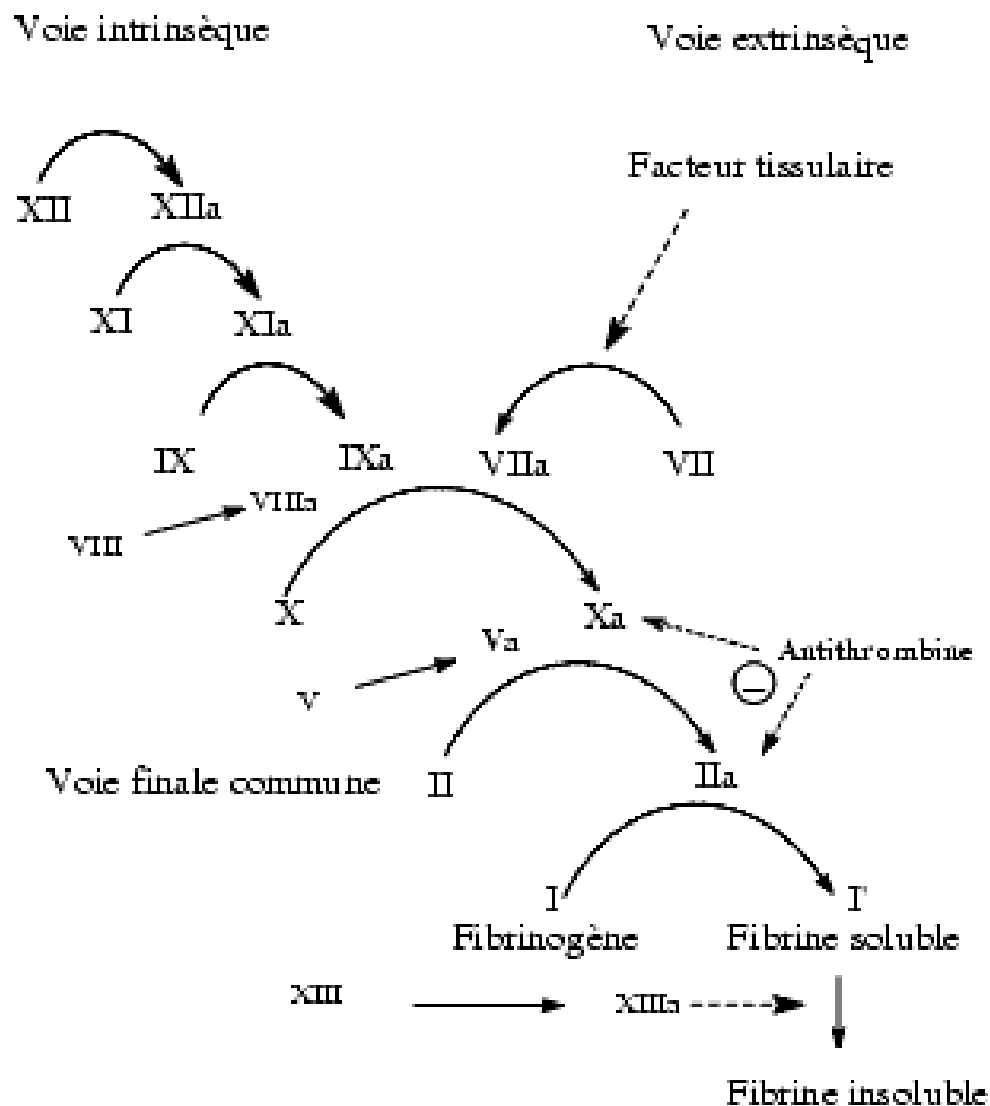


Figure 2 : Cascade de la coagulation

Parmi les facteurs procoagulants, la thrombine joue un rôle essentiel. Elle se comporte à la fois comme une protéase qui hydrolyse plusieurs facteurs de la coagulation et à la fois comme un messager qui agit sur des récepteurs cellulaires liés aux protéines G appelés PAR (protease-activated receptors).

Par son activité protéasique modulée par les ions Na⁺, elle favorise la coagulation :

- en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine,
- en activant le facteur XIII en XIIIa qui stabilise la fibrine,
- en activant les facteurs V et VIII qui deviennent Va et VIIIa.

Cependant, à cet effet procoagulant s'ajoute un effet anticoagulant indirect : la thrombine, en interagissant avec la thrombomoduline fixée à une cellule endothéliale, active la protéine C, laquelle forme avec la protéine S un complexe anticoagulant qui inactive les facteurs Va et VIIIa.

Par son activité de messager :

- elle active les plaquettes qui changent de forme, s'agrègent et libèrent diverses substances. (TXA₂, ADP...),
- elle active les cellules endothéliales qui libèrent la PGI₂, l'endothéline, le monoxyde d'azote (NO) et le t-PA (tissue plasminogen activator),
- elle favorise la prolifération des fibroblastes et des myocytes,
- elle augmente l'adhésivité de diverses cellules dont les cellules métastatiques,
- elle possède des effets vasculaires, vasoconstriction par effet direct et vasodilatation par libération de NO,
- elle intervient dans la différenciation des neurones et des myocytes,
- elle active les leucocytes et les macrophages qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires.

A côté des facteurs procoagulants, il existe des facteurs anticoagulants, notamment l'antithrombine III, la protéine C et la protéine S. Leur déficience se traduit par une augmentation des risques d'accidents thrombotiques.

L'antithrombine III, appelée plus simplement antithrombine, neutralise pratiquement toutes les protéases à effet procoagulant sauf la VIIa (proconvertine). Elle neutralise préférentiellement la thrombine IIa et le facteur Xa et beaucoup plus lentement les facteurs IXa, XIa et XIIa. Le facteur Xa est protégé de l'action de l'antithrombine III lorsqu'il est fixé à des phospholipides ou à la surface des plaquettes activées.

La protéine C, constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure, est présente dans le sang sous forme inactive. Elle est transformée en protéine C active par le complexe thrombine-thrombomoduline. La protéine C activée forme avec la protéine S un complexe anticoagulant qui inactive par hydrolyse les facteurs Va (proaccélélerine) et VIIIa (antihémophilique A) (Figure 3). Par ce mécanisme, la thrombine participe à un effet anticoagulant. La synthèse des protéines C et S est vitamine-K dépendante. Les malades déficitaires en protéine C ou S sont sujets aux accidents thrombo-emboliques récidivants.

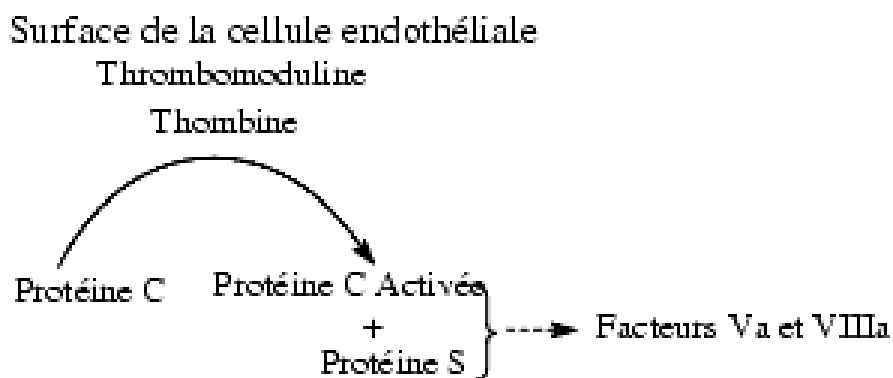


Figure 3 : Rôle de la protéine C dans l'inactivation des facteurs Va et VIIIa

3. La vitamine K

Le terme de vitamine K (K pour coagulation en allemand) désigne en fait un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes.

La vitamine K est nécessaire à la carboxylation de certaines protéines. Pour être fonctionnelle, elle doit être sous forme réduite KH_2 . La vitamine K réduite joue un rôle de co-substrat pour la carboxylation en transformant les résidus d'acide glutamique des protéines en résidus carboxyglutamique. Parallèlement, la vitamine K réduite est oxydée en forme époxyde. Pour être réutilisée, la vitamine K oxydée doit être à nouveau réduite (Figure 4). Parmi les protéines carboxylées, certaines interviennent dans le processus de coagulation comme les facteurs procoagulants (II, VII, IX, X) et anticoagulants (protéines C et S).

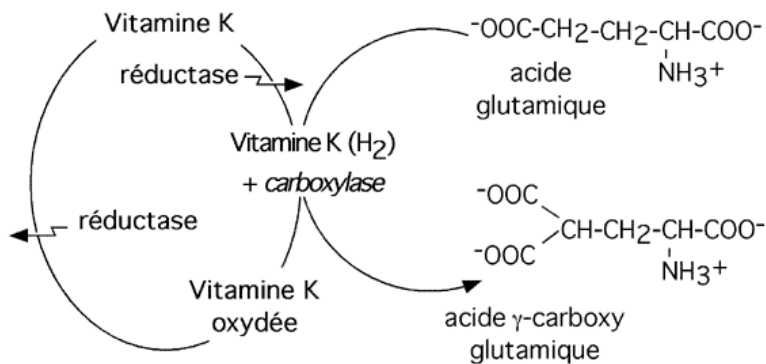


Figure 4 : Cycle de la vitamine K

La vitamine K, chez l'homme, provient de l'alimentation (végétaux) et de la synthèse intestinale par la flore bactérienne. Les besoins sont de l'ordre de 50 à 100 microgrammes par jour chez l'adulte. Les aliments les plus riches en vitamine K sont les choux, les épinards et les asperges. Ces aliments ne sont pas pour autant à proscrire mais leur apport doit être régulier, sans excès.

L'absorption digestive de la vitamine K nécessite la présence de sels biliaires et pancréatiques. Elle est libérée par le foie puis elle s'associe aux VLDL (very low density lipoproteins) et est

distribuée aux tissus par les LDL (low density lipoproteins). Sa concentration dans le plasma est faible, de l'ordre de 0,5 microgrammes/L. Le tissu le plus riche en vitamine K est le foie.

Les antibiotiques, en détruisant partiellement la flore intestinale, réduisent la production de vitamine K. Des résines comme la colestyramine peuvent également réduire l'absorption intestinale de vitamine K. De fortes doses de vitamine E et A ont un effet anti-vitamine K et peuvent favoriser le saignement.

B. Les anticoagulants

1. Principales indications des traitements anticoagulants

a) Prévention de l'accident vasculaire cérébral en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Un accident vasculaire cérébral (AVC) se produit lorsqu'une partie du cerveau est brusquement privée de sang. Il survient souvent chez des personnes présentant des facteurs de risque. Il est possible d'agir sur certains facteurs de risque. Il est provoqué par un arrêt brutal de la circulation sanguine à l'intérieur du cerveau. L'arrêt de la circulation du sang ne permet plus un apport suffisant en oxygène et en éléments nutritifs. Cela entraîne la mort des cellules cérébrales au niveau de la zone du cerveau qui est touchée. La gravité de l'accident vasculaire cérébral va dépendre de la localisation et de l'étendue des zones cérébrales touchées.

Les AVC représentent la première cause de handicap non traumatique de l'adulte dans les pays industrialisés, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité (10 % des causes de décès) en France. L'incidence en France est de 130 000 cas par an, à l'origine de 40 000 décès et de handicaps lourds pour 30 000 patients. Le risque de récurrence d'AVC à 5 ans est estimé entre 30 et 43 %. L'AVC aigu est le plus souvent provoqué par une ischémie, on parle d'infarctus cérébral (85 % des cas). Les autres cas d'AVC sont d'origine hémorragique, cérébrale

ou méningée. Le coût socio-économique des AVC est très élevé et fortement lié à l'importance des séquelles neurologiques. (1) (2)

- Les AVC ischémiques

L'interruption de la circulation du sang est due à un caillot (sang coagulé) qui bouche une artère à destination du cerveau. La cause principale est l'athérosclérose : c'est une accumulation de dépôts de cholestérol sur les parois des artères. Ces dépôts se durcissent progressivement et forment des plaques d'athérome qui rétrécissent les artères et favorisent la formation du caillot. Dans certains cas, un fragment de plaque peut aussi se détacher et aller obstruer une des artères à l'intérieur du cerveau. Parfois, l'origine de l'accident vasculaire cérébral provient de la formation d'un caillot sanguin à distance du cerveau, par exemple dans le cœur. Ce caillot est ensuite véhiculé par le sang jusqu'au cerveau. Cela peut arriver notamment lorsque le cœur bat rapidement et de manière irrégulière (fibrillation auriculaire).

- Les AVC hémorragiques

Ils sont plus rares. L'arrêt de la circulation du sang est dû à la rupture d'une artère du cerveau. La cause principale des AVC hémorragiques est une tension artérielle élevée. Dans certains cas, la rupture peut survenir sur une anomalie préexistante de l'artère : un anévrisme ou une malformation artério-veineuse.

Les principaux facteurs de risque sont :

- l'âge,
- les antécédents familiaux,
- le diabète : l'excès de glucose dans le sang peut endommager les parois des artères,
- l'hypertension artérielle,
- la fibrillation auriculaire,
- les dyslipidémies athérogènes,

- le tabagisme,
- l'alcool,
- le surpoids,
- la sédentarité.

b) La fibrillation auriculaire non valvulaire

Elle constitue le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent.

Des études électrophysiologiques ont montré que la fibrillation atriale (ou auriculaire) est due à la dépolarisation anarchique de cellules ou groupes de cellules myocardiques. Le déclenchement de la fibrillation atriale (FA) requiert deux conditions simultanées : un trouble de la conduction et un trouble de l'excitabilité atriale. Les foyers d'hyperexcitabilité donneraient naissance à des dépolarisations prématurées. L'absence d'homogénéité de conduction à travers le massif atrial est à l'origine d'une conduction irrégulière et ralentit les influx, créant ainsi des circuits multiples en fonction des conditions locales de la conduction et de l'excitabilité des cellules. Il en résulte une multitude de microcircuits, perpétuellement changeants, responsables d'une contraction non systématisée.

La disparition de l'activité mécanique atriale favorise la formation de thrombus, particulièrement dans l'oreillette gauche. Ces thrombi peuvent migrer spontanément, ou à la faveur d'une reprise de la contraction atriale lors d'un retour spontané en rythme sinusal. Le risque d'embolie de la circulation systémique est d'autant plus élevé qu'il existe une lésion valvulaire mitrale, ou une dilatation de l'oreillette gauche. Les localisations les plus habituelles sont les migrations cérébrales (AVC), ainsi que dans la fourche aortique et dans les artères des membres inférieurs. Ce risque de migration thromboembolique justifie la prescription d'un **traitement anticoagulant (3)**.

La prévalence de la fibrillation atriale, de l'ordre de 0,4 % à 1 % dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge (1 à 2 % de la population adulte soit entre 600 000 et 1 000 000). Survenant chez moins de 1 % des sujets de moins de 60 ans, sa prévalence est

supérieure à 8 % chez ceux de 80 ans et plus. Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour fibrillation atriale ont augmenté de 66 % du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire. La prévalence de la fibrillation atriale augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive ou de l'atteinte valvulaire cardiaque associée ; elle semble également augmenter dans la population générale en raison du vieillissement de la population. La fibrillation atriale isolée, sans pathologie cardiopulmonaire associée, représente 12 % à 30 % des fibrillations atriales. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients sans atteinte valvulaire rhumatismale est de 5 % par an, soit 2 à 7 fois la fréquence en l'absence de fibrillation atriale. En cas d'atteinte valvulaire rhumatismale associée à une fibrillation atriale, le risque est 17 fois supérieur par rapport aux témoins de même âge (4) (5) (6).

	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80-89 ans
Taux d'AVC imputables à la fibrillation atriale	1,5	2,8	9,9	23,5
Taux d'AVC avec fibrillation atriale	6,5	8,5	18,8	30,7

Tableau 2 : Taux d'AVC et fibrillation atriale selon l'âge

c) Événements thromboemboliques veineux

La maladie thromboembolique (Thrombose Veineuse Profonde + Embolie Pulmonaire) constitue la 3^{ème} cause de mortalité d'origine cardiovasculaire (après l'AVC et l'Infarctus du Myocarde). On considère qu'il y a entre 1 et 2 cas / an / 1000 habitants. Le traitement est basé sur l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale (héparines) pendant au moins cinq jours puis un relais de l'anticoagulation par voie orale pendant au moins trois mois. La commission de la transparence (qui dépend de la Haute Autorité de Santé (HAS)) estime la population cible entre 70 300 et 85 400 patients.

La thrombose veineuse profonde est due à l'activation localisée de la coagulation avec constitution d'un thrombus dans le système veineux profond. Sa principale complication immédiate est l'embolie pulmonaire. L'embolie pulmonaire est constituée par la migration dans l'arbre artériel pulmonaire d'un embolie responsable d'une oblitération brusque, totale ou partielle, de l'artère pulmonaire ou d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire. L'embolie se forme au cours d'une thrombose veineuse (en général au niveau des membres inférieurs). Il se détache de la paroi de la veine et remonte avec le sang vers le cœur. Lors de ses contractions, le muscle cardiaque propulse l'embolie dans les artères pulmonaires de plus en plus fines, où il finit par rester bloqué (7) (8) (5).

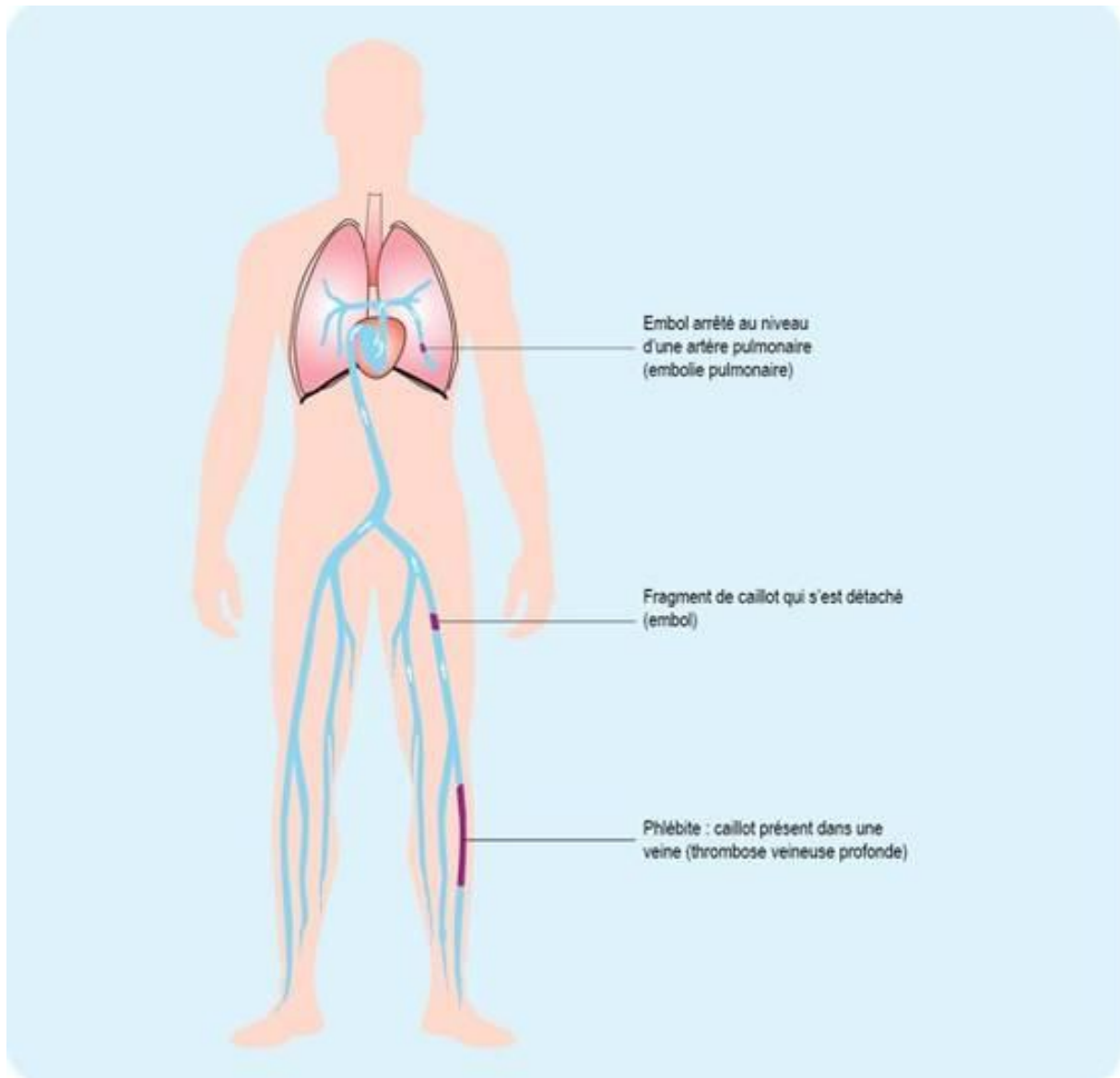


Figure 5 : formation d'une embolie pulmonaire (7)

L'embolie provoque alors des dommages au niveau du poumon atteint. La partie lésée ne peut plus fournir d'oxygène à l'organisme. La gravité de l'embolie pulmonaire dépend donc :

- de l'importance de la partie du poumon normalement irriguée par l'artère obstruée,
- de l'état cardiaque ou respiratoire de la personne.

Il s'agit d'une affection fréquente, grave, mettant en jeu le pronostic vital, constituant une urgence cardiologique. Elle est souvent méconnue en raison du polymorphisme de ses manifestations.

L'embolie pulmonaire entraîne l'apparition soudaine :

- d'une douleur d'un côté du thorax, qui augmente à l'inspiration,
- d'une dyspnée,
- parfois d'une toux et de crachats avec du sang.

2. Les anti-vitamine K (AVK)

Mécanisme d'action

Les AVK inhibent compétitivement la vitamine K-époxyde réductase et la vitamine K-NADH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K à partir de la vitamine K oxydée. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines vitamines K-dépendantes. La rapidité de leur décroissance dépend du degré d'inhibition de leur synthèse et surtout de leur demi-vie. Les facteurs procoagulants, II, X, IX et VII, ont une activité quantitativement plus importante que les facteurs anticoagulants, protéine C et protéine S, et l'inhibition de leur synthèse se traduit par un **effet anticoagulant**.

L'action anticoagulante des anti-vitamine K présente trois caractéristiques essentielles :

1. Elle ne se manifeste que *in vivo*. Ajoutés au sang *in vitro*, les AVK ne modifient pas la coagulation.
2. Elle n'apparaît qu'après un temps de latence d'environ 24 heures, même après administration intraveineuse et elle atteint son maximum vers le deuxième jour.
3. Elle persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement (9).

Molécules

Les AVK actuellement utilisés en thérapeutique et commercialisés en France sont les coumariniques et les dérivés de l'indane-dione.

Les coumariniques sont représentés par :

- la warfarine (COUMADINE®),
- l'acénocoumarol (SINTROM® et MINISINTROM®).

La fluindione, dérivé de l'indane-dione, est commercialisée sous le nom de PREVISCAN®.

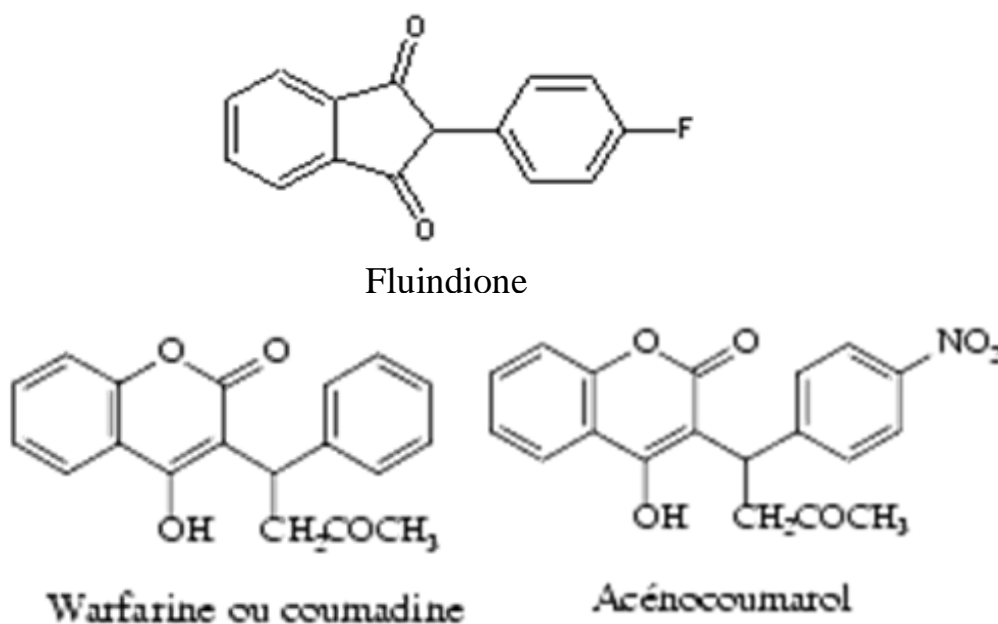


Figure 6 : molécules AVK

Indications

Les AVK sont indiqués dans :

- la prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires,

- la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine,
- le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

Surveillance biologique

Le principal test de surveillance est le temps de Quick ou taux de prothrombine qui explore aussi la proconvertine et le facteur Stuart (facteur X). Cependant, le taux de prothrombine seul n'est pas un indicateur fiable dans le sens où l'on constate une grande variabilité entre les différents laboratoires d'analyses. Actuellement, ce test s'exprime sous forme de rapport normalisé international ou INR («*International normalized ratio*»). Le temps de Quick témoin est propre à chaque laboratoire et l'INR obtenu permet d'avoir un résultat normalisé et comparable avec des mesures effectuées dans un autre laboratoire. Son résultat est directement lié aux évènements cliniques thrombotiques ou hémorragiques.

$$INR = \frac{\text{temps de Quick du patient}}{\text{temps de Quick témoin (de référence)}}$$

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est inférieur à 1,2.

L'INR cible, estimé comme meilleur rapport efficacité / tolérance, dépend des indications : il est de 2,5 (compris entre 2 et 3) dans la majorité des indications et de 3,7 (compris entre 3 et 4,5) dans les valvulopathies mitrales et certaines prothèses valvulaires. La posologie de l'AVK utilisé doit être adaptée pour atteindre la cible fixée. L'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa

modification). Le premier contrôle s'effectue après la 3^{ème} prise d'AVK (le matin du 4^{ème} jour). En fonction du résultat, le deuxième contrôle s'effectue entre 3 et 6 jours après le 1^{er}. Les contrôles suivants sont pratiqués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR. Il est fortement recommandé au pharmacien délivrant un AVK de remettre au patient un carnet de suivi où ce dernier pourra noter régulièrement les résultats de son INR. **Un suivi biologique rigoureux est l'un des paramètres majeurs du bon usage de ces traitements.**

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 reflète un risque hémorragique important. En revanche, un INR inférieur à 2 correspond à une anticoagulation insuffisante.

En cas d'intoxication ou plus généralement de surdosage aux AVK, l'antidote est la Vitamine K1, à raison de 10 mg/jour au début et à adapter en fonction de l'INR (10).

Effets indésirables

Malgré les nombreuses recommandations relatives au bon usage des AVK, ces derniers occupent une place prépondérante dans l'iatrogénie médicamenteuse en France (accidents hémorragiques et récurrences de thrombose). L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux / *Annexe 1*) a montré, en 2007, que les AVK représentaient la classe médicamenteuse responsable du plus grand nombre d'hospitalisations pour effets indésirables (12,6 % soit environ 17 000). Le nombre d'hémorragies sous AVK ayant entraîné la mort est d'environ 5 000 par an.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est engagée depuis 1999 dans un programme de prévention de la iatrogénie liée aux AVK. Sur cette période, le nombre de patients traités par AVK a considérablement augmenté (environ 900 000 patients traités chaque année) mais l'incidence des hospitalisations pour événements indésirables est restée stable. D'où, l'intérêt d'informer le patient afin de mieux prévenir la survenue d'effets indésirables graves (hémorragies).

Au delà du risque hémorragique, d'autres effets indésirables peuvent survenir.

Pour la fluindione, ce sont des manifestations de type immuno-allergiques non dose-dépendantes. Elle peut induire, chez certains patients, des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- oedème local, oedème de Quincke, prurit, urticaire ;
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuconéutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie) ;
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ; des cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés ;
- augmentation des ALAT, des ASAT et des phosphatases alcalines, voire hépatite avérée, le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- rarement, une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle ;
- rarement, vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite ;
- eczéma, éruption maculopapuleuse, desquamante, vésiculobulleuse ou pustuleuse ;
- fièvre, hyperéosinophilie, qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

L'arrêt du traitement s'impose. Il est, en règle générale, suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indane-dione (réaction croisée).

Pour les dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol), on observe des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles à l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi et contre-indications

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère. Des précautions d'emploi sont à prendre pour les patients âgés et

polypathologiques car de nombreuses interactions peuvent intervenir et augmenter significativement le risque hémorragique.

Interactions médicamenteuses

Les AVK sont contre-indiqués en association avec l'acide acétylsalicylique :

- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour): majoration du risque hémorragique,
- pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal : majoration du risque hémorragique.

Ils sont également contre-indiqués avec le miconazole et le millepertuis.

De très nombreuses interactions nécessitent des précautions d'emploi

D'autre part, les traitements antibiotiques, en détruisant la flore intestinale, peuvent diminuer la production de vitamine K et augmenter l'effet anticoagulant. Il faut donc être attentif chez les sujets âgés chez qui une infection survient. Les classes les plus concernées seraient les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

3. Les héparines

L'héparine est un polysaccharide présent dans divers tissus, notamment le poumon et l'intestin. Les héparines sont préparées à partir de tissus d'animaux, surtout le poumon de bœuf et l'intestin de porc.

Il existe deux catégories d'héparines : l'héparine standard (HNF : Héparine Non-Fractionnée) et les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). L'héparine standard possède un haut poids moléculaire d'environ 30 000 et les HBPM obtenues par fragmentation de l'héparine standard

avoisinent les 5000. Elles agissent sur l'antithrombine en augmentant considérablement son activité inhibitrice du facteur Stuart (Xa) et de la thrombine (IIa) et donc anticoagulante.

L'héparine et les HBPM d'action immédiate constituent le traitement anticoagulant initial, pendant une durée généralement de moins de 10 jours, avant leur remplacement, si nécessaire, par les AVK. Cependant, dans certaines indications, par exemple après chirurgie de la hanche, la durée du traitement par HBPM peut être prolongée durant plus d'un mois.

a) Héparine standard (non-fractionnée)

Mécanisme d'action

L'héparine standard accélère environ 1000 fois la vitesse d'inactivation des protéases (facteurs Xa et IIa) par l'antithrombine. Elle forme avec l'antithrombine un complexe interagissant très rapidement avec les facteurs IIa et Xa. Sa demi-vie est courte (entre 30 et 90 minutes) mais elle augmente avec la dose administrée.

L'adaptation posologique en fonction de l'état du malade est prépondérante.

Molécules

- héparine sodique (HEPARINE SODIQUE® et HEPARINE CHOAY®) : administration par voie intra-veineuse,
- héparine calcique (CALCIPARINE®) : administration par voie sous-cutanée.

Indications

✘ Traitement curatif :

- des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë,
- de l'infarctus du myocarde, avec ou sans onde Q, et de l'angor instable, à la phase aiguë,
- des embolies artérielles extracérébrales,
- de certains cas de coagulopathie (seulement pour l'héparine sodique).

✘ Prévention des accidents thromboemboliques veineux (CALCIPARINE®) :

- en milieu chirurgical,
- chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.

✘ Prévention (héparine sodique) :

- des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle,
- de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

Surveillance biologique

Le contrôle de l'activité anticoagulante de l'héparine standard se fait à l'aide du test du temps de céphaline activé (TCA) qui doit être égal à deux fois celui du témoin. Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté, déplaqué par centrifugation, puis

additionné de céphaline et de calcium et activé par le kaolin. Le rapport entre l'échantillon et le temps témoin doit être entre 0,8 et 1,2. Le TCA explore la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, X, IX, VIII, V, II, I) (11). Il est généralement compris entre 2 et 3 fois le TCA témoin (12).

b) Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Mécanisme d'action

A la différence de l'héparine standard, qui neutralise d'une manière quasi identique les facteurs Xa et IIa, les héparines de bas poids moléculaires neutralisent préférentiellement le facteur Xa. Elles ont une activité anti-Xa environ dix fois supérieure à l'activité anti-IIa. Leurs demi-vies sont de cinq à six heures, ce qui permet de réduire la fréquence de leur administration par rapport à l'héparine standard. L'adaptation posologique est plus facile car elle est moins dépendante de l'état thrombotique du malade.

Molécules

- daltéparine sodique (FRAGMINE®),
- nadroparine calcique (FRAXIPARINE®, FRAXODI®),
- énoxaparine sodique (LOVENOX®),
- tinzaparine (INNOHEP®).

En dehors de l'indication en hémodialyse, les HBPM s'administrent par voie sous-cutanée.

Indications

Les HBPM sont utilisées pour prévenir et traiter les accidents thrombo-emboliques veineux et artériels en chirurgie, pour les patients alités et dans l'anticoagulation des circuits en

hémodialyse. Chaque spécialité existe sous plusieurs présentations : les plus faiblement dosées sont destinées au traitement préventif et les plus fortes au traitement curatif.

Surveillance biologique

Le suivi de l'activité anticoagulante s'effectue par le dosage de l'activité anti-Xa mais il n'est pas nécessaire en pratique courante.

c) Effets indésirables des héparines : HNF et HBPM

Les HBPM provoquent moins d'hémorragies et de thrombopénies graves que l'héparine standard. L'incidence des accidents hémorragiques et des décès liés au traitement héparinique varie entre 0 et 7 % (0 à 2 % de décès) avec les héparines standards, et entre 0 et 3 % (0 à 0,8 % de décès) avec les HBPM.

Outre le risque hémorragique, les héparines peuvent entraîner des thrombopénies. Les thrombopénies observées sont de deux types :

- Type 1, les plus fréquentes, souvent modérées et précoces (avant le 5^{ème} jour). Elles n'imposent pas l'arrêt du traitement.
- Type 2, moins fréquentes mais bien plus graves. Elles sont d'origine immunologique induites par l'héparine (TIH). Elles sont associées à la survenue de thromboses et apparaissent généralement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement. On les observe moins fréquemment avec une HBPM qu'avec une HNF.

En conséquence, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire. Les HBPM tendent à remplacer l'héparine standard dans ses indications préventives et curatives car elles entraînent moins d'effets indésirables graves.

En cas d'hémorragie induite par héparine, son antagoniste est la protamine (PROTAMINE CHOAY®) avec qui elle va former un précipité et neutraliser l'action anticoagulante. Elle antagonise cependant mieux les effets de l'héparine standard que ceux des HBPM car elle agit mieux sur l'activité anti-IIa que sur l'activité anti-Xa. En principe, 1 mL (1000 Unités Anti-Héparine) de protamine neutralise 1000 UI d'héparine mais la dose est à adapter en fonction du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, sa demi-vie étant assez courte.

d) Contre-indications et précautions d'emploi des héparines

Les héparines sont contre-indiquées en cas d'antécédent de thrombopénie induite par l'héparine de type II, de toute lésion organique susceptible de saigner, d'hémorragie intracérébrale, de maladie hémorragique constitutionnelle...

Les HBPM sont également contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère.

Il faudra être prudent chez le sujet âgé et chez tout patient pouvant présenter un risque hémorragique élevé ainsi qu'une insuffisance rénale.

e) Interactions médicamenteuses des héparines

Les contre-indications concernent les HNF avec l'acide acétylsalicylique à dose antalgique, avec les AINS et avec les dextrans. On évitera si possible l'administration concomitante de médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique (AINS, corticoïdes, antiagrégants plaquettaires...).

4. Héparinoïdes : danaparoïde et fondaparinux

Mécanisme d'action

Le danaparoïde ne contient pas de fragment d'héparine et n'est donc pas chimiquement une HBPM. Cependant, il inhibe aussi préférentiellement le facteur Xa et ce durant environ 25 heures. Il donne un faible pourcentage de réactions croisées avec les héparines NF et les HBPM au niveau plaquettaire. Le fondaparinux est un pentasaccharide de synthèse qui inhibe le facteur Xa en activant l'antithrombine.

Molécules

- Danaparoïde (ORGARAN®) : administration en sous-cutanée.
- Fondaparinux (ARIXTRA®) : administration en sous-cutanée.

Indications

Le danaparoïde est indiqué dans le traitement **prophylactique** :

- de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique,
- des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH de type II ou ayant des antécédents de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique.

Il est également indiqué dans le traitement **curatif** des manifestations thrombo-emboliques chez les patients :

- atteints de TIH de type II,
- ayant des antécédents de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique.

Le fondaparinux est indiqué dans la prévention des troubles thrombo-emboliques veineux après les grosses interventions chirurgicales orthopédiques sur le membre inférieur, hanche et genou, après les interventions chirurgicales abdominales, chez l'adulte à haut risque d'événements thromboemboliques veineux (ETE) étant alité, dans le traitement de l'angor instable et de l'IDM, dans le traitement des thromboses veineuses profondes et superficielles et des embolies pulmonaires. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Surveillance biologique

Le risque de réactivité croisée entre le danaparotide et le plasma des patients ayant présenté une TIH existe (entre 5 et 10 %). Par précaution, un test d'agrégation plaquettaire devra être réalisé avec le danaparotide. Le traitement se fera sous surveillance quotidienne plaquettaire.

L'utilisation du fondaparinux ne nécessite aucun contrôle de routine en termes de surveillance biologique mais une surveillance clinique est recommandée comme pour tout anticoagulant. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage.

Effets indésirables

Les effets les plus fréquemment rapportés sont des **complications à type de saignement**.

Le fondaparinux a été associé à quelques cas de fibrillation auriculaire, de fièvre, de douleur thoracique...

Le danaparotide peut être à l'origine de rares réactions cutanées. De rares cas de thrombopénies analogues à celles causées par les héparines ont été observés mais seulement chez les patients déjà sensibilisés.

Précautions d'emploi et contre-indications

Insuffisances rénale (danaparoïde et fondaparinux) et hépatique sévères (danaparoïde) contre-indiquent l'emploi des héparinoïdes.

De plus, le danaparoïde est contre-indiqué en cas :

- d'affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique,
- d'accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë,
- de situation hémorragique non contrôlable,
- d'insuffisances rénale ou hépatique sévères, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique,
- d'hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave,
- d'ulcère gastroduodéal évolutif, sauf si cet ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale,
- de rétinopathie diabétique,
- d'endocardite bactérienne aiguë (également contre-indiqué avec le fondaparinux),
- d'hypersensibilité au danaparoïde,
- de test d'agrégation plaquettaire *in vitro* positif en présence de danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté,
- d'hypersensibilité aux sulfites.

Interactions médicamenteuses

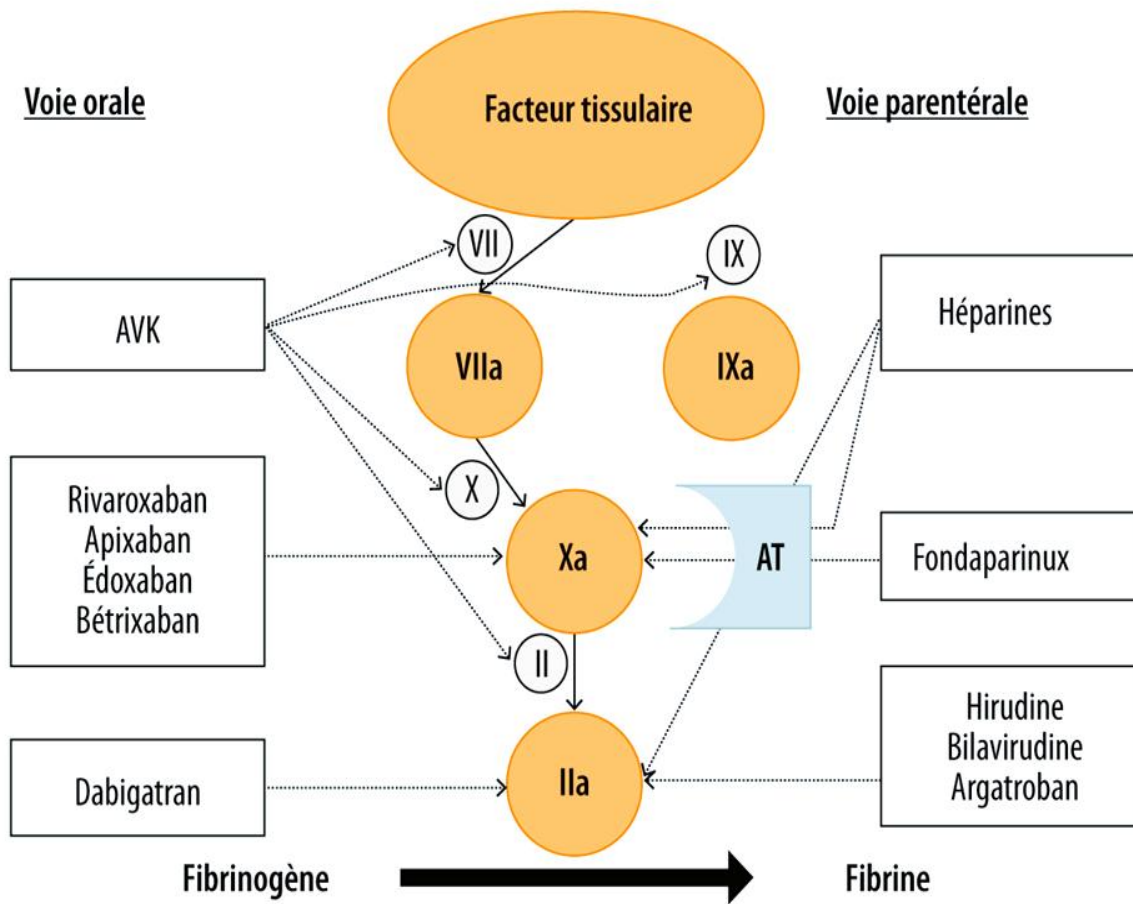
Il n'y a pas d'interaction majeure mais les traitements susceptibles d'augmenter le risque hémorragique sont à utiliser avec prudence.

5. Autres anticoagulants injectables

- La **bivalirudine** est un inhibiteur direct de la thrombine, commercialisée sous le nom d'ANGIOX®. Il est indiqué, comme anticoagulant, chez les personnes recevant une intervention coronaire percutanée et en traitement des patients atteints d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et devant bénéficier d'une intervention urgente. Il est indiqué en association avec de l'aspirine et du clopidogrel (PLAVIX®). ANGIOX® s'utilise par voie intraveineuse et la dose administrée est à adapter en fonction du poids corporel (en mg/kg).
- L'**argatroban** est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine, commercialisé sous le nom d'ARGANOVA®. L'argatroban exerce son effet anticoagulant indépendamment de l'antithrombine ; il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine. Il est indiqué pour l'anticoagulation des adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.
- L'**antithrombine** humaine, inhibiteur physiologique de la coagulation, est commercialisée sous le nom d'ACLOTINE®. Elle est indiquée dans les déficits constitutionnels et acquis sévères en antithrombine.

6. Les NACO ou AOD (anticoagulants oraux directs)

A l'inverse des anciennes molécules anticoagulantes connues comme le fondaparinux, les héparines et les AVK, les AOD agissent de façon directe et spécifique sur certains facteurs de la coagulation activés. Deux facteurs sont ainsi ciblés : le facteur IIa (la thrombine) et le facteur Xa (facteur Stuart).



AVK : médicaments antagonistes de la vitamine K ; AT : antithrombine.

Figure 7 : Mécanisme d'action des principaux anticoagulants. (13)

II. Les anticoagulants oraux directs ou AOD : PRADAXA®, XARELTO®, ELIQUIS®

Mécanismes d'action

Plusieurs molécules ont été mises au point pour inactiver de façon spécifique l'enzyme clé de la coagulation, la **thrombine (IIa)**. Ce sont les hirudines, l'argatroban et le **dabigatran**, qui est actuellement le seul actif *per os*. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine. La thrombine permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Par ailleurs, un deuxième facteur de la coagulation, occupant une place centrale, est une cible de choix pour les anticoagulants tels que les héparines et le fondaparinux. Il s'agit du **facteur Xa**. L'**apixaban** et le **rivaroxaban** sont des inhibiteurs directs, réversibles et hautement sélectifs du facteur Xa. Ils sont sans activité sur la thrombine et actifs *per os*. Contrairement au fondaparinux, ils ne nécessitent pas d'antithrombine pour exercer leur activité antithrombotique. L'apixaban et le rivaroxaban inhibent le facteur Xa libre et lié au caillot et l'activité de la prothrombinase (facteur II). Ainsi, la formation de thrombine et le développement du thrombus sont inhibés. Ils n'ont pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais ils inhibent indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine (13).

Molécules

- Le dabigatran étxilate est commercialisé depuis fin 2008 sous le nom de PRADAXA®.
- Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009 sous le nom de XARELTO®.
- L'apixaban est commercialisé depuis 2012 sous le nom d'ELIQUIS®.

Indications

Les trois AOD actuellement disponibles ne possèdent pas tous les mêmes indications. Elles sont répertoriées dans le **Tableau 3**.

PRADAXA® est commercialisé en France depuis le 15 décembre 2008. Initialement indiqué dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique, il a obtenu une extension d'AMM européenne depuis août 2011 dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

XARELTO® est indiqué en prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou (AMM en 2008), en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (AMM en 2012) et dans le traitement de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire et de leurs récurrences (AMM en 2012).

ELIQUIS® a obtenu une AMM européenne le 18 mai 2011 dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) lors d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou. Il est commercialisé dans cette indication en France depuis juillet 2012. Le 19 novembre 2012, il obtient une extension d'indication dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Il est commercialisé en France dans cette indication depuis janvier 2014. En 2014, il étend ses indications au traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et à la prévention des récurrences.

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	PRADAXA®	75 mg 110 mg	Prévention des évènements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).
rivaroxaban	XARELTO®	10 mg	
apixaban	ELIQUIS®	2,5 mg	
dabigatran	PRADAXA®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ; > 75ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique).
rivaroxaban	XARELTO®	15 mg 20 mg	
apixaban	ELIQUIS®	2.5 mg 5 mg	
rivaroxaban	XARELTO®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
apixaban	ELIQUIS®	2,5 mg 5 mg	

Tableau 3 : Indications des AOD

1. Posologies

Indication	PRADAXA® (dabigatran)		XARELTO® (rivaroxaban)			ELIQUIS® (apixaban)	
	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des évènements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).	2 gélules en 1 prise par jour	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	
Prévention de l'AVC et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.	-	1 gélule 2 fois par jour	-	-	1 comprimé par jour		1 comprimé 2 fois par jour
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours	1 comprimé par jour à partir de J22	1 comprimé deux fois par jour après 6 mois de traitement par 5mg 2fois par jour	2 comprimés 2 fois par jour pendant 7 jours puis 1 comprimé deux fois par jour

Tableau 4 : Posologies usuelles des anticoagulants oraux directs selon leurs indications

Les posologies présentées dans le tableau 3 sont les **posologies usuelles**. Les posologies adaptées aux situations à risques sont détaillées dans la partie 2. *b) Populations particulières*. (voir tableau récapitulatif en *Annexe 2*)

2. Données pharmacocinétiques

a) Principales caractéristiques pharmacocinétiques

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
Prodrogue	Oui Dabigatran étextilate	Non	non
Absorption	Faible	Importante Alimentation/dose dépendante	Modérée
Biodisponibilité	6,5 %	< 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur la biodisponibilité Tmax retardé de 2 h Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg : la biodisponibilité augmente de 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur la biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : la biodisponibilité augmente de 75 % Ne pas ouvrir les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé et mélangé à un repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
Variabilité			
intraindividuelle			20 %
interindividuelle		30 à 40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %
Distribution			
volume de distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
liaison aux protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
Métabolisme	Très faible	Important	Important
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
Elimination	85 % rénale directe	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Elimination rénale	85 % de la dose absorbée, soit 5,5% de la dose administrée	33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	14 % de la dose administrée, soit 28 % de la dose absorbée
Elimination fécale	6 % de la dose absorbée	33 % sous forme de métabolites	25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée
Principaux paramètres pharmacocinétiques			
Demi-vie	12-14 h prolongée si insuffisance rénale	5-9 h chez sujets jeunes 11-13 h chez sujets âgés	12 h
Tmax	0,5-2 h après la prise 6 h après une prise post-op	2-4 h après la prise	3-4 h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'aire sous la courbe (ASC)	Insuffisance rénale Age Faible poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Faible poids
Hémodialyse	Possible Diminution de l'ASC de 50-60 %	Non dialysable	Peu efficace Diminution de l'ASC de 50-60 %

Tableau 5 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD (5)

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD sont présentées dans le tableau ci-dessus. On notera que le dabigatran étexilate est une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran. A l'inverse, l'apixaban et le dabigatran sont directement actifs. Ces

molécules se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et par un métabolisme hépatique impliquant les cytochromes P450 (CYP3A4 et CYP3A5) pour les inhibiteurs directs du Xa (rivaroxaban et apixaban). Le rivaroxaban est également métabolisé par le CYP2J2.

Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire qui appartient à la famille des transporteurs *ATP-binding cassette* (14). Elle agit comme une pompe et expulse hors de la cellule toutes sortes de substrats, notamment des médicaments et limite ainsi leur passage à travers les différentes barrières de l'organisme. Cette protéine de transport est présente en grande quantité au niveau de la barrière hémato-méningée, des voies biliaires, de tubules rénaux et dans les intestins. Par conséquent, l'absorption des AOD au niveau intestinal est limitée par cette glycoprotéine P-gp. La biodisponibilité peut en être affectée de différentes manières selon les molécules : elle varie de seulement 6,5% pour le dabigatran à plus de 80 % pour le rivaroxaban !

D'autre part, l'étude de l'influence des repas sur la pharmacocinétique a révélé que celle-ci ne modifie pas ou peu l'absorption du dabigatran et de l'apixaban mais qu'elle joue un rôle déterminant concernant le rivaroxaban. En effet, notamment pour des doses supérieures ou égales à 15 mg de rivaroxaban, la biodisponibilité passe de 66 % à jeun à 100 % avec de la nourriture, soit un écart de 34 %. Il est donc impératif de prendre le rivaroxaban au cours des repas, notamment pour les dosages à 15 et 20 mg.

De même, les gélules de dabigatran doivent être avalées entières, sans être croquées, mâchées ou ouvertes, au risque d'augmenter sa biodisponibilité de plus de 75 %.

b) Populations particulières

On remarque une légère variabilité intraindividuelle de l'ordre de 20 % pour l'apixaban mais surtout (aussi) **interindividuelle** (de 30 à 40 % avec les anti-Xa). Il faut bien identifier certaines populations particulières pour qui la posologie devra être adaptée en fonction de leurs paramètres physiologiques. Les trois grandes catégories de populations particulières sont les patients en insuffisance rénale, les patients insuffisants hépatiques et les patients âgés.

- *Les patients insuffisants rénaux*

La moitié des patients concernés par la prévention des évènements thrombotiques dus à une fibrillation auriculaire est âgée de plus de 75 ans et a donc une très forte probabilité d'insuffisance rénale (classification des insuffisances rénales : *Annexe 3*).

PRADAXA®

Le dabigatran est essentiellement éliminé sous forme inchangée au niveau du rein (85 %). En comparaison aux patients ayant une fonction rénale normale (Clearance de la Créatinine supérieure ou égale à 80 mL/min), l'exposition des patients au dabigatran est augmentée d'un facteur 1,4 chez l'insuffisant rénal léger ($50 \leq \text{ClCr} < 80 \text{ mL/min}$), d'un facteur 1,8 à 2,3 chez l'insuffisant rénal modéré ($30 \leq \text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$) et d'un facteur 5 chez l'insuffisant rénal sévère ($15 \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) (15). Cette accumulation massive de dabigatran contre-indique son utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères. La fonction rénale devra donc être évaluée avant de débuter un traitement par dabigatran et au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Une insuffisance rénale légère ne requiert aucune adaptation posologique. En cas d'**insuffisance rénale modérée**, l'utilisation du dabigatran n'est pas contre-indiquée mais une diminution de la posologie s'impose, quelle que soit l'indication. **Les doses prophylactiques sont réduites à 150 mg/jour (75 mg x 2/jour) au lieu de 220 mg (110 mg x 2) en chirurgie et à 110 mg x 2/jour au lieu de 150 mg x 2/jour en cardiologie.**

L'élimination rénale sous forme active de près du tiers de la dose absorbée de rivaroxaban (33 %) et d'environ du quart de celle d'apixaban (27 %) peut aboutir à une accumulation chez le patient insuffisant rénal. Cependant, il n'existe pas de contre-indication formelle à l'utilisation de ces deux molécules chez l'insuffisant rénal sévère et terminal ($\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$). Leur utilisation est tout de même fortement déconseillée dans ce cas là. « *Chez les patients atteints*

d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, XARELTO doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min » (15).

XARELTO®

Concernant XARELTO®, les patients atteints **d'insuffisance rénale modérée** ($30 \leq \text{ClCr} < 50$ mL/min) ou **sévère** ($15 \leq \text{ClCr} < 30$ mL/min), les posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour la prévention des AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), la dose recommandée est de **15 mg** en une seule prise par jour **au lieu de 20 mg**.
- Pour le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.

Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une **diminution de la dose de 20 mg** en une seule prise par jour à la dose de **15 mg** en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP.

ELIQUIS®

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de **FANV** et présentant **une insuffisance rénale sévère**, la dose faible d'apixaban sera instaurée : **2,5 mg x 2/jour au lieu de 5mg x 2/jour** (13).

Pour le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et la prévention des récurrences ainsi que la prévention des ETEV suite à une pose de prothèse totale de hanche ou de genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Néanmoins, son utilisation chez le patient en insuffisance rénale sévère nécessite la plus grande précaution.

- *Les patients insuffisants hépatiques*

PRADAXA®

Le métabolisme hépatique partiel du dabigatran correspond à une glucuroconjugaison qui aboutit à des métabolites (acylglucuronides) pharmacologiquement actifs. Ce métabolisme est assez faible. Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été remarquée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. Malgré cela, l'utilisation du dabigatran chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée n'est pas recommandée en raison de l'exclusion de ces populations dans les essais cliniques. « *Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques contrôlés évaluant le dabigatran dans la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de PRADAXA® n'est donc pas recommandée dans cette population* » (17). D'autre part, une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptibles d'avoir une incidence sur la survie sont **contre-indiquées**.

XARELTO®

Concernant le rivaroxaban, chez les patients en insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child Pugh : *Annexe 4*), les modifications pharmacocinétiques observées sont mineures avec une multiplication de l'ASC (Aire Sous la Courbe) par 1,2 en moyenne, d'amplitude comparable aux variations interindividuelles chez les sujets sains. Chez les patients insuffisants hépatiques modérés (stade B de Child Pugh), l'ASC est ici multipliée par 2,3 en moyenne. La métabolisation se faisant beaucoup moins bien, ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban au niveau rénal. L'inhibition du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez ces patients insuffisants hépatiques modérés (17). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients en insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie (trouble de la coagulation) et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients

cirrhotiques avec un score de Child Pugh stade B ou C (insuffisance hépatique modérée et sévère).

ELIQUIS®

L'apixaban est lui aussi contre-indiqué chez les patients en insuffisance hépatique associée à un trouble de la coagulation et présentant un risque de saignement cliniquement significatif (17). Cependant, son utilisation est possible, quel que soit le stade de l'insuffisance hépatique (A, B ou C) mais il n'est clairement pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les stades A et B imposent la prudence mais ne requièrent aucune modification de posologie. Dans tous les cas, la fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation du traitement.

○ *Les patients âgés*

Des études pharmacocinétiques de phase I spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC du dabigatran et de plus de 25 % de sa concentration maximale comparativement à des sujets jeunes ((17); étude *RE-LY*). Une partie de cette accumulation s'expliquerait par le fait que le dabigatran est majoritairement éliminé par voie rénale. En effet, la clairance de la créatinine, qui reflète l'activité du rein, diminue avec l'âge. Une diminution de la posologie est recommandée, quelle que soit l'indication, particulièrement au-delà de 80 ans.

Pour l'apixaban et le rivaroxaban, l'ASC moyenne est augmentée de 30 à 50 % chez les patients âgés de plus de 75 ans par rapport aux patients plus jeunes (17). Malgré cela, aucun ajustement posologique n'est préconisé pour ces deux molécules, sauf dans un cas concernant l'apixaban : le patient de plus de 80 ans et ayant une créatinine sérique supérieure ou égale à 1,5 mg/dL se verra administrer une dose journalière de 5 mg au lieu de 10 mg (2,5 x 2 dans la fibrillation auriculaire).

Malgré des variations de l'ordre de 30% en présence de poids extrêmes (≤ 50 kg ou ≥ 110 kg), aucun ajustement posologique n'est préconisé. Il en est de même pour les patients de sexe féminin chez qui l'exposition au dabigatran augmente significativement (de 40 à 50 %).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance rénale			
CICr normale (CICr ≥ 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 \leq CICr < 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 \leq CICr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2\text{vie}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 \leq CICr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2\text{vie}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
Sujets âgés ($\geq 75-80$ ans)			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		
Insuffisance hépatique			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué
Poids extrêmes			
> 100-120 kg	Cmin - 20 %	Incidence mineure	ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %
Femmes			
Augmentation		Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %		ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique.

* Voir les modalités d'ajustement posologique, de surveillance ou de contre-indication dans les RCP car elles ne s'appliquent pas toujours à tous les dosages, ni à toutes les indications, et peuvent s'appliquer uniquement à certaines situations ou catégories de patients.

Tableau 6 : Modification de la pharmacocinétique des AOD dans les populations particulières (5)

Populations particulières		Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
		ETEÜ	FA	ETEÜ	FA	TUP/EP	ETEÜ	FA
Insuffisance rénale ClCr (Cockcroft) en mL/min	ClCr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < ClCr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ⊃ posologie	Prudence ⊃ posologie > J21 si besoin	Prudence	Prudence ⊃ posologie
	30 < ClCr < 50	Prudence ⊃ posologie	Prudence ⊃ posologie si besoin		Prudence ⊃ posologie	Prudence ⊃ posologie > J21 si besoin		
	Cr _{sérique} ≥ 133 uM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ⊃ posologie
Atteinte hépatique (AT)	IH ou MH	Contre Indiqué	Contre Indiqué					
	AT + coagulopathie et RSCS			Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué
	ASAT/ALAT > 2 x LSN	Déconseillé	Déconseillé				Prudence	Prudence
	IH sévère						Déconseillé	Déconseillé
	IH légère/modérée						Prudence	Prudence
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ⊃ posologie	Prudence ⊃ posologie si besoin	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + AAS	Prudence si + AAS
	> 80 ans		Prudence ⊃ posologie	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + aspirine	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr _{sérique} ≥ 133 uM/L							Prudence ⊃ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence					
	≤ 60 kg + Cr _{sérique} ≥ 133 uM/L							Prudence ⊃ posologie
	> 110 kg	Prudence						
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal		Prudence	Prudence ⊃ posologie si besoin					

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique
AAS : Acide acétylsalicylique ; AT : Atteinte hépatique ; ClCr : Clairance de la créatinine ; Cr_{sérique} : Créatinine sérique ; IH : Insuffisance hépatique ;
LSN : Limite supérieure de la normale ; MH : Maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie ; RSCS : Risque de saignement
cliniquement significatif.

Tableau 7 : conduites à tenir recommandées dans les populations particulières selon l'indication de l'AOD (5)

3. Interactions médicamenteuses

Les AOD ne présentent pas d'interactions alimentaires et leurs interactions médicamenteuses semblent moins nombreuses qu'avec les AVK. Mis à part les autres médicaments anti-thrombotiques, les médicaments agissant sur la glycoprotéine-P (P-gp) et sur les cytochromes CYP3A4/3A5 peuvent modifier la cinétique des AOD et entraîner des interactions cliniquement significatives.

Tous les NACO sont des substrats de la P-gp. Cette protéine limite considérablement le passage digestif du dabigatran et donc sa biodisponibilité. Les molécules entrant en compétition avec le dabigatran au niveau de la P-gp vont augmenter sa biodisponibilité et, à l'inverse, celles qui sont inductrices limiteront son passage digestif et donc son effet. Dans une moindre mesure, la P-gp digestive mais aussi rénale et biliaire peut influencer sur la pharmacocinétique des anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) mais elle n'entraîne pas ou peu d'interactions cliniquement significatives. Seuls les puissants inhibiteurs / inducteurs de la P-gp sont impliqués (kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone / rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne).

D'autre part, les médicaments inducteurs / inhibiteurs du CYP3A4 vont modifier le métabolisme hépatique du rivaroxaban et de l'apixaban (le métabolisme hépatique du dabigatran ne passe pas par les voies des CYP450).

Parmi les inhibiteurs / inducteurs du CYP3A4, ceux modulant conjointement l'activité de la P-gp seront susceptibles d'entraîner des interactions majeures cliniquement significatives :

- Inhibiteurs : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH (-navirs).
- Inducteurs : rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.

Ainsi, il est possible d'identifier les profils à risque d'interactions : les patients infectés par un staphylocoque (rifampicine), atteints d'une arythmie (vérapamil, amiodarone, quinidine), d'une mycose (azolés), d'une épilepsie ou d'une douleur neuropathique (carbamazépine), infectés par le VIH (inhibiteurs de protéases), greffés (tacrolimus, ciclosporine), déprimés (millepertuis, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la

sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)). D'autre part, ces interactions peuvent être majorées par des profils à risque hémorragique (insuffisances rénale ou hépatique, faible poids corporel).

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60 % ETEUV : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 70 à 140 %	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50 % ETEUV : réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	ASC + 20 à 150 % ETEUV + FA : réduire posologie et prendre simultanément		Augmentation mineure ASC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		ASC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		ASC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾	Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾	Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)			Augmentation mineure ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les AOD (5)

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de donnée	ASC + 150 %	ASC + 100 %
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 20 %	ASC + 50 % cliniquement non pertinent	
Erythromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		ASC + 30 % cliniquement non pertinent	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		ASC + 40 % cliniquement non pertinent	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC + 140 à 150 %	ASC + 160 %	ASC + 100 %
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC - 66 %	ASC - 50 %	ASC - 54 %
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Tacrolimus	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Inhibiteurs pompe à protons		Pas d'effet	Pas d'effet	
Ranitidine		Pas d'effet		
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
IRSNA		Risque hémorragique augmenté		
ISRS		Risque hémorragique augmenté		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

(I) Sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir d'AOD ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : sélectifs de la recapture de la sérotonine

Tableau 8 (suite) : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les AOD (5)

La prise de médicaments modifiant le pH gastrique ne modifie pas l'absorption du rivaroxaban (18).

4. Effets indésirables

a) Risque hémorragique

Comme lors de tout traitement par anticoagulant le risque majeur est le risque hémorragique. Il est impératif de bien respecter les posologies, les interactions et les contre-indications afin de minimiser au maximum le risque hémorragique. Une hémorragie peut se manifester dans différentes zones, caractérisant sa gravité. Il peut s'agir d'un simple hématome, d'un épistaxis ou d'une gingivorragie. Une hémorragie peut survenir au niveau cérébral, digestif, intra-articulaire... Certaines situations sont plus à risque et nécessitent une vigilance maximum (notamment une surveillance clinique importante) : patients âgés, insuffisances rénale ou hépatique, pathologies associées, patients polymédicamentés, faible poids corporel...

Globalement, les incidences des évènements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine (AVK) (*Annexe 5*). Cependant, les études d'efficacité et de sécurité ayant précédé la commercialisation des AOD ont mis en évidence une diminution de la survenue d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux antivitamine K mais une hausse des hémorragies digestives (17). Des explications physiopathologiques ont été évoquées : les fortes concentrations de facteur tissulaire présentes autour des vaisseaux cérébraux seraient susceptibles d'activer le facteur VII, favorisant ainsi une hémostasie locale (alors que le facteur VII a une activité réduite lors des traitements par AVK) (19).

PRADAXA®:

« Lors des essais précédant la mise sur le marché, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez environ 14 % des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou, chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES, et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP.

Gélule à 75 mg : La fréquence des événements hémorragiques majeurs (incluant les saignements au niveau de la plaie) a été inférieure à 2 %. » (17).

Cependant, les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables.

XARELTO® :

« Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ($\geq 4\%$) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. » (17).

D'une manière générale, la survenue de saignement, au cours des essais cliniques, est plus fréquente chez les personnes traitées au long cours pour une fibrillation auriculaire non valvulaire, pour une thrombose veineuse profonde ou pour une embolie pulmonaire et pour leur prévention que chez les personnes sans facteur de risque particulier bénéficiant d'un traitement court pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

ELIQUIS® :

« Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome. Dans l'étude apixaban vs warfarine (étude « ARISTOTLE »), l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an (vs 0,86 % pour la warfarine) » (17).

Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de leur localisation, peuvent conduire à un handicap ou à une menace du pronostic vital, voire à une issue fatale. Il est alors nécessaire d'avoir accès à des moyens efficaces pour contrôler les saignements et inverser l'effet anticoagulant dans des situations telles qu'une hémorragie grave, un surdosage important ou une chirurgie urgente. À l'heure actuelle, aucun antidote spécifique des AOD n'est commercialisé. Des groupes d'experts

tels que le Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) ont élaboré des propositions pour la prise en charge des hémorragies graves et pour la chirurgie urgente.

Prise en charge d'une hémorragie sous AOD :

Les propositions du GIHP concernant la prise en charge d'hémorragies sous AOD dépendent de la disponibilité d'un dosage spécifique (activité anti-Xa ou anti-IIa ou Hemoclot®) ainsi que de la gravité de l'hémorragie mais non de l'AOD utilisé (*Annexe 6*). La prise en charge d'une hémorragie grave repose en premier lieu sur des mesures non spécifiques telles qu'une compression mécanique, une intervention chirurgicale, une embolisation ainsi que des transfusions. L'arrêt du traitement est évidemment une nécessité. Une attention particulière sera portée à la surveillance de la fonction rénale, principalement en cas de traitement par dabigatran (PRADAXA®). En cas de prise récente d'AOD, l'administration de charbon actif peut limiter l'aggravation de l'hémorragie. Cependant, cette administration ne permettra pas de corriger les saignements en cours. Les CCP (concentrés de complexes prothrombiniques : KANOKAD®, OCTAPLEX®) ou les CCP activés (FEIBA®) sont actuellement les moyens préconisés pour antagoniser l'effet anticoagulant induit par les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa, bien que leur efficacité soit moindre dans le cas du dabigatran. Les doses à administrer conseillées par le GIHP sont de 25 à 50 UI/kg pour les CCP et de 30 à 50 UI/kg pour FEIBA®.

En seconde intention, l'administration de facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN®) est également possible mais plus discutée car il compte un petit nombre de succès chez l'animal et ne s'est pas révélé particulièrement efficace chez l'homme (20). Etant donné son prix élevé et le risque thromboembolique inhérent à son administration, il est considéré comme le médicament de dernier recours. Il faudra également prendre en compte le risque thrombotique potentiel des CCP (activés ou non) avant leur administration à fortes doses. Enfin, dans le cas du dabigatran, la dialyse peut permettre une élimination de l'ordre de 40 à 60 % de cet anticoagulant en quatre heures, avec cependant des problèmes de réalisation en pratique.

En cas de chirurgie urgente, les patients chez lesquels la concentration en dabigatran ou rivaroxaban ne dépasse pas 30 ng/mL peuvent être opérés sans délai.

Toutefois, les propositions de prise en charge présentées sont seulement basées sur un ensemble d'études réalisées sur l'animal ou *in vitro* ainsi que sur quelques « case reports ». L'extrapolation de ces études à l'homme nécessite une grande prudence. Ces préconisations seront susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données disponibles et de l'arrivée prochaine d'antidotes (21).

En effet, des antidotes spécifiques sont en cours de développement. Citons le PRT4445 ou andexanet alfa (laboratoire Portola Pharmaceuticals), molécule analogue du facteur Xa, dépourvue d'activité biologique mais capable de servir de leurre pour les agents anti-Xa.

D'autre part, un anticorps monoclonal, l'idarucizumab, présentant une liaison spécifique au dabigatran et antagonisant son effet, est également en cours de développement (phase III).

La prise en charge des hémorragies graves chez des patients traitées par AOD nécessite des mesures spécifiques et doit être parfaitement codifiée. Malheureusement, les données disponibles en 2015 sont très faibles et une évaluation prospective est nécessaire afin de conforter rapidement ces propositions.

b) Risques non-hémorragiques

- Outre les risques de saignement, les effets indésirables les plus couramment observés lors de l'utilisation des AOD sont des troubles gastro-intestinaux (2 à 3 % : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsie). Concernant le dabigatran, des cas d'ulcère de l'œsophage associés à une mauvaise administration du produit (ouverture des gélules, faible quantité d'eau lors de l'administration) ont été rapportés.
- Une perturbation de la fonction hépatique peut également survenir, notamment avec le dabigatran. Les trois AOD font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance concernant ces atteintes hépatiques. Elles représentaient 6 % des effets indésirables notifiés lors du compte-rendu de pharmacovigilance du 12 novembre 2013.
- Des cas de prurit/éruptions cutanées ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban (moins de 4 %).

De rares cas d'angioedèmes et de réaction anaphylactique ont été rapportés avec le dabigatran. Quelques cas de syndrome DRESS (*Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rapportés avec les AOD. Ces effets indésirables font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance (5).

c) Données de pharmacovigilance

Les trois spécialités d'AOD font l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance. En effet, depuis leur mise sur le marché, le comité technique de pharmacovigilance se réunit semestriellement afin d'analyser les retours du réseau de pharmacovigilance et des laboratoires titulaires de chaque AMM. Ne sont retenus que les cas d'effets indésirables graves ou médicalement significatifs français, rapportés depuis le début de la commercialisation (chiffres disponibles sur le site de l'ANSM.)

PRADAXA® : du 15/12/2008 (date de mise sur le marché) au 28/02/2014 ; **2015 cas** graves ont été retenus pour analyse.

- Décès
240 décès (12 %) ont été rapportés, dont 168 (70 % des décès) survenus dans un contexte hémorragique.
- Hémorragies (hors-décès)
1067 cas d'hémorragies graves dont 47 % d'hémorragies digestives. Dans 282 cas, d'autres médicaments suspects sont associés (soit 26,4 % des hémorragies graves).
- Effets thromboemboliques (hors-décès)
457 cas d'accidents thromboemboliques, veineux et artériels.

D'une manière générale, les taux de notifications sont en baisse pour l'ensemble des effets indésirables graves, toutes indications confondues. Il est rappelé l'importance du respect des

indications et des recommandations (notamment l'évaluation de la fonction rénale et les interactions médicamenteuses) afin de prévenir au maximum les mésusages. Quelques effets cutanés graves (vascularite, DRESS...) sont signalés et imposent une surveillance systématique.

XARELTO® : du 06/05/2009 au 28/02/2014 ; **2124 cas** ont été retenus pour analyse.

- Décès
200 cas (9,4 %) de décès ont été rapportés, dont 138 cas (69 % des cas de décès) survenus dans un contexte hémorragique.
- Hémorragies (hors décès)
1292 cas d'hémorragie ont été identifiés, dont une majorité touchant la sphère digestive et neurologique centrale.
- Effets thromboemboliques (hors décès)
426 cas d'accidents thromboemboliques, veineux et artériels

Les taux de notifications sont en baisse dans les indications chirurgicales et relativement stables dans les indications médicales. Tout comme le dabigatran, quelques rares cas de vascularite et de réactions anaphylactiques doivent être pris en compte mais ils nécessitent un meilleur niveau de documentation.

ELIQUIS® : juillet 2012 au 31/12/2013 ; **63 cas** graves et non graves ont été retenus pour analyse.

- Décès
39 cas graves ont été enregistrés dont 2 décès (5,1 % des cas graves).
- Hémorragies

24 cas d'hémorragie ont été rapportés, dont 24 % d'hémorragies digestives (avec 44 % de localisation non précisée...). On retrouve des associations médicamenteuses susceptibles de majorer le risque hémorragique dans 4 cas (16,6 %).

▪ Effets thromboemboliques

17 cas ont été rapportés dont 12 embolies pulmonaires et aucun cas d'évènement thromboembolique artériel.

On notera tout de même que 12 cas (19 %) sont associés à des effets cutanés et 6 cas (9,5 %) à des effets digestifs. Une surveillance étroite de ces effets est donc nécessaire. Cependant, la faible prescription et sa relative récente mise sur le marché font que le taux de notification est très faible mais superposable aux autres AOD dans leur indication chirurgicale. L'extension de l'AMM d'ELIQUIS® au traitement et à la prévention des évènements thromboemboliques veineux et dans la fibrillation auriculaire devrait entraîner une hausse du taux de notification.

5. Précautions d'emploi et contre-indications

Contre-indications communes aux trois AOD :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine ...), dérivés de l'héparine (fondaparinux ...), anticoagulants oraux (warfarine, autre AOD ...), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (voir ci-après) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

PRADAXA® :

- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (cf Interactions).
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

XARELTO® :

- 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 (cf Pharmacocinétique).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

ELIQUIS® :

- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Précautions d'emploi :

Il est fortement déconseillé d'instaurer ou de continuer un traitement par **XARELTO®** ou **ELIQUIS®** en cas **d'insuffisance rénale terminale** (ClCr < 15 mL/min), de même qu'en cas **d'insuffisance hépatique sévère** pour **ELIQUIS®**.

Des **transaminases** (ASAT / ALAT) à plus de deux fois les limites supérieures de la normale déconseillent l'utilisation de **PRADAXA®**.

D'autre part, l'association à tout médicament susceptible de modifier l'hémostase ou d'agir sur le CYP450 et/ou la P-gp, les patients âgés et/ou en insuffisance rénale et/ou hépatique sont des situations qui nécessitent une **grande prudence**.

6. Grossesse, fécondité , allaitement

ELIQUIS®

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'apixaban au cours de la grossesse. Son passage à travers le placenta n'est pas connu mais son poids moléculaire et sa fixation aux protéines plasmatiques laissent présager un passage placentaire. Son utilisation n'est donc pas recommandée au cours de la grossesse. Les données disponibles chez l'animal indiquent un passage dans le lait. Par conséquent, un risque pour les nouveaux-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité.

PRADAXA®

Des études *in vitro* ont mis en évidence un passage du dabigatran du compartiment maternel au compartiment fœtal. Cependant, aucune donnée clinique au cours de la grossesse n'est disponible et le risque potentiel n'est pas connu. **PRADAXA®** ne doit donc pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf nécessité absolue. En l'absence de données, l'allaitement est contre-indiqué avec **PRADAXA®**. Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de **PRADAXA®** sur la fécondité chez l'être humain. Des études chez l'animal ont montré une diminution des

implantations chez des femelles exposées à de fortes doses de dabigatran. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé.

XARELTO®

Aucune étude épidémiologique n'est disponible concernant l'utilisation du rivaroxaban au cours de la grossesse. Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, XARELTO® est contre-indiqué pendant la grossesse. Cependant, les seules données concernant une grossesse exposée au rivaroxaban jusqu'à la 19^{ème} semaine nous rapportent une issue favorable avec la naissance d'un enfant en bonne santé. Les données disponibles chez l'animal montrent un passage dans le lait maternel. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué avec XARELTO®. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles n'a été observé.

L'utilisation des AOD chez la femme enceinte ou allaitante est déconseillée voir contre-indiquée. Les données disponibles sont quasi-inexistantes. Les dernières recommandations préconisent l'utilisation d'HBPM chez la femme enceinte en première intention quel que soit le trimestre de la grossesse (22).

7. Relais de traitement

a) Relais AVK → AOD

Le traitement par AVK doit être interrompu. L'AOD sera introduit dès que l'INR est :

- < 2 pour le dabigatran et l'apixaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques,
- < 3 pour le rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques,
- < 2,5 pour le rivaroxaban dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et en prévention des récives.

Il ne doit pas y avoir de chevauchement des traitements.

b) Relais AOD → AVK

- Pour le **rivaroxaban** et l'**apixaban**, l'AVK est co-administré à la posologie standard (20 mg de fluindione ou 5 mg de warfarine) pendant 2 jours. Au bout de ces 2 jours, l'INR doit être mesuré. Afin que l'AOD ne fausse pas l'INR, la prise de sang doit être effectuée juste avant la prochaine prise d'AOD (à distance maximale de la dernière prise). La co-administration est poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 .
- Pour le **dabigatran**, l'initiation du traitement par AVK est fonction de la ClCr. En cas de $ClCr \geq 50$ mL/min, l'AVK doit être débuté 3 jours avant l'arrêt du dabigatran. Pour une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min, l'AVK est débuté 2 jours avant l'arrêt du dabigatran. Le dabigatran pouvant augmenter l'INR, un délai d'au moins 48 h doit être respecté entre la première mesure de l'INR et la dernière prise de dabigatran.

c) Relais AOD → AOD

Le passage d'un AOD à un autre AOD peut se faire à l'heure prévue de la prise du 1^{er} AOD.

d) Relais AOD → anticoagulant parentéral

Le traitement par anticoagulant injectable (HBPM, fondaparinux, HNF) doit être débuté à l'heure prévue de la dose suivante d'AOD.

e) Relais anticoagulant parentéral → AOD

L'AOD doit être débuté entre 0 et 2 heures avant l'heure prévue de la prochaine injection. En cas d'administration continue du médicament parentéral, l'AOD est débuté au moment de l'arrêt de la perfusion (HNF en intraveineuse) (5 ;23).

f) Chirurgie programmée

Il n'est pas nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament ou leur activité anti-Xa ou IIa. En effet, la variabilité interindividuelle des dosages spécifiques est grande et le seuil dit « de sécurité » de 30 ng/mL reste un seuil théorique et non « officiel ». La chirurgie programmée semble simple à appréhender dans le sens où nous avons à faire à des médicaments rapidement actifs et de demi-vie courte dans l'ensemble, donc rapidement éliminés. Cependant, rappelons qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle avec les AOD. En effet, une personne en insuffisance rénale va entraîner une variation considérable de la demi-vie du dabigatran. La conduite à tenir sera donc fonction de l'état du patient et du type de chirurgie : chirurgie à faible risque hémorragique ou chirurgie à risque hémorragique modéré à élevé.

- **Chirurgie à faible risque hémorragique**

Il s'agit le plus souvent d'une chirurgie cutanée, d'actes bucco-dentaires, d'une opération de la cataracte ou encore d'endoscopies digestives. Une fenêtre thérapeutique de 48 h est conseillée. L'AOD sera arrêté 24 h avant la chirurgie (attention aux prises du soir) et repris 24 h après le geste chirurgical. Cette fenêtre permet de minimiser un risque hémorragique déjà faible (21).

- **Chirurgie à risque hémorragique modéré à élevé**

Il est conseillé d'arrêter la prise d'AOD cinq jours avant l'intervention afin que la concentration résiduelle en anticoagulant soit proche de zéro. Pour les patients présentant un risque thrombo-embolique élevé, un relais par héparine durant la fenêtre thérapeutique est nécessaire. L'héparine sera interrompue 12 à 24 h avant l'intervention

et reprise en post-opératoire lorsque le risque hémorragique sera minimal. La reprise du traitement par AOD sera fonction du risque hémorragique mais également de la possibilité d'administration par voie orale. Si l'AOD ne peut être réintroduit rapidement, l'héparine sera continuée, le syndrome inflammatoire secondaire à l'intervention pouvant majorer le risque thrombotique (21).

8. Surveillance biologique

a) Avant la mise en route du traitement

- Evaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale doit être réalisée avant l'instauration d'un traitement par AOD. Elle se fait par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) par la méthode de Cockcroft et Gault:

$$ClCr = \frac{1,23 \times [140 - \text{âge(années)}] \times \text{poids (kg)} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

En effet, la méthode d'évaluation de la fonction rénale qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault (5).

Dans le cas d'une ClCr < 30mL/min (insuffisance rénale sévère), l'instauration d'une anticoagulation par dabigatran (PRADAXA®) est **contre-indiquée**.

Dans le cas d'une ClCr < 15mL/min, l'instauration d'une anticoagulation par apixaban (ELIQUIS®) ou rivaroxaban (XARELTO®) n'est pas contre-indiquée mais **déconseillée**.

- **Evaluation de la fonction hépatique**

Une évaluation de la fonction hépatique doit également être réalisée avant tout traitement par AOD. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique notable sont **contre-indiquées** avec l'instauration d'un traitement par dabigatran. Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque de saignement cliniquement significatif sont **contre-indiqués** avec l'instauration d'un traitement par apixaban et rivaroxaban. D'autre part, l'utilisation du dabigatran est **déconseillée** en cas d'élévation des transaminases à plus de deux fois les limites supérieures de la normale.

b) Après la mise en route du traitement

- **Evaluation de la fonction rénale**

La fonction rénale doit être réévaluée en cas de modification du statut rénal du patient (hypovolémie, déshydratation, autres médicaments) et plus généralement tous les 3 à 4 mois, notamment chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

- **Evaluation de la fonction hépatique**

La fonction hépatique doit, elle aussi, être réévaluée régulièrement, notamment en cas d'association à d'autres médicaments.

- **Mesure de l'anticoagulation**

L'activité anticoagulante ne nécessite aucun contrôle de routine. Cependant, certaines situations imposent une mesure de l'anticoagulation (hémorragie, chirurgie d'urgence, inobservance, intoxication, fonction rénale ou hépatique altérées...). Le développement de ces nouveaux anticoagulants a été fait en l'absence de suivi biologique. Les AOD ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostase de routine (Temps de Céphaline Activé [TCA] et le Temps de Quick exprimé sous forme d'INR) en les modifiant de façon différente selon la molécule. Ces tests ne sont donc pas recommandés pour le suivi des AOD car non spécifiques. Néanmoins, Le TCA a l'avantage d'être un test d'hémostase largement disponible et facile à exécuter. Les

différentes études réalisées ont montré que le dabigatran allongeait le TCA de façon concentration-dépendante (24 ; 25). Le TCA peut être utile comme mesure qualitative pour détecter un excès de l'activité anticoagulante du dabigatran. En effet, un TCA supérieur à 80 secondes (soit 2 à 3 fois la valeur de base) est associé à un risque plus élevé de saignements (26). Cependant, il doit être interprété avec prudence, le TCA n'étant pas approprié pour la quantification précise du dabigatran, particulièrement aux concentrations plasmatiques élevées.

Parmi les tests disponibles, le temps d'écarine et le temps de thrombine (Hémoclot®) sont les mieux corrélés aux concentrations plasmatiques du dabigatran. Le temps de thrombine (TT) est un test global d'exploration de la fibrinoformation. C'est le temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté lors de l'ajout d'une quantité connue de thrombine. On le compare alors au temps d'un plasma normal utilisé comme témoin. Il explore les facteurs I, II, V et X (12). Les laboratoires Hyphen ont mis au point le test Hemoclot® (spécifique) qui mesure la modification (en secondes) du temps de thrombine et dont l'allongement est étroitement corrélé avec la concentration plasmatique du dabigatran. L'Hémoclot® étant un test récemment développé, d'autres études seraient nécessaires pour déterminer des valeurs normales dans le cadre d'un traitement bien conduit par dabigatran. Cependant, d'un point de vue clinique, il semble qu'un temps de coagulation dépassant 65 secondes soit associé à un sur-risque hémorragique (26).

D'une manière générale, on préférera des tests quantitatifs spécifiques, plus appropriés pour décrire l'exposition à ces médicaments.

L'activité anti-IIa est également un test fiable concernant le dabigatran.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, c'est l'activité anti-Xa qui est préconisée.

Ces tests peuvent s'avérer utiles afin de dépister un surdosage mais sont trop peu sensibles pour contrôler l'observance du patient. De plus, ils ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires d'analyses médicales.

Par ailleurs, les modifications d'activité anti-Xa sont différentes d'une molécule à l'autre, rendant l'interprétation des résultats hasardeuse sans connaissance au préalable de la molécule (situation d'urgence, patient inconscient...).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse peut être une alternative fiable car elle détermine de façon directe, spécifique et plus sensible les concentrations de ces molécules. Cependant, elle ne permet pas l'exploration de la fonction hémostatique d'un patient, comme peuvent le faire les tests d'hémostase. Elle est néanmoins la méthode utilisée dans les essais cliniques pour mesurer les concentrations plasmatiques en AOD (24 ; 27).

Pour une bonne interprétation des tests, il faut tenir compte de l'heure de la dernière prise, de l'indication, car les posologies peuvent varier (courbes différentes si 1 ou 2 prises / jour), et des caractéristiques du patient (âge, poids, fonction rénale...).

En urgence (opération invasive urgente, saignement important...), on effectue une première mesure (t_1) que l'on « date » (heure de prélèvement) par rapport à la dernière prise (t_0) ou la prochaine prise (t_2) afin d'évaluer où l'on se situe dans l'intervalle de doses (T_{max} environ 2 à 4 heures après la prise orale et T_{min} juste avant une nouvelle prise). (voir **Figure n°8**)

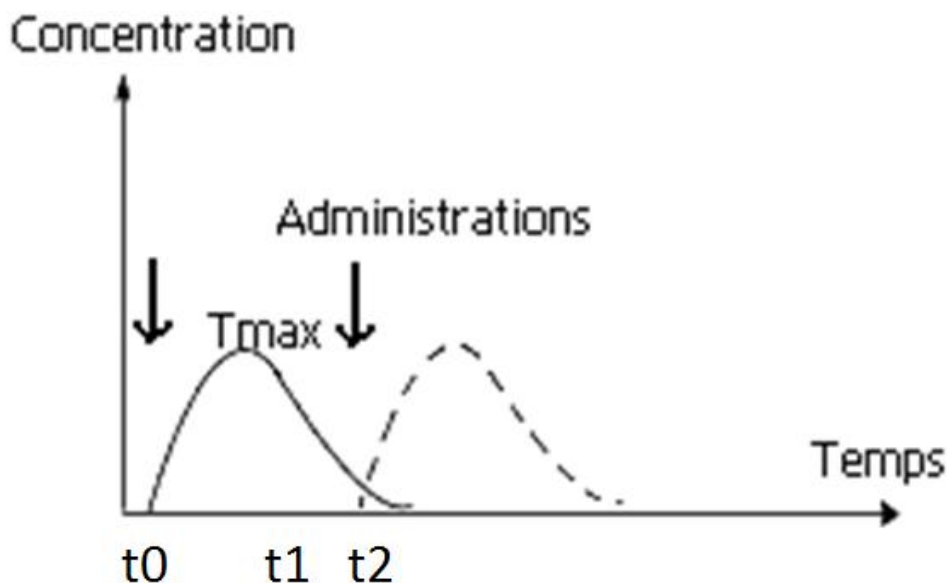


Figure 8 : schématisation de la cinétique d'un AOD

Malheureusement, ces tests spécifiques ne sont pas forcément réalisables dans toutes les structures et dans un « temps record »...

III. Suivi du patient sous AOD à l'officine

La simplification du schéma thérapeutique et l'absence de suivi biologique en routine tendent à banaliser le traitement et peuvent engendrer un manque d'observance. Cette inobservance est retrouvée dans la plupart des traitements des maladies chroniques. Les nouveaux anticoagulants oraux sont des médicaments qui sont rapidement efficaces mais également rapidement métabolisés et éliminés. De ce fait, ils **ne tolèrent aucun oubli** de la part du patient sous peine de l'exposer à la survenue d'évènements thrombotiques. Des efforts d'éducation thérapeutique doivent donc être entrepris pour sensibiliser le patient et s'assurer de sa bonne observance. En cas de traitement prolongé, une évaluation régulière, notamment lors des renouvellements d'ordonnance, devra être réalisée pour s'assurer de la bonne adhésion du patient à son traitement. La détection d'une mauvaise observance doit amener le pharmacien à entrer en contact avec le médecin généraliste et à intensifier ses mesures d'éducation thérapeutique. Il existe un test spécifique pour évaluer l'observance médicamenteuse : le questionnaire de Morisky (*Annexe 7*). Il s'agit d'une série de 8 questions relatives aux habitudes des patients avec leur traitement. En fonction des réponses données par le patient, on établit un score allant de 0 à 8. Plus le score est élevé, meilleure est l'observance.

A. Conseils liés à l'administration et à la posologie

1. PRADAXA® (dabigatran étexilate)



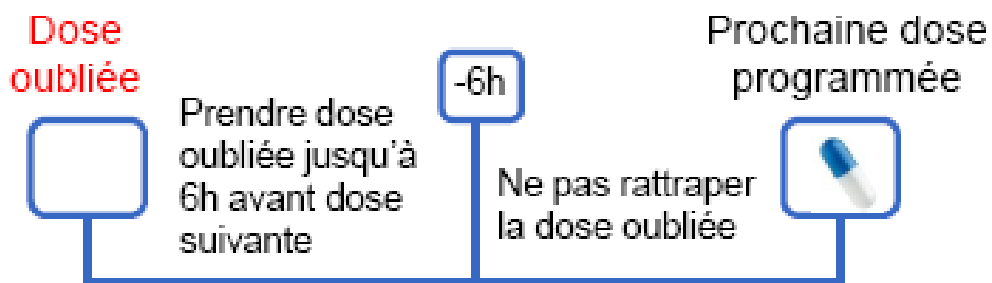
L'analyse de l'ordonnance ainsi que la discussion avec le patient nous permet rapidement de connaître l'indication. **Deux gélules en une seule prise** par jour et un traitement court de 10 à 35 jours supposent une **chirurgie pour prothèse totale de la hanche ou du genou** (150 à 220 mg / jour). A l'inverse, **deux gélules en deux prises** par jour et un traitement long indiquent que le dabigatran est prescrit en **prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez un patient atteint de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque** (220 à 300 mg / jour).

Il est important de bien informer le patient que la posologie est adaptée à sa pathologie et que les doses prescrites doivent être respectées. Il faut rappeler au patient que le dabigatran peut être pris **au cours ou en dehors des repas** et que **la gélule ne doit en aucun cas être ouverte ou mâchée**. La biodisponibilité du médicament augmenterait de 75 %. Il n'y a pas d'aliments interdits. Etant donnée sa faible demi-vie (12-14 h), il est impératif de bien prendre les gélules de PRADAXA® tous les jours et **au même moment de la journée**. L'**observance** du traitement est **primordiale**, d'autant qu'il n'y a pas de suivi biologique en routine. Afin d'éviter les oublis, la prise peut être associée à une activité quotidienne. Dans le cas d'une prise unique de 2 gélules,

la prise peut se faire quand le patient le souhaite mais tous les jours au même moment. Dans le cas de deux prises par jour, celles-ci seront réparties entre le matin et le soir.

✘ *Que faire en cas d'oubli de prise ?*

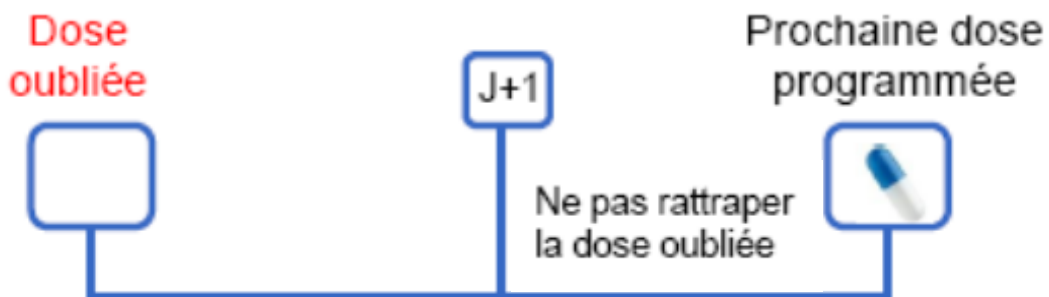
- ◆ **En cardiologie**, dans la fibrillation auriculaire non valvulaire : la posologie est d'une gélule matin et soir.



Le patient peut prendre la gélule oubliée sauf s'il reste **moins de 6 heures** avant la prochaine prise.

Si ce délai est dépassé, il devra prendre la dose suivante à l'heure prévue, **sans doubler la dose**.

- ◆ **En chirurgie**, dans la prévention des ETEV : la posologie est de deux gélules en une seule prise.



Le patient ayant oublié sa prise quotidienne de deux gélules de PRADAXA® devra prendre la prise du **lendemain** à l'heure prévue, **sans doubler la dose**. En cas de doute, ne pas hésiter à appeler son pharmacien.

Quel que soit l'oubli, expliquer au patient que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit. Un sous-dosage expose le patient à la formation d'un caillot et à la survenue d'un AVC. Il ne faut **en aucun cas arrêter ou modifier de sa propre initiative le traitement sans l'accord du médecin.**

2. ELIQUIS® (apixaban)



La durée de prescription ainsi que la posologie seront fonction de l'indication. Un traitement court, de 10 à 38 jours, indique que le patient vient de subir une **opération chirurgicale** pour prothèse totale de hanche (32 à 38 jours) ou de genou (10 à 14 jours). La posologie est alors de **2,5 mg deux fois par jour**.

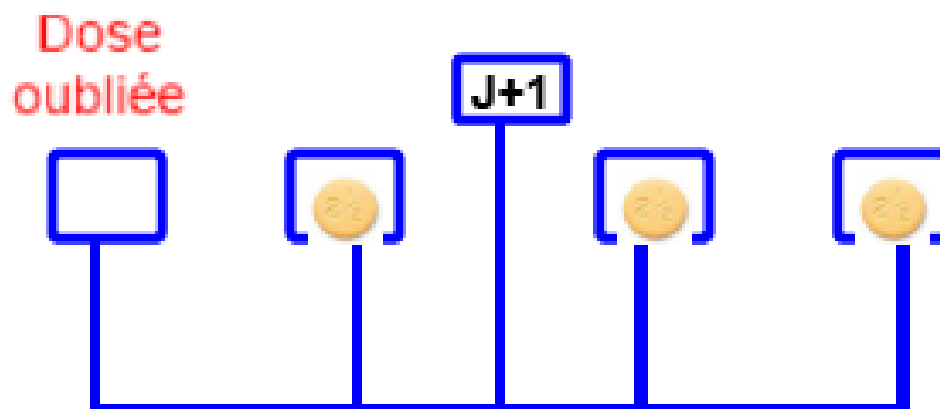
Le **traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire** débute par une posologie élevée les 7 premiers jours (**10 mg deux fois par jour**) puis une diminution à 5 mg deux fois par jour les 6 mois suivants (sauf pour les patients ayant des facteurs de risque transitoires : chirurgie, immobilisation temporaire. La durée de traitement sera cependant de 3 mois minimum). Au terme de ces 6 mois de traitement, la dose de 2,5 mg deux fois par jour pourra être instaurée, en prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE).

D'autre part, le patient atteint de **fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)** est traité par **5 mg d'apixaban deux fois par jour** en prévention des AVC et de l'embolie systémique. Néanmoins, une diminution de dose à 2,5 mg deux fois par jour est recommandée pour les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : patient ≥ 80 ans, patient ≤ 60 kg, patient en insuffisance rénale sévère ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL.

En résumé, ELIQUIS® possède de multiples indications mais un **plan de prise unique**. En effet, un même schéma posologique peut être commun à plusieurs indications bien distinctes pour un même médicament. Il est donc nécessaire de bien les maîtriser afin d'appréhender au mieux la pathologie du patient et de lui délivrer les bons conseils.

Les deux prises quotidiennes peuvent se faire **au cours ou en dehors des repas**, avec de l'eau. Comme tous les AOD, ELIQUIS® **ne tolère aucun oubli de prise**. Il faut bien informer le patient que le respect de la prescription est primordial sous peine de s'exposer à un risque d'évènements thromboemboliques veineux. Il n'y a **aucun aliment interdit**.

✘ *Que faire en cas d'oubli de prise ?*



Quelle que soit l'indication, en cas d'oubli de prise, le patient devra prendre le comprimé oublié dès qu'il constate l'oubli et continuer avec la prise suivante à l'heure habituelle, **sans doubler la dose**. En cas de doute, il ne doit pas hésiter à appeler son pharmacien.

3. XARELTO® (rivaroxaban)



Tout comme ELIQUIS®, XARELTO® possède des indications variées. Le dosage à **10 mg** est exclusivement réservé à la **prévention des ETEV chez les patients recevant une prothèse totale de hanche ou de genou**. La durée de traitement varie de 2 (genou) à 5 semaines (hanche). Une seule prise quotidienne est nécessaire, à horaire régulier.

En présence des dosages plus élevés, à 15 mg et 20 mg, les indications sont plus nombreuses.

Le **traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)** est la seule indication pour laquelle XARELTO® est administré en **deux prises quotidiennes de 15 mg** (30 mg/jour). Cette « phase d'attaque » dure 21 jours et elle est poursuivie par une « phase d'entretien » avec une seule prise quotidienne de 20 mg en prévention des récives. La posologie peut être réduite à 15 mg par jour si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récive d'ETEVE.

En prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de **FA non valvulaire**, la dose quotidienne de XARELTO® est de **20 mg/jour** en une seule prise. Les patients en insuffisance rénale modérée à sévère se verront prescrire une dose réduite à 15 mg/jour.

Les comprimés à **10 mg** peuvent être pris **au cours ou en dehors des repas**.

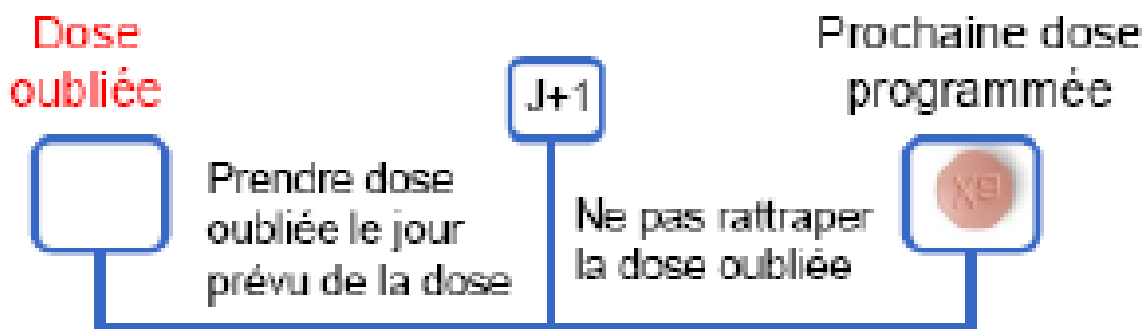
Les comprimés à **15 et 20 mg** doivent impérativement être pris **au cours des repas**. En effet, à des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution et sa

biodisponibilité en est affectée. Pris avec des aliments, l'absorption du rivaroxaban est presque totale.

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avalier les comprimés de XARELTO®, le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote. Les comprimés à **15 et 20 mg** doivent **toujours être pris avec de la nourriture**.

Tout comme ELIQUIS®, les indications sont nombreuses et variées et leur connaissance est indispensable. **L'observance** est une composante essentielle de la réussite du traitement et chaque oubli de dose affecte l'efficacité du produit.

✘ *Que faire en cas d'oubli de prise ?*



En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre le comprimé oublié dès qu'il constate l'oubli et continuer son traitement normalement dès le lendemain. La dose ne doit jamais être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

En cas d'oubli d'une dose pendant la phase de traitement à deux prises de 15 mg par jour (« phase d'attaque » pour le traitement des TVP ou EP), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise quotidienne de 30 mg. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément 2 comprimés à 15 mg. Le traitement est ensuite poursuivi au rythme habituel (2 x 15 mg/jour).

En cas de doute, ne pas hésiter à contacter son pharmacien.

B. Risque hémorragique et conduite à tenir

Le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban sont des anticoagulants ; le principal risque de ces traitements est le risque de **saignements**. Il est lié à l'action même du médicament anticoagulant. Il faut donc être vigilant. Une simple blessure ou une coupure peut saigner abondamment. Un simple choc peut entraîner une ecchymose. Etant donné l'absence de suivi biologique en routine, il faut apprendre au patient à détecter les signes pouvant évoquer un saignement, notamment interne (digestif, intra-articulaire...) tout en le rassurant. Il s'agit de trouver le bon compromis entre une information complète et accessible et une bonne adhésion au traitement. L'information délivrée ne doit pas entraîner une méfiance du patient vis-à-vis de son traitement sous peine d'une mauvaise adhésion à ce dernier. En cas de suspicion d'une hémorragie, le patient devra informer son médecin des signes cliniques détectés.

Rappelons que tout effet indésirable grave ou non attendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) pour assurer un suivi continu du médicament après sa mise sur le marché.

✘ *Quels sont les signes d'alerte ?*

Le patient sous AOD peut être confronté à des saignements bénins comme une petite coupure et des saignements cliniquement moins évocateurs mais beaucoup plus préjudiciables. Il doit savoir les repérer rapidement et les signaler à son médecin.

Les signes visibles sont :

- la couleur des urines et des selles (présence de sang dans les urines, selles noires ou contenant du sang rouge),
- un saignement des gencives,
- un saignement de nez,
- un œil rouge évoquant une hémorragie conjonctivale,
- l'apparition d'ecchymoses sur le corps (bleus),
- des règles anormalement abondantes,

- des vomissements ou crachats sanglants.

Les signes d'un saignement interne sont :

- une fatigue inhabituelle,
- une ventilation rapide,
- une sensation de froid et de soif,
- une pâleur inexpliquée avec décoloration des muqueuses,
- un mal de tête qui ne passe pas,
- un malaise.

✘ *Quelle est la conduite à tenir en urgence en cas de saignement important ?*

En cas d'hémorragie importante, **appeler le 15** (SAMU) et indiquer le nom du traitement anticoagulant, l'heure de la dernière prise et la dose journalière.

Quelques conseils pratiques peuvent être appliqués :

- effectuer une compression sur la zone lésée pour limiter le saignement,
- surélever si possible le membre atteint pour limiter l'afflux sanguin,
- ne pas boire,
- asseoir ou allonger le patient en attendant l'arrivée des secours.

✘ *Que faut-il faire pour éviter les saignements ?*

Il est recommandé de ne pas pratiquer de sports violents où le patient pourrait se blesser et saigner (rugby, football, sports de combat...) et d'être très vigilant lors de travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute (bricolage, jardinage, cuisine...).

✘ *Conseils à suivre*

Quelques règles basiques et faciles à mettre en œuvre peuvent s'avérer très utiles pour le suivi et la prise en charge du patient.

- Informer systématiquement tous les professionnels de santé de son traitement anticoagulant.
- Parler de son traitement à son entourage pour qu'il puisse adopter la bonne attitude en cas de saignement.
- Toujours porter la **carte** signalant son **traitement anticoagulant** ainsi que sa carte de groupe sanguin. Ces deux cartes permettront une prise en charge optimale en cas d'accident.
- Penser à emporter son ordonnance et son traitement en quantité suffisante lors d'un déplacement.

Actuellement, l'European Heart Rythm Association (EHRA) et le Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA) ont publié respectivement une carte et un carnet patient sur les AOD (*Annexe 8 et 9 ; (28)*).

Depuis décembre 2014, le laboratoire Boehringer Ingelheim a commencé à insérer une carte de surveillance (*Annexe 10*) du patient dans les différents conditionnements de PRADAXA®. Cette carte a « *pour objectif de donner des informations importantes au patient traité par PRADAXA® et de permettre aux professionnels de santé concernés d'être informés de la prise de ce traitement par leur patient* ». **C'est au pharmacien de rappeler l'existence et l'importance de cette carte lors de la dispensation du médicament.**

Les cartes patient des AOD sont données par les médecins prescripteurs ou les pharmaciens. Cependant, leur distribution n'est pas toujours systématique et moins répandue que le carnet de suivi AVK. Aucun document n'est, à ce jour, disponible auprès du comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie (Cespharm).

Les autres laboratoires ont suivi le pas (conformément au plan de minimisation des risques) et ont, à leur tour, glissé une carte patient dans les conditionnements de XARELTO®(fin 2014-début 2015 pour les dosages à 15 et 20 mg) et ELIQUIS® (avril 2015) (*Annexes 11 et 12*).

C. Automédication et interactions médicamenteuses

Il faut bien expliquer au patient que de nombreux médicaments peuvent modifier l'action de son médicament anticoagulant et entraîner ainsi un risque de saignement ou à l'inverse un risque de thrombose. Avant toute prise d'un autre médicament, le patient devra interroger son pharmacien ou son médecin. L'accent sera mis sur les AINS (aspirine, ibuprofène...) qui sont des molécules courantes, disponibles en automédication et qui ont tendance à être banalisées par la majorité des patients.

On évoquera également le millepertuis qui peut être pris en automédication par le patient et qui, de par son effet inducteur enzymatique, peut provoquer une diminution de l'aire sous la courbe du médicament (risque d'ETE). En effet, il est fréquent d'entendre qu'une connaissance du patient (ami, guérisseur, naturopathe...) lui a conseillé le millepertuis, traitement naturel et sans danger d'un léger état dépressif.

Il faut rappeler au patient de mentionner son traitement anticoagulant lors de la consultation d'un nouveau médecin.

En revanche, en l'absence de trouble hépatique, le paracétamol est autorisé.

D. Outils

Lors de la première délivrance d'un traitement par AOD, une quantité importante d'informations est délivrée au patient, par le médecin prescripteur puis par le pharmacien. Il est impossible de tout assimiler, d'autant plus qu'il s'agit fréquemment de personnes âgées. C'est pourquoi, il nous a paru judicieux de mettre au point des fiches patients pour chaque AOD contenant une information claire et accessible. La fiche qui est remise au patient lui permet d'avoir à nouveau les informations qui lui ont été données et de les intégrer calmement une fois rentré à son domicile. Le but est que le patient puisse adopter un bon comportement vis-à-vis de son traitement par AOD et ainsi contribuer au succès de ce dernier et à la prévention d'effets indésirables (*Annexes 13, 14 et 15*).

E. Evaluation des connaissances des patients sur leur traitement anti coagulant

Il nous a paru intéressant d'évaluer le niveau de connaissance des patients sur leur traitement par AOD et d'analyser les différents comportements. Pour ce faire, un questionnaire a été élaboré. 12 questions abordent les points essentiels à une bonne observance ; ils permettent de voir si le patient connaît bien le nom de son médicament, son indication, son mode de prise, l'attitude à adopter en cas d'oubli, les risques d'un sur- et d'un sous-dosage, la conduite à tenir en cas d'accident... Les résultats obtenus nous permettront d'aborder la délivrance de traitements AOD de la meilleure des façons. Les questionnaires ont été soumis à **13 patients** différents : 4 patients traités par PRADAXA®, 8 par XARELTO® et 1 par ELIQUIS®.

L'âge moyen est de **70,2 ans** avec 3 femmes (23 %) et 10 hommes (77 %).

9 patients sont traités pour une fibrillation auriculaire, 3 pour une chirurgie (prothèse totale de hanche ou genou) et 1 en prévention de récurrence de thrombose veineuse profonde.

Résultats :

Questionnaire patient

1. Gérez-vous votre traitement seul(e) ? Si non, qui s'en charge ?

100 % des patients gèrent leur traitement seuls.

2. Connaissez-vous le nom de votre médicament anticoagulant ?

NON : 23 % des patients ne le connaissent pas (3 patients âgés de 85, 85 et 55 ans)

2 patients le confondent avec un autre médicament (CORGARD®, XALATAN®) et le 3^{ème} ne s'en souvient pas.

3. Quand votre traitement anticoagulant a-t-il été instauré ?

Les traitements ont été instaurés il y a un peu plus d'un an en moyenne (12,7 mois) pour 8 patients. L'historique n'était pas disponible pour les 5 autres.

4. Savez-vous à quoi il sert et la raison pour laquelle il vous a été prescrit ?

7 patients OUI (53,8 %) / 1 patient non interprétable / 5 patients NON (38,5 %)

5. Connaissez-vous les modalités de prise de votre traitement (heure de prise, à jeun ou pas...) ? Si oui, pouvez-vous me les citer ?

Réponse complète : 5 (1 : ELIQUIS® / 3 : PRADAXA® / 1 : XARELTO®)

Réponse incomplète : 3 (XARELTO®)

Réponse fausse : 5 (4 : XARELTO® / 1 : PRADAXA®)

6. Avez-vous déjà oublié de prendre votre anticoagulant ? Que faites-vous dans ce cas ?

6 patients ne l'ont jamais oublié et ne connaissent pas la marche à suivre.

6 patients ont déjà oublié une prise de leur traitement AOD. Ils repoussent tous à la prochaine prise.

1 seul patient a déjà oublié une prise et savait quelle attitude adopter.

Au total, 53,8 % des patients ont déjà oublié une prise et 46,15 % ont une attitude inappropriée. 92,3 % des patients ne connaissent pas la marche à suivre en cas d'oubli.

7. Que risquez-vous en cas de sous-dosage ? Et en cas de surdosage ?

Réponse complète (sous- et surdosage) : 4 (30,8 %)

Réponse incomplète : 2 (15,4 %)

Ne savent pas : 7 (53,8 %)

8. Quelle attitude adopter en cas de saignement ? Qui appeler ?

Le médecin généraliste : 7 (53,8 %)

Le médecin prescripteur : 2 (15,4 %)

Urgences, SAMU, pompiers : 3 (23,1 %)

Ne savent pas : 1 (7,7 %)

9. Avez-vous déjà eu un effet indésirable dû à votre traitement anticoagulant ? L'avez-vous signalé à votre médecin ou à votre pharmacien ?

Effets indésirables : 4 patients (30,8 %) (épistaxis, gingivorragie, hématome important)

Signalés : 2 patients l'ont signalé au médecin, 1 au dentiste, 1 au chirurgien (100 % des patients ayant eu un effet indésirable notable l'ont signalé)

NON : 9 (69,2 %)

10. Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans avis médical ? Si oui, lesquels ?

OUI : 5 (38,5 %) dont paracétamol, lactulose, diclofenac gel, LYSOPAINE®.

NON : 8 (61,5 %)

11. Pensez-vous à prévenir les professionnels de santé avant un acte pouvant occasionner un saignement (dentiste, infirmière...) ?

OUI : 9 (69,2 %)

NON : 4 (30,8 %)

12. Portez-vous une carte signalant votre traitement par anticoagulant ? Connaissez-vous son intérêt ?

OUI : 2 (15,4 %)

NON : 11 (84,6 %)

Au terme de ce questionnaire, certains résultats doivent nous interpeller.

- Près de la moitié (46,15 %) des patients ne connaissent pas l'indication de leur traitement anticoagulant.
- Plus de la moitié (61,5 %) des patients ne connaissent pas les modalités de prise de leur traitement.
- La quasi-totalité des patients (92,3 %) ne connaît pas la marche à suivre en cas d'oubli.
- Les 2/3 (69,2 %) des patients ne connaissent pas les risques de sous- et surdosage.
- Plus d'1/3 (38,5 %) des patients prend des médicaments sans avis médical.
- 85 % des patients ne portent pas de carte signalant leur traitement par AOD.

L'échantillon de patients ayant accepté de participer à ce questionnaire est assez faible. Néanmoins, les résultats obtenus nous donnent de bonnes indications sur l'état des connaissances des patients. De plus, la majorité des patients de l'échantillon suit un traitement anticoagulant par AOD depuis plusieurs mois en majorité (12,7 mois de moyenne). Cette méconnaissance ne peut pas être justifiée par le fait que le patient débute juste un nouveau traitement. L'absence de suivi biologique en routine et la simplicité du schéma posologique tendent à banaliser ces traitements, contrairement aux traitements par AVK.

Le pharmacien a donc un rôle primordial à jouer lors de la dispensation d'un AOD. Il ne peut se contenter d'un acte de dispensation banal et il doit jouer pleinement son rôle de professionnel de santé et du médicament.

F. Entretien pharmaceutique

Lors de la délivrance d'un AOD, un dialogue entre le pharmacien et le patient doit s'instaurer. Certaines notions doivent être parfaitement assimilées par le patient afin qu'il prenne son traitement de la meilleure des façons et qu'il sache comment réagir dans certaines situations.

Les résultats du questionnaire précédent le démontrent. Il y a un vrai travail à effectuer. Les médecins prescripteurs ne donnent pas forcément toutes les informations aux patients et les patients ne pensent pas toujours à poser des questions pendant la consultation. Le traitement par AOD, qui peut paraître simple, ne s'appréhende pas comme n'importe quel traitement : **le patient doit être « formé ».**

C'est donc un véritable entretien pharmaceutique qui doit être mené par le pharmacien, comme cela se fait déjà avec les AVK. Certes, ces entretiens ne sont pour l'instant pas rémunérés mais ils sont tout autant nécessaires au vu du risque hémorragique qui est comparable. Dans de nombreux hôpitaux, des formations ont déjà lieu auprès du personnel soignant et notamment des CHU où les internes en pharmacie peuvent réaliser ces entretiens avec les patients. L'hôpital militaire Percy, en région parisienne, a imaginé un programme d'entretien pharmaceutique des patients sous AOD (« PHARM-ACO »). Ce programme a été

présenté à 50 officines locales. Dix ont été séduites et ont suivi une formation de deux heures à l'hôpital. Depuis, elles font passer régulièrement ces entretiens en une vingtaine de minutes. Le retour des officinaux est très positif, bien qu'aucune rémunération ne soit prévue par l'assurance maladie (29).

D'autre part, il serait intéressant de réévaluer les connaissances des patients après le 1^{er} questionnaire. En effet, quelques semaines après avoir passé un entretien avec le pharmacien et avoir reçu les outils récapitulant les informations essentielles (fiches patients), une réévaluation permettrait de suivre l'efficacité de cet échange sur leurs connaissances.

Conclusion - Discussion

Les AOD ont été présentés par les laboratoires fabricants comme s'approchant de l'anticoagulant idéal pour deux raisons : une posologie standardisée par voie orale et une absence de suivi biologique. Cependant, le rapport bénéfice/risque positif des AOD (et de toutes les classes d'anticoagulants) est conditionné par leur bon usage. En effet, prescrire un AOD, c'est respecter l'AMM, c'est systématiquement réaliser un bilan biologique initial et c'est évaluer le risque hémorragique de chaque patient selon son âge, ses facteurs de co-morbidité, les co-médications et ses antécédents.

Les études qui ont été réalisées n'ont pas mis en évidence de sur-risque hémorragique par rapport aux AVK, ni d'aggravation du risque d'accident vasculaire cérébral ou ischémique, d'embolie systémique ou d'infarctus du myocarde. L'ANSM et la CNAMTS ont publié, en avril 2015, les résultats d'une étude menée sur les risques hémorragiques et thrombotiques artériels lors du changement de traitement d'un antivitamine K (AVK) par un anticoagulant oral direct (les AOD en question étant le dabigatran et le rivaroxaban). Les résultats montrent que, sur une courte période, il n'y a pas d'augmentation du risque de survenue d'événement hémorragique sévère ni d'AVC ischémique, d'embolie systémique ou d'infarctus du myocarde chez les personnes qui remplacent leur traitement AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. En l'état, ces données sont rassurantes mais elles nécessiteront confirmation dans le temps. C'est pourquoi, il est essentiel de continuer à déclarer tout événement indésirable grave ou non-attendu auprès des différents CRPV.

D'autre part, l'extension récente des indications de l'apixaban (avec une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) IV dans la FA contre V pour le dabigatran et le rivaroxaban), l'approbation par la FDA d'un troisième anti-Xa aux Etats-Unis (edoxaban, Savaysa®) et le développement du betrixaban ainsi que le vieillissement de la population peuvent laisser penser que les prescriptions d'AOD vont augmenter dans le temps. L'obtention rapide d'antidotes et l'élaboration de protocoles codifiés pour la prise en charge des événements hémorragiques vont-ils libérer les prescripteurs et permettre une diffusion plus large des AOD ?

Par ailleurs, il faut insister sur l'importance de l'accompagnement des patients dans leur traitement (carnets, fiches patients...). Nous l'avons vu, les patients débutant un traitement par AOD doivent maîtriser un certain nombre d'informations utiles au bon usage de leur médicament. Comme pour les AVK, les entretiens AOD pourront se généraliser à l'avenir. A l'image des règles de prescriptions énoncées précédemment, le bon usage est conditionné par certaines règles de délivrance.

Références bibliographiques

- (1). <http://www.ameli-sante.fr/accident-vasculaire-cerebral-avc/definition-avc.html>
- (2). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1505260/fr/accident-vasculaire-cerebral-avc-parcours-de-soins
- (3). <http://www.besancon-cardio.org/cours/30-fibrillation-atriale.php>
- (4). <http://www.ameli-sante.fr/fibrillation-auriculaire/fibrillation-auriculaire-definition-et-facteurs-favorisants.html>
- (5). www.anism.sante.fr et *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014*
- (6). <http://www.em-consulte.com/article/284038/epidemiology-of-atrial-fibrillation-in-france-extr>
- (7). <http://www.ameli-sante.fr/embolie-pulmonaire/comment-reconnaitre-une-embolie-pulmonaire.html>
- (8). <http://www.besancon-cardio.org/cours/27-embollie.php>
- (9). www.pharmacorama.com
- (10). Guide des antidotes d'urgence - OMEDIT Centre – version 2009
- (11). Pharma mémo – Hématologie. Fabien Calcagno et Jérémie Lefevre. Editions Vernazobres – Grego. (pages 133 et 134).
- (12). www.aem-sang.fr – Dr Isabelle Martin-Toutain ; service d'hématologie biologique – GH Pitié Salpêtrière - Paris
- (13). La lettre du pharmacologue, vol 26, n°3, juillet-août-septembre 2012
- (14). Revue Prescrire 2011 ; 31 (388 suppl. interactions médicamenteuses) : 400
- (15). Avis de la commission de transparence de l'HAS du 14 mars 2012

(16). Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacoinet* 2010 ; 49: 259-68. (Nouveaux anticoagulants et insuffisance rénale dans la fibrillation atriale S. Laporte, J.C. Lega – *La Lettre du Pharmacologue* - vol 26 – n°4 – octobre-novembre-décembre 2012).

(17). www.ema.europa.eu (Résumé des caractéristiques du produit)

(18). Hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants V. Derlon a, G. Corbonnois a, M. Martin b, M. Toussaint-Hacquard b, G. Audibert / société française d’anesthésie et de réanimation (SFAR) octobre 2014.

(19). Lauer A, Cianchetti FA, Van Cott EM, Schlunk F, Schulz E, Pfeilschifter W, et al. Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *Circulation* 2011;124:1654–62. (Hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants V. Derlon a, G. Corbonnois a, M. Martin b, M. Toussaint-Hacquard b, G. Audibert / société française d’anesthésie et de réanimation (SFAR) octobre 2014).

(20). Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. M.M.Samama, J. Conard, A. Lillo-Le Louët / *Journal des maladies vasculaires* (2013) 38, 259-270.

(21). Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d’hémostase ; Sophie Yavordios / *Revue francophone des laboratoires* – Juin 2014 – numéro 463)

(22). Données fournies par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges d’après les bases de données disponibles.

(23). Jacques Buxeraud, Sébastien Faure ; supplément formation au numéro 541 d'Actualités Pharmaceutiques 4^e trimestre 2014

(24). Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. Am J Hematol 2012 ;87(S1):S119–26.
(hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants V. Derlon a, G. Corbonnois a, M. Martin b, M. Toussaint-Hacquard b, G. Audibert / société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) octobre 2014).

(25). Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate –a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010 ;103(6):1116-27.)

(26). Huisman MV, Lip GYH, Diener H-C, et al. Dabigatran etexilate for strok prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Thromb Haemost 2012 ;107(5):838-47.

(27). Xavier Delavenne ; Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. La presse médicale. Tome 42 ; n°9 ; septembre 2013.

(28). www.gita-thrombose.org

(29). Le moniteur des pharmacies – N°2985 – Cahier 1 - 25 mai 2013.

Annexes

Annexe 1 : Etude EMIR

ETUDE EMIR (EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS : INCIDENCE ET RISQUE) SUR LES HOSPITALISATIONS LIEES A UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

1 – Introduction et objectifs

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux a présenté l'étude EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque), sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Cette étude, financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), a pour objectif principal d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable.

Les objectifs secondaires sont :

- d'estimer la proportion d'effets indésirables évitables,
- de comparer les résultats à ceux obtenus lors de l'étude d'incidence de 1998, qui avait montré que 3,19% des hospitalisations en service de spécialités médicales des hôpitaux publics étaient dues à des effets indésirables des médicaments.

2 - Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique, menée pendant 14 jours consécutifs, sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort à partir de l'ensemble des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et des Centres Hospitaliers (CH) de France métropolitaine. Elle a été réalisée par le réseau des 31 CRPV.

Les malades ont été suivis jusqu'à ce qu'un diagnostic soit retenu. Le diagnostic d'effet indésirable a été discuté entre les médecins cliniciens et l'équipe du CRPV. Tous les cas d'effets indésirables ont été revus de façon centralisée par un comité d'évaluation, comprenant des pharmacologues cliniciens, des internistes et un médecin généraliste. Les effets indésirables ont été codés avec la classification MedDRA et les médicaments avec la classification ATC. Le taux d'incidence a été calculé en prenant en compte l'effet de sondage. Les données ont été extrapolées à la France, en prenant pour référence le nombre d'hospitalisations dans les services de spécialités médicales des hôpitaux publics en 2005 en France métropolitaine.

3 - Résultats

63 établissements hospitaliers ont participé à l'étude. Sur 2790 malades hospitalisés dans les services tirés au sort, 2692 (96,48%) ont été inclus dans l'étude.

Les services de médecine ont représenté 26,1% des malades inclus, devant les services de pédiatrie (18,6%), de cardiologie (12,9%), de pneumologie (10,1%) et de neurologie (9,0%).

Les hommes représentent 51,4% de l'échantillon, les femmes 48,6%. L'âge moyen est de 52,3 ans, l'âge médian de 60 ans. Les extrêmes vont de 0 à 103 ans.

Le nombre de cas d'effets indésirables retenus est de 97 ; 53% sont survenus chez des femmes. L'âge moyen était de 62 ans (âge médian : 69 ans ; extrêmes : 4 mois-96 ans). L'âge moyen des malades hospitalisés pour effet indésirable est significativement plus élevé que celui des malades hospitalisés pour un autre motif ($p < 0,001$).

Dans 70,1% des cas, il s'agit d'un effet indésirable *stricto sensu*. Dans 29,9% des cas, il s'agit d'un effet dû à une interaction.

Les affections vasculaires, essentiellement représentées par des hémorragies, représentent 20,6% des hospitalisations pour effet indésirable, les affections du système nerveux représentent 11,3%, les affections gastro-intestinales et les troubles généraux et anomalies au site d'administration respectivement 9,3%. Par ailleurs, il est à noter que les cas de chute représentent une fréquence non négligeable des cas d'effets indésirables (8,2%). Dans 93 cas (95,8%), l'effet indésirable a régressé.

Au total, 167 médicaments étaient en cause dans la survenue d'un effet indésirable, soit en moyenne 1,72 médicaments par dossier (médiane : 1 ; extrêmes : 1-4). Les médicaments du système nerveux sont le plus souvent en cause (26,3%), suivis des médicaments cardio-vasculaires (21,6%), des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%), des médicaments du sang et organes hématopoïétiques (12,6%). Si l'on descend un peu plus dans la classification ATC (ATC niveau 3), les classes pharmacologiques le plus

souvent en cause étaient les médicaments antithrombotiques et les médicaments antinéoplasiques (12,6% des médicaments respectivement), suivis des diurétiques et des analgésiques (9% respectivement). Parmi les 167 médicaments considérés comme suspects, l'imputabilité a été estimée douteuse pour 63 médicaments (37,7%), plausible pour 79 médicaments (47,3%) et vraisemblable pour 25 médicaments (15%).

Dans 31 cas (32%), l'effet indésirable a été jugé évitable, dans 16 cas (16,5%) potentiellement évitable, dans 34 cas (35,1%) inévaluable et dans 16 cas (16,5%) inévitable. Dans un cas, l'effet indésirable était non décrit (l'évitabilité ne peut alors être évaluée).

3,60% des hospitalisations sont dues à des effets indésirables de médicaments [IC 95% : 2,77-4,43]. Le taux d'incidence augmente avec l'âge ($p < 0,001$). Il est de :

- 1,35% [IC 95% : 0,54% – 2,78%] chez les moins de 16 ans,
- 3,29% [IC 95% : 2,40% – 4,48%] chez les 16-64 ans,
- 4,91% [IC 95% : 3,78% – 6,03%] chez les 65 ans et plus.

Le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France est estimé à 143 915 [IC 95% : 112 063 – 175 766]. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux peut être estimé à 1 480 885 [IC 95% : 1 153 128 – 1 808 632].

4 - Discussions et conclusion

Ces résultats sont très proches de ceux de la précédente étude menée en 1998. Il est nécessaire de mener des actions pour prévenir les effets indésirables, notamment :

- en poursuivant le plan d'amélioration du bon usage des AVK (il est à noter qu'une nouvelle campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK aura lieu au dernier trimestre 2008, avec une actualisation des outils déjà en place et la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé concernés) ;
- en menant une étude sur les chutes dues aux médicaments chez les personnes âgées ;
- en renforçant le bon usage des diurétiques ;
- en éduquant la population à l'automédication ;
- en mettant en place une réflexion sur les stratégies de prise en charge des malades traités par anticancéreux et de détection des malades les plus à risque de présenter des effets indésirables graves ;
- en menant une nouvelle étude d'incidence régulièrement, tous les 5 ans, afin de suivre les évolutions éventuelles des effets indésirables des médicaments ;
- en renforçant l'enseignement de la pharmacovigilance, du bon usage du médicament (et de la pharmacologie en général) dans les facultés de médecine, de pharmacie, dans les écoles d'infirmiers et de kinésithérapeutes ;
- en promouvant une formation médicale continue indépendante.

Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs

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

I AVC : Accident vasculaire cérébral ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; SCA : syndrome coronarien aigué ; AAS : acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

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

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

Annexe 3 : Evaluation de la fonction rénale

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas d'insuffisance rénale*	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

MRC: maladie rénale chronique; DFG: débit de filtration glomérulaire.
* Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

Annexe 4 : Evaluation de la fonction hépatique : score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (μmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Tableau 3 : incidence des événements hémorragiques observés au cours des essais cliniques (RE-LY, ROCKET AF, REMODEL...), classés par indication

Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs. warfarine)			
	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Dose recommandée	150 mg/12h	20 mg/24h	5 mg/12h
Dose réduite	110 mg/12h	15 mg/24h	2,5 mg/12h
Tous événements hémorragiques confondus	RE-LY 110 mg : 14,7 % vs. 18,24 % 150 mg : 16,53 % vs. 18,24 %	ROCKET AF 35,5 % vs. 33,8 %	ARISTOTLE 25,2 % vs. 32,7 %
Hémorragies majeures	RE-LY 150 mg : 3,32 % vs. 3,57 % 110 mg : 2,87 % vs. 3,57 %	ROCKET AF 5,43 % vs. 5,36 %	ARISTOTLE 3,60 % vs. 5,10 %
Hémorragies fatales	RE-LY 150 mg : 5,9 % vs. 8,3 % 110 mg : 6,1 % vs. 8,3 %	ROCKET AF 0,36 % vs. 0,75 %	ARISTOTLE 0,11 % vs. 0,41 %
Mortalité toutes causes	RE-LY 110 mg : 3,75 % vs. 4,13 % 150 mg : 3,64 % vs. 4,13 %	ROCKET AF 1,87/100 patients-année vs. 2,21/100 patients-année	ARISTOTLE 3,52 %/an vs. 3,94 %/an
TTR* médian	67 %	58 %	66 %
CHADS2 moyen	2,1	3,47	2,1
Prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou (AOD vs. enoxaparine)			
	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Dose recommandée	220 mg/24h	10 mg/24h	2,5 mg/12h
Dose réduite	150 mg/24h		
Tous événements hémorragiques confondus	REMODEL (PTG) 220 mg/j : 17,1 % vs. 19,7 % 150 mg/j : 18,5 % vs. 19,7 %	RECORD 1 et 2 (incidences poolées) : 1,8 % vs. 1,47 %	ADVANCE 3 (PTH) 11,7 % vs. 12,6 %
	RENOVATE (PTH) 220 mg : 12,3 % vs. 11,4 % 150 mg : 12,2 % vs. 11,4 %		ADVANCE 2 (PTG) 6,9 % vs. 8,4 %
	REMOBILIZE 220 mg/j : 2 % vs. 2,6 % 150 mg : 1,1 % vs. 2,6 %		
Hémorragies majeures	220 mg		
	RE-NOVATE (PTH) 2,0 % vs. 1,6 %	RECORD 1 (PTH) 0,3 % vs. 0,1 %	ADVANCE 3 (PTH) 0,8 % vs. 0,7 %
	RE-MODEL (PTG) 1,5 % vs. 1,3 %	RECORD 3 (PTG) 0,6 % vs. 0,5 %	ADVANCE 2 (PTG) 0,6 % vs. 0,9 %
	150 mg		
	RE-NOVATE : 1,3 % vs. 1,6 % RE-MODEL : 1,3 % vs. 1,3 %		
Traitement des TUP/EP et la prévention de leur récurrence (AOD vs. enoxaparine/warfarine)			
Dose recommandée		XARELTO 15 mg/12h puis 20 mg/24h	
Tous événements hémorragiques confondus		Incidences poolées EINSTEIN DVT et PE 28,3 % vs. 28,0 %	
Hémorragies majeures		EINSTEIN DVT 0,8 % vs. 1,2 %	
		EINSTEIN EP 1,1 % vs. 2,2 %	
		EINSTEIN extension 0,7 % vs. 0	
Mortalité toutes causes		EINSTEIN DVT 2,4 % vs. 3,0 %	
		EINSTEIN PE 2,6 % vs. 2,1 %	

* TTR (Time in Therapeutic Range) : temps passé dans la fenêtre cible de l'INR

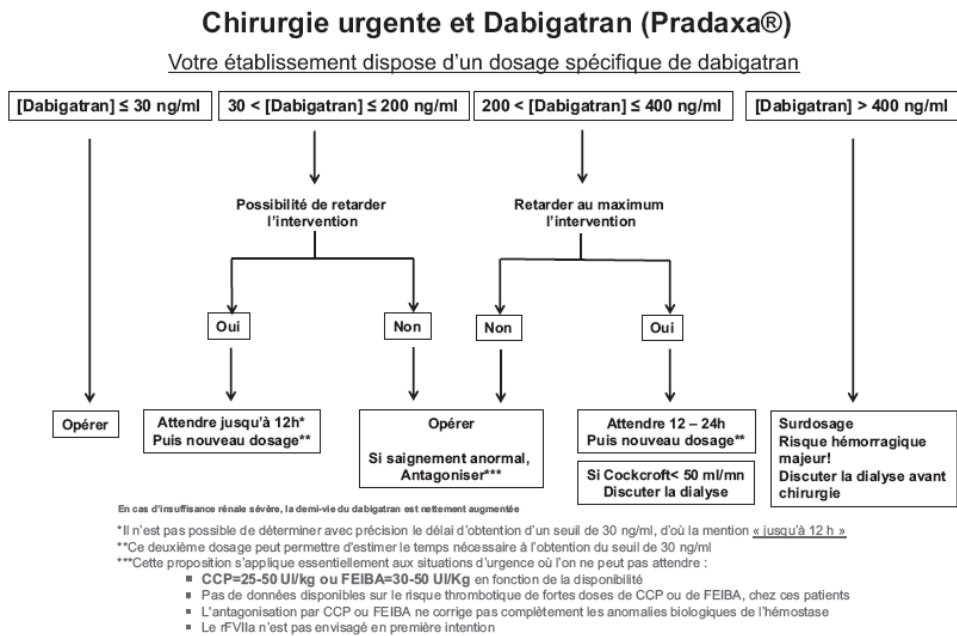


Fig. 1. Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

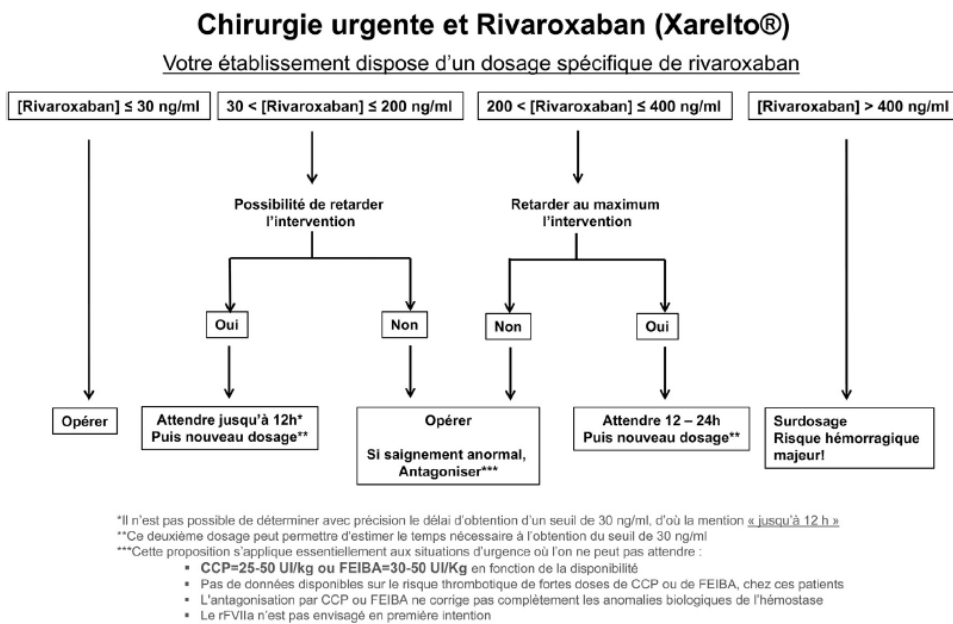
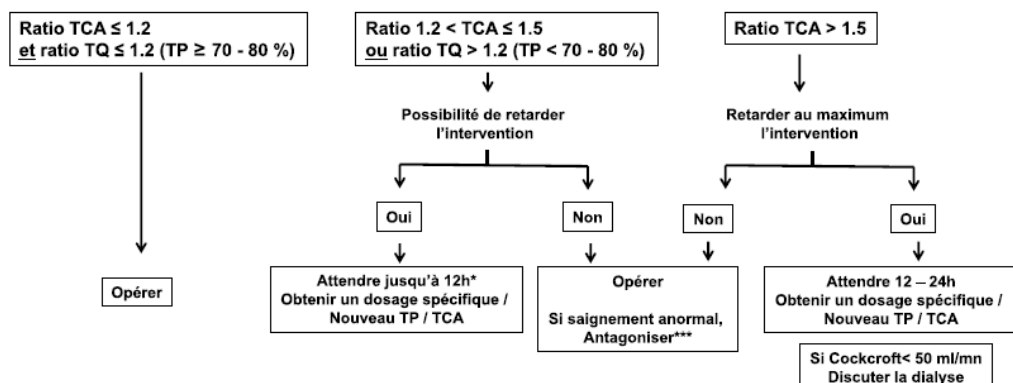


Fig. 2. Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

Chirurgie urgente et Dabigatran (Pradaxa®)

Votre établissement ne dispose pas de dosage spécifique de dabigatran

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques



Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP

* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70-80 %), d'où la mention « jusqu'à 12 h »

** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients

L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase

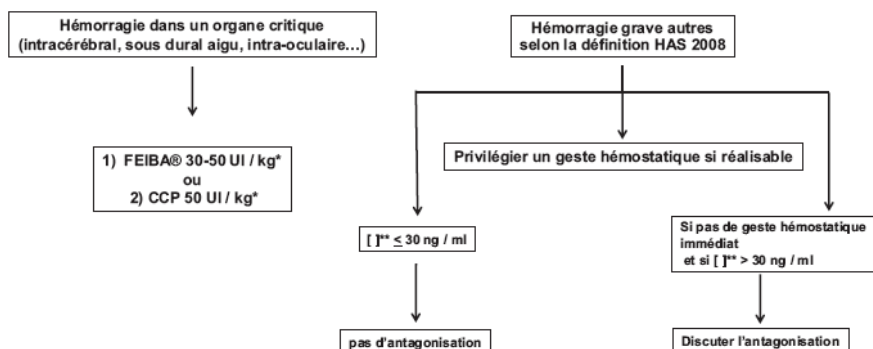
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT), si disponible, qui s'il est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.

Fig. 3. Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination TP/TCA.

Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients

** [] signifie concentration

*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg

Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Fig. 4. Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination TP/TCA.

Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement ne dispose pas d'un dosage spécifique
de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique

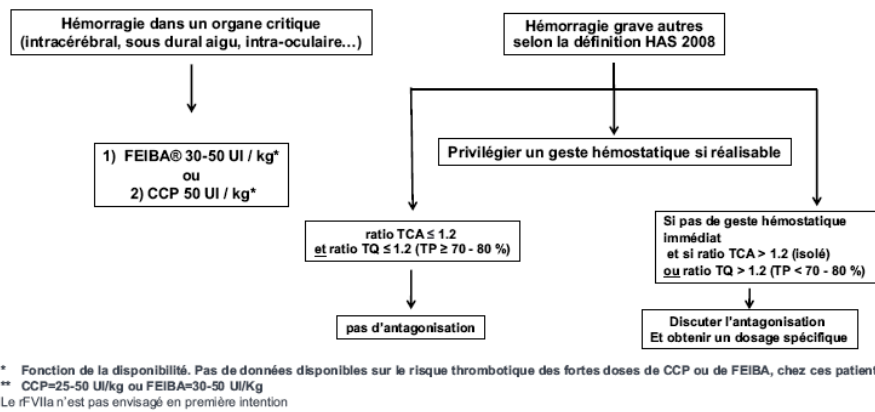


Fig. 6. Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination de la concentration de médicament.

Annexe 7 : Questionnaire de Morisky

Questionnaire de Morisky à 8 questions¹²

1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés contre (nom de la condition) ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament contre (nom de la condition) ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments contre (nom de la condition) sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre (nom de la condition) ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris vos médicaments contre (nom de la condition) hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre des médicaments contre (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre (nom de la condition) ?	Non = 1
8.	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre (nom de la condition) ?	
***	Choix de réponses et scores pour la question 8.	
	Jamais/Rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5	
	Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0	

Note : Il est possible de remplacer (nom de la condition) par « votre médicament » ou par le nom précis du médicament.

L'adhésion est considérée bonne pour les personnes obtenant un score de 8 ou plus, moyenne pour celles obtenant un score de 6 ou 7 et faible pour les personnes obtenant un score de moins de 6.

Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant

Eliquis[®], Pradaxa[®], Xarelto[®]

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
--	--

Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin Généraliste : Médecin Spécialiste :

Adresse : Adresse :

Tel : Tel :

« 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 éxétilate, 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
<ul style="list-style-type: none"> saignement des gencives saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes) présence de sang dans les urines règles anormalement abondantes présence de sang rouge dans les selles ou selles noires vomissements ou crachats sanglants saignement qui ne s'arrête pas 	<ul style="list-style-type: none"> fatigue inhabituelle essoufflement anormal pâleur inattendue mal de tête ne cédant pas au traitement 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).

<p>CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT</p> <p>Pradaxa® Dabigatran etexilate</p> <p>306001-01</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Gardez toujours cette carte sur vous • Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version <p>03062014</p> <p> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Cher Patient,</p> <p>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.</p> <p>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®.</p> <p> Pradaxa® dabigatran etexilate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Information pour les patients concernant Pradaxa®</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Veillez compléter cette partie ou demander à votre médecin de le faire.</p> <p>Information concernant le patient</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>_____</p> <p>(Nom du patient)</p> <p>_____</p> <p>(Date de naissance)</p> <p>_____</p> <p>(Indication de l'anticoagulation)</p> <p>_____</p> <p>(Dose de Pradaxa®)</p>

Annexe 11 : Carte patient Xarelto®

<p>Que faut-il savoir sur Xarelto® ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Xarelto® fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé. ◆ Xarelto® doit être pris exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'oubliez jamais de prendre votre traitement afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins. ◆ Vous ne devez jamais arrêter de prendre Xarelto® sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, avant de prendre Xarelto®. ◆ Informez votre médecin que vous êtes traité par Xarelto® avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif. <p>Quand dois-je demander conseil à mon médecin ou à mon pharmacien ?</p> <p>Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Xarelto®, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont l'effet indésirable</p>	<p>le plus fréquent. Si vous présentez un risque de saignement inhabituel, ne commencez pas à prendre Xarelto® sans en avoir parlé d'abord avec votre médecin. Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignements tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ douleurs ◆ gonflement ou sensations d'inconfort ◆ maux de tête, sensations vertigineuses ou faiblesse ◆ ecchymoses/bleus inhabituel(le), saignements du nez, saignements des gencives, ou saignement d'une plaie difficile à stopper ◆ menstruations (règles) ou saignements vaginaux plus abondants que d'ordinaire 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ sang dans les urines pouvant les colorer en rose ou marron, selles rouges ou noires ◆ si vous crachez du sang, ou vomissez du sang ou des substances ressemblant à du marc de café <p>Comment dois-je prendre Xarelto® ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Pour garantir une protection optimale, Xarelto® <ul style="list-style-type: none"> - 2,5 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas, - 15 mg doit être pris au cours des repas, - 20 mg doit être pris au cours des repas. 	<p>Carte de Surveillance du Patient</p> <p>Xarelto® 2,5 mg Xarelto® 15 mg Xarelto® 20 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Gardez toujours cette carte sur vous ◆ Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement
--	--	---	--	---


13879 - 84371440-0115 - CARNET PATIENT PGR XARELTO.indd 1 15/12/14 14:38

<p>Je suis sous traitement anticoagulant par Xarelto® (rivaroxaban).</p> <table border="1"> <tr> <td>Nom :</td> <td>Autres médicaments /Pathologies :</td> </tr> <tr> <td>Adresse :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date de naissance :</td> <td>Poids :</td> </tr> <tr> <td>Groupe sanguin :</td> <td></td> </tr> </table>	Nom :	Autres médicaments /Pathologies :	Adresse :		Date de naissance :	Poids :	Groupe sanguin :		<p>En cas d'urgence, veuillez prévenir :</p> <p>Nom du médecin :</p> <p>Téléphone du médecin :</p> <p>Cachet du médecin :</p>	<p>Veuillez aussi prévenir :</p> <p>Nom :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Lien avec le patient :</p>	<p>Information à destination des professionnels de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Les valeurs de l'INR ne doivent pas être utilisées car elles ne représentent pas une valeur fiable de la mesure de l'activité anticoagulante de Xarelto®. <p></p>
Nom :	Autres médicaments /Pathologies :										
Adresse :											
Date de naissance :	Poids :										
Groupe sanguin :											

13879 - 84371440-0115 - CARNET PATIENT PGR XARELTO.indd 2 15/12/14 14:38

Annexe 12 : carte patient Eliquis®

<p>INFORMATIONS IMPORTANTES A PROPOS DE VOTRE TRAITEMENT PAR ELIQUIS®</p> <p>Votre médecin vous a prescrit Eliquis® (apixaban) pour prévenir la formation de caillots en fluidifiant votre sang.</p> <p>Pour prendre Eliquis® en toute sécurité, lisez les informations contenues dans cette carte ainsi que dans la notice fournie dans chaque boîte de médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Il est important que vous respectiez la dose d'Eliquis® qui vous a été prescrite et que vous le preniez bien selon les instructions qui vous ont été données. ■ Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez et continuez de prendre votre traitement à la fréquence habituelle de deux prises par jour. ■ Il ne faut pas arrêter ou modifier, même momentanément, votre traitement par Eliquis® sans l'avis de votre médecin. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eliquis® doit être pris avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. <p>Consultez votre médecin, pharmacien ou dentiste avant de prendre tout autre médicament.</p> <p>Informez votre médecin, pharmacien ou dentiste que vous êtes traité par Eliquis® avant de bénéficier de toute intervention chirurgicale, soin dentaire, ou de tout geste médical invasif.</p> <p>RISQUE DE SAIGNEMENTS</p> <p>Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Eliquis®, il est important de connaître les éventuels effets indésirables les plus fréquents.</p> <p>Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquents.</p> <p>Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes ou des symptômes de saignement anormal, abondant ou prolongé (qui ne s'arrête pas spontanément) tels que :</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ hématome, gonflement, ■ selles noires, sang dans les urines, saignements de nez, des gencives ■ sensations vertigineuses, fatigue, pâleur ou faiblesse. <p>Prévenez votre médecin de tout effet indésirable observé avec Eliquis®</p> <p>ELIQUIS® - INFORMATION DESTINEE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Eliquis® (apixaban) est un anticoagulant par voie orale qui agit par inhibition directe et sélective du facteur Xa. ■ Eliquis® peut augmenter le risque de saignement. Eliquis® doit être arrêté immédiatement en cas d'évènements hémorragiques majeurs. ■ Le temps de prothrombine (TP), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) ne sont pas recommandés pour évaluer l'activité anticoagulante d'Eliquis®.
--	--	--

<p>Coordonnées du médecin prescripteur</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>INFORMATIONS PATIENT</p> <p>Nom du patient</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Date de naissance</p> <p>.....</p>	<p>Indication de l'anticoagulation</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Date d'initiation de traitement</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Posologie d'Eliquis®</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Groupe sanguin / RH</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>Carte de Surveillance du Patient</p> <p>ELIQUIS®</p> <p>(apixaban)</p> <p>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.</p> <p>Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Eliquis®.</p> <p>Lisez-la attentivement et gardez-la toujours sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.</p> <p>Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).</p>
<p>FREL-144107-01_10/14_432FR14NP09810-01 - ELD350-R</p>		<p>Bristol-Myers Squibb </p>

Conseils à suivre

- * Je pense à prévenir les professionnels de santé avant tout acte pouvant occasionner un saignement. *(Infirmière, dentiste, biologiste...)*
- * Je parle de mon traitement à mon entourage.
- * Je porte **ma carte** « je suis sous traitement anticoagulant » avec mes papiers d'identité ainsi que ma **carte de groupe sanguin**. Cette carte permettra une **meilleure prise en charge** en cas d'accident ou chirurgie invasive.



Elle vous est remise par votre médecin ou cardiologue lors de la prescription de votre traitement ou par votre pharmacien lors de sa délivrance.

Une surveillance est-elle nécessaire?

- * Une **surveillance clinique** est effectuée avec tous les anticoagulants. *(apparition d'hématomes, saignements...)*
- * Une évaluation de la fonction rénale et une Numération de la Formule Sanguine sont réalisées une fois par an ou plus.

Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?



- * Je prépare mon traitement et m'assure d'avoir assez de gélules pour la durée du voyage. Je prends mon ordonnance pour me faire dépanner en cas de souci et je n'oublie pas ma carte « je suis sous traitement anticoagulant ».

En cas de décalage horaire je consulte mon médecin ou mon pharmacien pour établir un plan de prise.

Informations complémentaires

- * Le Pradaxa® ne doit pas être utilisé lors de la grossesse.
- * L'allaitement est **contre-indiqué** avec la prise de Pradaxa®.
- * Ne pas jeter les gélules inutilisées ou périmées dans votre poubelle. Rame- nez les à votre pharmacien.
- * Ne laissez pas les gélules à la portée des enfants.

VOUS et votre traitement anticoagulant

PRADAXA®

DABIGATRAN ETEXILATE



BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DES PATIENTS

Le Pradaxa® est un médicament anticoagulant. Il a pour but de fluidifier le sang. Il vous a été prescrit pour par votre médecin pour:

- **Prévenir l'obstruction des veines** suite à une pose de prothèse de hanche ou de genou.
- **Prévenir la formation d'un caillot sanguin** en cas de fibrillation atriale (trouble du rythme cardiaque).

Comment prendre mon médicament ?

Respectez la dose de PRADAXA® qui vous a été prescrite. La posologie du médicament dépend de l'indication pour laquelle il a été prescrit.

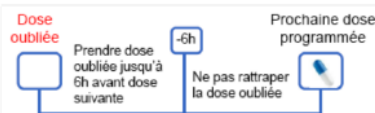
- * Les gélules peuvent être prises **au cours ou en dehors des repas**. *(il n'y a pas d'aliments interdits !)*
- * La ou les prises doivent s'effectuer **tous les jours au même moment et sans oublier**. *(Associez votre prise à une activité quotidienne pour éviter les oublis !)*



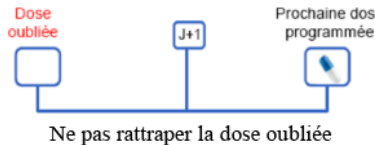
- * La gélule ne doit **en aucun cas être ouverte ou mâchée**. Sortez les gélules en enlevant le revêtement aluminium. Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette.

Que faire en cas d'oubli de prise ?

- * Si vous prenez une gélule matin et soir:



- * Si vous prenez deux gélules en une seule prise:



Quel risque si je ne prends pas mon traitement anticoagulant?



Il y a un risque de formation de caillot et de survenue d'une phlébite, d'une embolie pulmonaire ou d'un AVC. **Ne modifiez ou n'interrompez jamais votre traitement sans l'accord de votre médecin.**

Quel est le principal risque lors de la prise d'un traitement anticoagulant?

- * Il y a un risque de saignement.
- ↳ **Informez rapidement votre médecin** en cas de saignement anormal et en cas de

modification de votre état général (fatigue, pâleur, essoufflement...).

Quelle attitude adopter en cas de saignement?



→ Appelez le **15** en cas de saignement important et signalez votre traitement anticoagulant.

Comment éviter les saignements?

- * Prendre des précautions pour éviter les chutes et les coupures. *Je fais attention quand je jardine, je bricole ou je cuisine !*
- * Éviter les sports à risques

Puis-je prendre d'autres médicaments?

Ne prenez pas d'autres médicaments sans demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien !



Certains médicaments peuvent modifier l'action du Pradaxa® soit en augmentant son effet (risque de saignement avec l'aspirine ou l'ibuprofène par exemple) soit en le diminuant (risque de caillot).

Conseils à suivre

- * Je pense à prévenir les professionnels de santé avant tout acte pouvant occasionner un saignement. *(Infirmière, dentiste, biologiste...)*
- * Je parle de mon traitement à mon entourage.
- * Je porte **ma carte** « je suis sous traitement anticoagulant » avec mes papiers d'identité ainsi que ma **carte de groupe sanguin**. Cette carte permettra une **meilleure prise en charge** en cas d'accident ou chirurgie invasive.




Elle vous est remise par votre médecin ou cardiologue lors de la prescription de votre traitement ou par votre pharmacien lors de sa délivrance.

Une surveillance est-elle nécessaire?

- * Une **surveillance clinique** est effectuée avec tous les anticoagulants. *(apparition d'hématomes, saignements...)*
- * Une évaluation de la fonction rénale et une Numération de la Formule Sanguine sont réalisées une fois par an ou plus.

Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?

- * Je prépare mon traitement et m'assure d'avoir assez de comprimés pour la durée du voyage. Je prends mon ordonnance pour me faire dépanner en cas de souci et je n'oublie pas ma carte « je suis sous traitement anticoagulant ».
-  En cas de décalage horaire je consulte mon médecin ou mon pharmacien

Informations complémentaires

- * L'allaitement et la grossesse sont **contre-indiqués** avec la prise de Xarelto®.
- * Ne pas jeter les comprimés inutilisés ou périmés dans votre poubelle. Ramenez les à votre pharmacien.
- * Ne laissez pas les comprimés à la portée des enfants.

VOUS et votre traitement anticoagulant

XARELTO®
RIVAROXABAN



BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DES PATIENTS

Le Xarelto® est un médicament anticoagulant. Il a pour but de fluidifier le sang. Il vous a été prescrit pour par votre médecin pour:

- **Prévenir l'obstruction des veines** suite à une pose de prothèse de hanche ou de genou.
- **Prévenir la formation d'un caillot sanguin** en cas de fibrillation atriale (trouble du rythme cardiaque).
- **Traiter les thromboses veineuses profondes** (obstruction des veines) et l'**embolie pulmonaire** et **prévenir leur récurrence**.

Comment prendre mon médicament ?

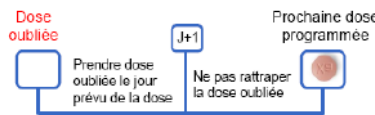
Respectez la dose de XARELTO® qui vous a été prescrite. La posologie du médicament dépend de l'indication pour laquelle il a été prescrit.

- * Le comprimé doit impérativement être pris **au cours du repas**. *(il n'y a pas d'aliments interdits !)*
 - * La ou les prises doivent s'effectuer **tous les jours au même moment et sans oublier**. *(Associez votre prise à une activité quotidienne pour éviter les oublis)*
- L'utilisation d'un pilulier est un bon moyen pour éviter les oublis.




Que faire en cas d'oubli de prise ?

- * Quelle que soit la posologie (1 ou 2 comprimés par jour):




Prenez immédiatement le comprimé oublié et poursuivez normalement votre traitement le lendemain à la dose recommandée. Si l'oubli date de la veille, **ne pas doubler la dose**, prendre uniquement celle du jour.

Quel risque si je ne prends pas mon traitement anticoagulant?


 Il y a un risque de formation de caillot et de survenue d'une phlébite, d'une embolie pulmonaire ou d'un AVC. **Ne modifiez ou n'interrompez jamais votre traitement sans l'accord de votre médecin.**

Quel est le principal risque lors de la prise d'un traitement anticoagulant?

- * Il y a un risque de saignement.
-  **Informez rapidement votre médecin** en cas de saignement anormal et en cas de

modification de votre état général (fatigue, pâleur, essoufflement...).

Quelle attitude adopter en cas de saignement?

 → Appelez le **15** en cas de saignement important et signalez votre traitement anticoagulant.

Comment éviter les saignements?

- * Prendre des précautions pour éviter les chutes et les coupures. *Je fais attention quand je jardine, je bricole ou je cuisine !*
- * Éviter les sports à risques

Puis-je prendre d'autres médicaments?

Ne prenez pas d'autres médicaments sans demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien !



Certains médicaments peuvent modifier l'action du Xarelto® soit en augmentant son effet (risque de saignement avec l'aspirine ou l'ibuprofène par exemple) soit en le diminuant (risque de caillot).

Conseils à suivre

- * Je pense à prévenir les professionnels de santé avant tout acte pouvant occasionner un saignement. *(Infirmière, dentiste, biologiste...)*
- * Je parle de mon traitement à mon entourage.
- * Je porte **ma carte** « je suis sous traitement anticoagulant » avec mes papiers d'identité ainsi que ma **carte de groupe sanguin**. Cette carte permettra une **meilleure prise en charge** en cas d'accident ou chirurgie invasive.




Elle vous est remise par votre médecin ou cardiologue lors de la prescription de votre traitement ou par votre pharmacien lors de sa délivrance.

Une surveillance est-elle nécessaire?

- * Une **surveillance clinique** est effectuée avec tous les anticoagulants. *(apparition d'hématomes, saignements...)*
- * Une évaluation de la fonction rénale et une Numération de la Formule Sanguine sont réalisées une fois par an ou plus.

Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?

- * Je prépare mon traitement et m'assure d'avoir assez de comprimés pour la durée du voyage. Je prends mon ordonnance pour me faire dépanner en cas de souci et je n'oublie pas ma carte « je suis sous traitement anticoagulant ».
-  En cas de décalage horaire je consulte mon médecin ou mon pharmacien

Informations complémentaires

- * L'Eliquis® ne doit pas être utilisé lors de la grossesse.
- * L'allaitement est **contre-indiqué** avec la prise d'Eliquis®.
- * Ne pas jeter les comprimés inutilisés ou périmés dans votre poubelle. Ramenez les à votre pharmacien.
- * Ne laissez pas les comprimés à la portée des enfants.

VOUS et votre traitement

anticoagulant

ELIQUIS®

APIXABAN



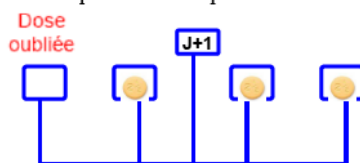
BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DES PATIENTS

L'ELIQUIS® est un médicament anticoagulant. Il a pour but de fluidifier le sang. Il vous a été prescrit pour par votre médecin pour:

- **Prévenir l'obstruction des veines** suite à une pose de prothèse de hanche ou de genou.
- **Prévenir la formation d'un caillot sanguin** en cas de fibrillation atriale (trouble du rythme cardiaque).
- **Traiter les thromboses veineuses profondes** (obstruction des veines) et l'**embolie pulmonaire** et **prévenir leur récurrence**.


Que faire en cas d'oubli de prise ?

- * Vous prenez un comprimé matin et soir:




- * Prenez le comprimé oublié dès que vous constatez l'oubli.
- * **Ne doublez pas la dose** Poursuivez votre traitement normalement.
- * Prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Quel risque si je ne prends pas mon traitement anticoagulant?


 Il y a un risque de formation de caillot et de survenue d'une phlébite, d'une embolie pulmonaire ou d'un AVC. **Ne modifiez ou n'interrompez jamais votre traitement sans l'accord de votre médecin.**

Quel est le principal risque lors de la prise d'un traitement anticoagulant?

- * Il y a un risque de saignement.
-  **Informez rapidement votre médecin** en cas de saignement anormal et en cas de

modification de votre état général (fatigue, pâleur, essoufflement...).

Quelle attitude adopter en cas de saignement?

 → Appelez le **15** en cas de saignement important et signalez votre traitement anticoagulant.

Comment éviter les saignements?

- * Prendre des précautions pour éviter les chutes et les coupures *Je fais attention quand je jardine, je bricole ou je cuisine !*
- * Éviter les sports à risques

Puis-je prendre d'autres médicaments?

Ne prenez pas d'autres médicaments sans demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien !



Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Eliquis® soit en augmentant son effet (risque de saignement avec l'aspirine ou l'ibuprofène par exemple) soit en le diminuant (risque de caillot).

Comment prendre mon médicament ?

Respectez la dose d'ELIQUIS® qui vous a été prescrite. La posologie du médicament dépend de l'indication pour laquelle il a été prescrit.

- * Les comprimés peuvent être pris **au cours ou en dehors des repas**, matin et soir. *(il n'y a pas d'aliments interdits !)*
 - * Les 2 prises doivent s'effectuer **tous les jours au même moment de la journée et sans oubli**. *(Associez votre prise à une activité quotidienne pour éviter les oublis !)*
- L'utilisation d'un pilulier est un bon moyen pour éviter les oublis.



Table des annexes

Annexe 1. Etude EMIR.....	101
Annexe 2. Extrait du rapport de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014.....	103
Annexe 3. Evaluation de la fonction rénale.....	104
Annexe 4. Evaluation de la fonction hépatique : score de Child-Pugh.....	104
Annexe 5. Extrait du rapport de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014.....	105
Annexe 6. Propositions du GIHP concernant la prise en charge d'hémorragies sous AOD...106	
Annexe 7. Questionnaire de Morisky.....	108
Annexe 8. Carnet patient GITA.....	109
Annexe 9. Carte patient de l'European Heart Rythm Association.....	111
Annexe 10. Carte patient PRADAXA®.....	112
Annexe 11. Carte patient XARELTO®.....	113
Annexe 12. Carte patient ELIQUIS®.....	114
Annexe 13. Fiche patient PRADAXA®.....	115
Annexe 14. Fiche patient XARELTO®.....	116
Annexe 15. Fiche patient ELIQUIS®.....	117

Table des figures

Figure 1 : les différentes étapes de l'hémostase.....	20
Figure 2 : cascade de la coagulation.....	22
Figure 3 : rôle de la protéine C dans l'inactivation des facteurs Va et VIIIa	24
Figure 4 : cycle de la vitamine K.....	25
Figure 5 : formation d'une embolie pulmonaire.....	31
Figure 6 : molécules AVK.....	33
Figure 7 : mécanisme d'action des principaux anticoagulants.....	47
Figure 8 : schématisation de la cinétique d'un AOD.....	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation et leurs demi-vies.....	21
Tableau 2 : Taux d'AVC et fibrillation atriale selon l'âge.....	29
Tableau 3 : Indications des AOD.....	50
Tableau 4 : Posologies usuelles des anticoagulants oraux directs selon leurs indications.....	50
Tableau 5 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD.....	51
Tableau 6 : Modification de la pharmacocinétique des AOD dans les populations particulières.....	58
Tableau 7 : conduites à tenir recommandées dans les populations particulières selon l'indication de l'AOD.....	59
Tableau 8 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les AOD.....	61

Table des matières

Liste du corps enseignant de la faculté	4
Remerciements	7
Droits d’auteur	11
Droits d’auteur	11
Liste des abréviations	12
Sommaire.....	14
Introduction.....	15
I. Rappels - état des lieux	17
A. L’hémostase	17
1. L’hémostase primaire	17
2. La coagulation	20
3. La vitamine K	25
B. Les anticoagulants	26
1. Principales indications des traitements anticoagulants.....	26
2. Les anti-vitamine K (AVK)	32
3. Les héparines.....	37
4. Héparinoïdes : danaparoiïde et fondaparinux.....	43
5. Autres anticoagulants injectables.....	46
6. Les NACO ou AOD (anticoagulants oraux directs)	46
II. Les anticoagulants oraux directs ou AOD : PRADAXA®, XARELTO®, ELIQUIS®	48
1. Posologies.....	50
2. Données pharmacocinétiques	51
3. Interactions médicamenteuses.....	60
4. Effets indésirables.....	63
5. Précautions d’emploi et contre-indications.....	69
6. Grossesse, fécondité , allaitement	71
7. Relais de traitement	72
8. Surveillance biologique	75
III. Suivi du patient sous AOD à l’officine	79

A. Conseils liés à l'administration et à la posologie	80
1. PRADAXA® (dabigatran étexilate)	80
2. ELIQUIS® (apixaban).....	82
3. XARELTO® (rivaroxaban).....	84
B. Risque hémorragique et conduite à tenir	86
C. Automédication et interactions médicamenteuses	89
D. Outils.....	89
E. Evaluation des connaissances des patients sur leur traitement anti coagulant	90
5. Connaissez-vous les modalités de prise de votre traitement (heure de prise, à jeun ou pas...) ? Si oui, pouvez-vous me les citer ?	91
6. Avez-vous déjà oublié de prendre votre anticoagulant ? Que faites-vous dans ce cas ?	91
7. Que risquez-vous en cas de sous-dosage ? Et en cas de surdosage ?	92
8. Quelle attitude adopter en cas de saignement ? Qui appeler ?	92
9. Avez-vous déjà eu un effet indésirable dû à votre traitement anticoagulant ? L'avez-vous signalé à votre médecin ou à votre pharmacien ?.....	92
10. Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans avis médical ? Si oui, lesquels ? ...	92
11. Pensez-vous à prévenir les professionnels de santé avant un acte pouvant occasionner un saignement (dentiste, infirmière...) ?	93
12. Portez-vous une carte signalant votre traitement par anticoagulant ? Connaissez-vous son intérêt ?.....	93
F. Entretien pharmaceutique	94
Conclusion - Discussion.....	96
Références bibliographiques	98
Table des annexes	118
Table des figures	119
Table des tableaux	119
Table des matières	120

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit 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, 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 les actes criminels.

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

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



Les anticoagulants oraux directs
Quelle place dans la stratégie anticoagulante ?
Suivi du patient à l'officine.

Résumé :

Les anticoagulants conventionnels (AVK, héparines, fondaparinux...) sont efficaces mais présentent des limites bien connues (voie parentérale, surveillance biologique indispensable). Disponibles depuis quelques années, les anticoagulants oraux directs inhibent de façon réversible et spécifique les facteurs IIa ou Xa de la coagulation. Ils ne nécessitent aucun suivi en routine mais sont d'utilisation complexe. La majorité des patients recevant ces anticoagulants oraux directs ne dispose pas des informations nécessaires pouvant garantir leur sécurité et l'efficacité du traitement. Un programme d'éducation et de suivi est nécessaire afin de limiter les mésusages.

Mots-clés : dabigatran, rivaroxaban, apixaban, anticoagulants oraux directs, AOD, NACO.

Abstract :

Conventional anticoagulants (vitamin K antagonists, heparins, fondaparinux...) are effective but have well-known limitations (route of administration, necessary biological monitoring). Available in recent years, the direct oral anticoagulants inhibit reversibly and specifically IIa and Xa clotting factors. They require no routine monitoring but are complex to use. The majority of patients receiving these direct oral anticoagulants do not have the necessary information that can guarantee their safety and efficacy. A training program for patients is necessary in order to limit misuse.

Keywords : dabigatran, rivaroxaban, apixaban, direct oral anticoagulants, DOAs.