

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 mars 2014
Par Mlle Caroline Vigne**

**UTILISATION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX :
ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES
AU TRAVERS D'UNE ETUDE DE 12 CAS**

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Praticien Hospitalier, CH de Haubourdin

Assesseur : Dr Annabelle Dupont, Maître de Conférences des Universités en Hématologie, Faculté de Médecine, Université de Lille 2, Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes

Membre extérieur : Patrick Hauet, Docteur en Pharmacie, Maubeuge



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

À ma conseillère de thèse, Mme Dupont,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette thèse. Vous m'avez été d'un grand soutien grâce à la confiance que vous m'avez accordé. Vous m'avez guidé jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Merci pour votre présence, votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez trouver à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

À mon président de jury, Monsieur le Professeur Dine,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre enseignement de qualité et votre pédagogie tout au long de mes années d'études. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur Patrick Hauet,

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également de m'avoir accueilli au sein de votre équipe.

À toute l'équipe de la pharmacie du Faubourg de Mons,

Je vous remercie de m'aider tous les jours à apprendre mon métier, et cela toujours dans la bonne humeur.

À mes parents et ma sœur,

Merci d'avoir toujours été présents pour moi, de m'avoir laissé faire mes propres choix et de m'avoir toujours soutenu dans leur réalisation. Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui. À ma sœur, je te souhaite bonne chance pour la suite de tes études.

À ma famille,

Merci pour votre soutien et votre présence. Une pensée particulière pour mon parrain, lui qui voulait que je sois vendeuse de savons.

À mes amis,

Grâce à vous et à votre soutien, ces années d'études resteront emplies de bons souvenirs. Une nouvelle page se tourne. Merci d'être là, particulièrement en ce jour de soutenance.

Table des matières

Liste des abréviations :	12
Liste des figures :	13
Liste des tableaux :	14
Introduction :	15
I. Rappels sur l'hémostase :	16
A. Physiologie de l'hémostase :	16
1. L'hémostase primaire :	16
a. Les acteurs impliqués :	16
b. Les différentes étapes de l'hémostase primaire :	17
2. La coagulation :	18
a. Les acteurs impliqués :	18
b. Les phases de la coagulation :	19
c. La régulation de la coagulation :	21
3. La fibrinolyse :	22
B. Les cibles des nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO) :	22
1. La thrombine (FIIa) :	23
2. Le facteur X :	24
II. Le risque thrombotique et les pathologies traitées par les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : 24	
A. La maladie thromboembolique veineuse :	24
1. Définition et sites d'apparition privilégiés:	24
2. Épidémiologie :	25
3. Mécanismes physiopathologiques :	25
4. Facteurs de risque :	27
5. Symptômes :	28
6. Diagnostic :	28
7. Traitement préventif :	29
8. Traitement curatif :	29
B. La fibrillation auriculaire :	30
1. Définition :	30
2. Épidémiologie :	30
3. Symptômes :	31
4. Complications :	31
5. Diagnostic :	32
6. Facteurs prédisposants :	33
7. Traitement :	34
III. Les anticoagulants conventionnels :	37
A. Les héparines :	37

1.	Les héparines non fractionnées :.....	37
a.	Mécanisme d'action :.....	37
b.	Caractéristiques pharmacocinétiques :	39
c.	Indications :.....	39
d.	Contre-indications :.....	40
e.	Surveillance du traitement :.....	40
2.	Les héparines de bas poids moléculaire :.....	41
a.	Mécanisme d'action :.....	41
b.	Caractéristiques pharmacocinétiques :	41
c.	Indications :.....	42
d.	Contre-indications :.....	42
e.	Surveillance du traitement :.....	43
3.	Effets indésirables communs aux HNF et aux HBPM :	43
a.	Risque hémorragique :.....	43
b.	Thrombopénies :	44
B.	Le fondaparinux (Arixtra®) :.....	45
C.	Les antivitamines K (AVK) :.....	45
1.	Mécanisme d'action :	46
2.	Caractéristiques pharmacocinétiques :.....	46
3.	Indications :.....	47
4.	Contre-indications :	47
5.	Effets indésirables :.....	48
a.	Effets indésirables hémorragiques :	48
b.	Effets indésirables non hémorragiques :	49
6.	Surveillance du traitement :	49
IV.	Les nouveaux anticoagulants oraux :.....	52
A.	Le développement des nouveaux anticoagulants oraux :	52
1.	La recherche de l'anticoagulant idéal :.....	52
2.	La découverte des nouveaux anticoagulants oraux :	53
B.	Le rivaroxaban (Xarelto®) :.....	55
1.	Structure chimique et relations structure-activité :.....	55
2.	Mécanisme d'action :	56
3.	Pharmacocinétique et pharmacodynamie :	57
4.	Indications et posologies :	58
5.	Contre-indications :	59
C.	Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) :.....	59
1.	Structure chimique et relations structure-activité :.....	59
2.	Mécanisme d'action :	61
3.	Pharmacocinétique et pharmacodynamie :.....	61
4.	Indications et posologies :.....	62

5.	Contre-indications :	64
D.	L'apixaban (Eliquis®) :	65
1.	Structure chimique et relations structure-activité :	65
2.	Mécanisme d'action :	66
3.	Pharmacocinétique et pharmacodynamique :	66
4.	Indications et posologies :	67
5.	Contre-indications :	67
E.	Surveillance et gestion des risques :	68
1.	Effets indésirables :	68
a.	Risque hémorragique :	68
b.	Risques non hémorragiques :	70
2.	Précautions d'emploi quant à l'utilisation des nouveaux anticoagulants :	70
a.	Interactions médicamenteuses :	70
b.	Surveillance du traitement :	72
c.	Le cas des porteurs de valves mécaniques :	73
3.	Plan de gestion de risque :	74
V.	Etat des lieux et perspectives de l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux :	77
A.	Etat des lieux et problèmes soulevés par l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux :	77
1.	Etude de cas en milieu hospitalier:	78
a.	Présentation et objet de l'étude :	78
b.	Résultats et analyse des facteurs de risque et des conditions de prescription :	78
c.	Conclusion de l'étude :	85
2.	Problèmes centraux de leur utilisation :	86
a.	Le sujet âgé :	86
b.	L'insuffisance rénale :	88
c.	Relais AVK et nouveaux anticoagulants :	89
B.	Perspectives pour les nouveaux anticoagulants oraux :	90
1.	De nouvelles molécules en cours de développement :	90
a.	Inhibiteurs du facteur Xa (suffixe -xaban) :	90
b.	Inhibiteurs de la thrombine (suffixe -gatran) :	94
2.	Place des analyses biologiques pour les nouveaux anticoagulants par voie orale :	94
3.	En cas de chirurgie ou d'hémorragie : conduite à tenir et antidote :	99
a.	Conduite à tenir en cas de surdosage ou de chirurgie urgente :	99
b.	Développement d'antidotes spécifiques aux nouveaux anticoagulants :	104
	Conclusion :	108

Liste des abréviations :

ADP : Adénosine Di-Phosphate
AINS : AntiInflammatoires Non Stéroïdiens
AIT : Accident Ischémique Transitoire
ALAT : Alanine AminoTransférase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASAT : Aspartate AminoTransférase
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Antivitamines K
EMA : Agence Européenne du Médicament
EP : Embolie Pulmonaire
ETEV : Evènements ThromboEmboliques Veineux
FA : Fibrillation Auriculaire
FT : Facteur Tissulaire
GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparines Non Fractionnées
IDM : Infarctus du Myocarde
INR : Ratio International Normalisé
MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse
NACO : Nouveaux AntiCoagulants Oraux
P-gp : GlycoProtéine P
PGR : Plan de Gestion de Risque
PTG : Prothèse Totale de Genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
TCA : Temps de Céphaline plus Activateur
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TT : Temps de Thrombine
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VG : Ventricule Gauche
VKOR : Vitamine K OxydoRéductase

Liste des figures :

Figure 1 : Cascade d'activation de la coagulation.....	18
Figure 2 : Triade de Virchow.....	25
Figure 3 : De la FA à l'AVC.....	31
Figure 4 : Mécanisme d'action des HNF.....	37
Figure 5 : Structure chimique du rivaroxaban.....	55
Figure 6 : Structure chimique du dabigatran.....	59
Figure 7 : Structure chimique de l'apixaban.....	64
Figure 8 : Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée en fonction du risque hémorragique.....	101

Liste des tableaux :

Tableau I : Facteurs de risque de MTEV selon la Triade de Virchow.....	26
Tableau II : Score de CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	33
Tableau III : Score HAS-BLED.....	34
Tableau IV : Propriétés pharmacocinétiques des AVK.....	46
Tableau V : Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK.....	49
Tableau VI : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK en fonction de l'INR.....	50
Tableau VII : Posologie et adaptations posologiques du Pradaxa® dans la prévention des ETEV.....	62
Tableau VIII : Adaptations posologiques du Pradaxa® dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique.....	63
Tableau IX : Evènements indésirables hémorragiques.....	69
Tableau X : Interactions médicamenteuses communes aux NACO.....	70
Tableau XI : Interactions médicamenteuses spécifiques aux différents NACO.....	71
Tableau XII : Score de CHA ₂ DS ₂ -VASc pour chaque patient de l'étude.....	78
Tableau XIII : Résumé des principales caractéristiques des patients de l'étude.....	80
Tableau XIV : Modalités des relais AVK et nouveaux anticoagulants oraux.....	88
Tableau XV : Degré de modification des tests de la coagulation par les nouveaux anticoagulants.....	98
Tableau XVI : Procédures proposées par le GIHP en cas de procédure invasive urgente en fonction des concentrations plasmatiques et des tests standards de la coagulation.....	102
Tableau XVII : Procédures proposées par le GIHP en cas d'hémorragie en fonction des concentrations plasmatiques et des tests de coagulation standards.....	103

Introduction :

Les anticoagulants sont une classe thérapeutique très utilisée. Ainsi les chefs de file, les héparines et les AVK, ont dominé la prévention et le traitement des complications thromboemboliques pendant plusieurs dizaines d'années et sont devenus des traitements de référence. Néanmoins, ils possèdent certains inconvénients d'utilisation comme la nécessité d'une surveillance biologique.

L'amélioration de la connaissance de la physiologie de la coagulation et les inconvénients des anticoagulants disponibles ont ouvert la voie à la conception et au développement de nouveaux traitements anticoagulants. Ainsi, l'industrie pharmaceutique a cherché à développer des médicaments actifs par voie orale, ne nécessitant pas de surveillance biologique et dénués d'effets secondaires, notamment de risque hémorragique.

Les molécules nouvellement apparues appartiennent à 2 classes d'anticoagulants : les inhibiteurs directs du facteur Xa (le rivaroxaban et l'apixaban) et de la thrombine (le dabigatran).

Dans une première partie, nous rappellerons la physiologie de l'hémostase, ce qui permettra de comprendre l'intérêt des cibles des nouveaux anticoagulants oraux.

Dans un second temps, les pathologies traitées par les nouveaux anticoagulants oraux seront développées.

Ensuite, les propriétés des anticoagulants conventionnels, c'est-à-dire les héparines, les AVK et le fondaparinux, seront rapidement exposés.

Par la suite, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO) seront développées pour ainsi mieux comprendre leur pratique quotidienne, illustrée par une étude de 12 cas.

L'étude de cas de patients hospitalisés et traités par nouvel anticoagulant oral sera exposée et analysée dans cette cinquième et dernière partie, permettant ainsi de développer certaines questions soulevées par leur utilisation. Enfin, les perspectives concernant les nouvelles molécules et les antidotes en cours de développement, l'interprétation des analyses de biologie médicale et les prises en charge en cas d'hémorragie ou de chirurgie clôtureront cette thèse.

I. Rappels sur l'hémostase :

A. Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase est une fonction physiologique dont le but est d'assurer à la fois une circulation sanguine convenable et une prévention des saignements spontanés et des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire.

Les processus mis en place pour jouer ce rôle se produisent principalement en 3 étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse (1).

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

Voici la description des différentes phases de l'hémostase.

1. L'hémostase primaire :

L'hémostase primaire permet de former un clou plaquettaire pour assurer l'arrêt du saignement après une effraction vasculaire, ce qui peut s'avérer suffisant pour des vaisseaux de petit calibre (1).

a. **Les acteurs impliqués :**

Quatre acteurs sont impliqués dans l'hémostase primaire :

- **L'endothélium** tapissant la face interne de tous les vaisseaux. Lorsque le vaisseau est lésé, il y a mise à nu du sous-endothélium thrombogène, avec exposition du facteur Willebrand et du collagène qui seront au contact du sang.

- **Les plaquettes**, cellules sanguines circulantes qui possèdent à leur surface des glycoprotéines permettant leur fixation au facteur Willebrand, au collagène et au fibrinogène. De plus, elles possèdent des granules intra-cytoplasmiques contenant, entre-autre, du facteur Willebrand, de l'ADP (Adénosine DiPhosphate) et du fibrinogène.
- **Le facteur Willebrand**, glycoprotéine permettant l'agrégation et l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium par l'intermédiaire des glycoprotéines plaquettaires de surface.
- **Le fibrinogène** qui est également une glycoprotéine permettant l'agrégation plaquettaire et qui sera transformé en fibrine lors de la phase de coagulation pour renforcer le thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire.

b. Les différentes étapes de l'hémostase primaire :

L'hémostase primaire se déroule en 2 temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

- **Le temps vasculaire :**

Lors d'une brèche vasculaire, il en résulte une vasoconstriction réflexe locale et une rupture de la barrière endothéliale thromborésistante.

Cette vasoconstriction réflexe permet ainsi de faciliter l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et de diminuer la perte sanguine.

Quant à la rupture de l'endothélium, elle conduit à l'exposition du sous-endothélium, thrombogène, qui se trouve alors en contact du sang (et donc des plaquettes, du fibrinogène et du facteur Willebrand) ce qui amorcera la phase plaquettaire (1).

- **Le temps plaquettaire :**

Il comprend l'ensemble des interactions des plaquettes entre elles et avec le sous-endothélium pour former le clou plaquettaire.

Il comprend plusieurs étapes :

- **l'adhésion plaquettaire** aux structures sous-endothéliales thrombogènes, facilitée par la fixation du facteur Willebrand à la glycoprotéine Ib présente sur la membrane plaquettaire ;
- **l'activation plaquettaire** qui permet l'émission de pseudopodes, la sécrétion du contenu des granules intra-cytoplasmiques avec libération d'ADP ce qui provoquera l'activation d'autres plaquettes, la biosynthèse de thromboxane A2 (proagrégant et vasoconstricteur) et l'exposition de phospholipides anioniques ;
- **l'agrégation plaquettaire** grâce essentiellement au fibrinogène qui permet la formation de ponts plaquette-fibrinogène-plaquette par l'intermédiaire des glycoprotéines activées IIb/IIIa. Elle résulte d'une réponse à différents stimuli comme l'ADP ou le thromboxane A2.

L'hémostase primaire permettra ainsi la formation d'un thrombus riche en plaquettes mais fragile (1).

2. La coagulation :

La coagulation va permettre de former un caillot de fibrine pour consolider l'agrégat plaquettaire et donc conduire à un thrombus fibrinoplaquettaire. L'hémostase primaire et la coagulation sont mises en place de manière simultanée.

a. Les acteurs impliqués :

Deux principaux systèmes sont mis en jeu lors de la coagulation : les surfaces cellulaires et les facteurs de la coagulation.

- **Les surfaces cellulaires** : il s'agit principalement des plaquettes activées lors de l'hémostase primaire.
- **Les facteurs de la coagulation** : ce sont des glycoprotéines synthétisées par le foie sous forme inactive. Certains facteurs (facteurs II, VII, IX et X) ont une biosynthèse vitamine K dépendante, ils seront la cible des traitements antivitamines K (AVK). La coagulation comporte une cascade de

réactions enzymatiques impliquant ces facteurs de la coagulation et conduisant à la formation de thrombine (facteur IIa avec a pour activé) dont la principale action est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Les systèmes régulateurs permettront d'éviter l'activation excessive des facteurs de coagulation et les phénomènes de thrombose. En effet, la coagulation doit rester localisée à la brèche vasculaire et ne pas être associée à une hypercoagulabilité circulante ou systémique. A cet effet, des mécanismes régulateurs importants seront mis en jeu comme par exemple le système des protéines C et S et l'antithrombine.

b. Les phases de la coagulation :

L'objectif principal de la coagulation est la formation de thrombine par le complexe prothrombinase. La conception classique de la coagulation décrit 2 voies différentes d'activations enzymatiques conduisant à la formation de thrombine : la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) (Figure 1).

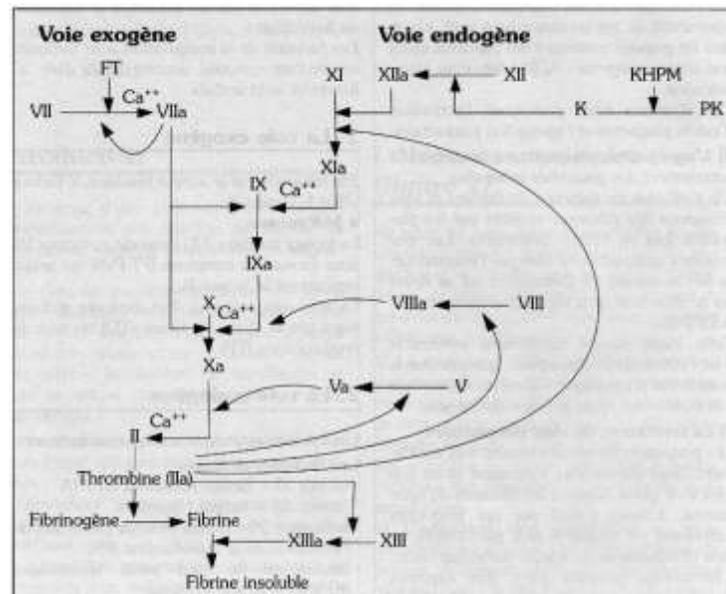


Figure 1: Cascade d'activation de la coagulation

Récemment, une vue nouvelle de la coagulation qui se déroulerait en 3 phases : initiation, amplification, propagation a été proposée.

- **Le concept moderne :**

Ce concept est le plus représentatif des phénomènes *in vivo* initiés par l'exposition au sang du facteur tissulaire (FT) présent dans le sous-endothélium qui conduira à la formation de complexes FT-FVIIa initiateur de la coagulation. Ce complexe active un petit nombre de molécules de FX en FXa qui initie rapidement la génération de prothrombine en thrombine indispensable à l'amplification du processus de coagulation.

Ce complexe FT-FVIIa peut également activer le FIX en FIXa.

Dans ce cas, le complexe ténase formé par des phospholipides plaquettaires, du cofacteur VIIIa, du facteur IXa, du facteur X et du calcium, conduit à la formation de facteur Xa.

Puis le facteur Xa permet la formation d'une première quantité de complexe prothrombinase constitué par le facteur Xa, les phospholipides plaquettaires, le calcium, le cofacteur Va et la prothrombine qui sera activée en thrombine.

L'apparition des premières traces de thrombine permettra l'activation du cofacteur V, du facteur VIII et du facteur XI. Le facteur XIa active le facteur IX. La production de thrombine se trouve alors amplifiée (2).

Suite à l'étape de thrombinoformation suivra celle de la fibrinoformation. En effet, la thrombine exercera son activité protéolytique sur le fibrinogène, ce qui permettra de former de la fibrine instable. Cette dernière sera stabilisée par le facteur XIII préalablement activé par la thrombine.

- **Le concept classique :**

Deux voies d'activation sont mises en jeu : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Elles aboutissent à l'activation du facteur X. Elles se rejoignent ainsi au niveau de la voie commune à partir du facteur Xa. L'initiation de la coagulation se fait majoritairement par la voie extrinsèque, qui débute lorsque le FT se trouve en contact avec le sang. Il se lie au facteur VII pour l'activer et la formation du complexe FT-facteur VIIa conduit à l'activation du facteur X.

La voie intrinsèque fait intervenir les facteurs XI, XII, prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire ainsi que les facteurs IX, VIII et les phospholipides plaquettaires conduisant à l'activation du facteur X.

La voie commune comprend les étapes décrites ci-dessus, à savoir la thrombinoformation ou formation du complexe prothrombinase et la fibrinoformation ou formation de fibrine.

Tous ces phénomènes se produisent au contact des phospholipides anioniques à la surface membranaire des plaquettes activées, ou contenus dans les réactifs « thromboplastine » et « céphaline » utilisés au laboratoire pour la réalisation des temps de coagulation globaux, respectivement le taux de prothrombine (TP) et le temps de Céphaline + Activateur (TCA).

c. La régulation de la coagulation :

La régulation de la coagulation passe essentiellement par les inhibiteurs physiologiques de celle-ci. En effet, cette régulation est indispensable pour limiter la coagulation physiologique dans le temps et l'espace et éviter la formation de thromboses intravasculaires.

Voici les principaux inhibiteurs de la coagulation :

- **l'antithrombine** : c'est une protéine plasmatique de synthèse hépatique. Elle inhibe comme son nom l'indique, la thrombine mais également le FXa, le FIXa et le FXIa. Il est aussi important de noter qu'elle est le cofacteur des héparines.
- **le TFPI** (Tissue Factor Pathway Inhibitor): il permet de réguler le FT en formant un complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FVIIa-FT.
- **le système protéine C – protéine S – thrombomoduline** : la protéine C est activée par la thrombine lorsque celle-ci se lie à la thrombomoduline (récepteur spécifique à la surface des cellules endothéliales). La protéine C activée est capable, au niveau des surfaces phospholipidiques des plaquettes activées, en présence de la protéine S de dégrader par protéolyse les cofacteurs Va et VIIIa, diminuant ainsi la vitesse de génération de la thrombine (3).

3. La fibrinolyse :

La fibrinolyse met en jeu la formation de plasmine qui va transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles et ainsi « dissoudre » le caillot de fibrine. Elle doit être limitée au caillot de fibrine.

Les acteurs impliqués :

- **Le plasminogène :** il s'agit d'une protéine de synthèse hépatique, précurseur inactif de la plasmine.
- **Les activateurs de la fibrinolyse :**
 - L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : synthétisé essentiellement par les cellules endothéliales, il s'agit du principal activateur physiologique du plasminogène. Il présente une affinité importante pour la fibrine.
 - Le système pro-urokinase – urokinase : ce système active également le plasminogène en plasmine.
 - Le système contact : il possède un rôle mineur dans l'activation de la fibrinolyse.
- **Les inhibiteurs de la fibrinolyse :**
 - L'inhibiteur des activateurs du plasminogène : PAI-1 : c'est une serpine capable d'inhiber rapidement le t-PA et l'urokinase.
 - L' α -2 antiplasmine : de biosynthèse hépatique, elle inhibe rapidement la plasmine circulante (1).

B. Les cibles des nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO) :

Les anticoagulants sont des traitements qui interviennent dans la cascade de la coagulation. Ils agissent à différents niveaux, l'objectif étant d'empêcher la formation du caillot de fibrine.

1. La thrombine (FIIa) :

La thrombine, facteur de la coagulation de biosynthèse hépatique vitamine K dépendante, est une sérine protéase bicaténaires qui possède un site actif avec une conformation particulière ce qui lui confère une multispécificité et une sélection précise de ses différents substrats.

Par ailleurs, elle possède des résidus d'acides γ -carboxy-glutamiques qui lui permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques comme les autres facteurs de la coagulation de synthèse vitamine K dépendante (FVII, FIX, FX). La γ -carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur de synthèse vitamine K dépendante (4, 5).

La thrombine est une des cibles des nouveaux traitements anticoagulants, des inhibiteurs directs de la thrombine en particulier. Il s'agit de l'enzyme terminale de la coagulation et elle présente de nombreuses actions au cours de l'hémostase.

En effet, la thrombine a :

- des **propriétés procoagulantes et proagrégantes** : elle active les facteurs V, VIII, XI et XIII, amplifie sa propre formation, clive le fibrinogène en fibrine et augmente l'activation et l'agrégation plaquettaire lors de l'hémostase primaire ;
- des **activités anticoagulantes** : en se liant à la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, elle active la protéine C, puissant inhibiteur des facteurs Va et VIIIa ;
- des **effets profibrinolytiques** : elle augmente la synthèse de t-PA endothélial (1, 6).

L'inhibition de la thrombine diminue donc la formation de la fibrine mais également la génération de thrombine et ce qui limiterait aussi l'activation plaquettaire.

Les inhibiteurs directs de la thrombine actuellement sur le marché en France sont le dabigatran (Pradaxa®) ou les hirudines comme la bivalirudine (Angiox®) et l'argatroban (Arganova®).

2. Le facteur X :

Le facteur X est, tout comme la thrombine, une glycoprotéine de synthèse hépatique vitamine K dépendante. Il est activé soit par la voie extrinsèque de la coagulation par l'intermédiaire du complexe FT-FVIIa, soit par la voie intrinsèque avec le complexe ténase.

Cela en fait donc une cible idéale pour un traitement anticoagulant puisque c'est une enzyme qui forme avec le facteur Va, les phospholipides et le calcium le complexe prothrombinase qui activera la prothrombine en thrombine.

Son inhibition est intéressante car, dans des conditions optimales, une molécule de facteur Xa produit environ 100 molécules de thrombine par seconde (7).

II. Le risque thrombotique et les pathologies traitées par les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) :

La thrombose est une forme dérégulée du processus hémostatique normal, qui aboutit à une occlusion plus ou moins complète de la lumière vasculaire avec possible embolisation. En effet, l'hémostase répond à un équilibre entre activateurs et inhibiteurs, la rupture de cet équilibre peut conduire à la formation inappropriée d'un thrombus.

A. La maladie thromboembolique veineuse :

1. Définition et sites d'apparition privilégiés:

Les thromboses veineuses surviennent classiquement au niveau des veines profondes des membres inférieurs mais peuvent également siéger dans le réseau superficiel.

Le terme de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) recouvre à la fois la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) qui est une complication potentiellement fatale de la TVP (8).

2. Epidémiologie :

La METV occupe le troisième rang des maladies cardio-vasculaires avec une incidence annuelle de l'ordre de 1/1000 par an. En France, la fréquence des TVP des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas par an.

Sa complication principale, l'EP, concerne plus de 20 000 décès par an en France, touchant un nombre non négligeable de patients présentant un cancer en phase terminale (2).

La MTEV est un problème majeur de santé publique souvent négligé. Une prévention efficace de cette maladie se traduirait par des bénéfices considérables pour la santé publique.

3. Mécanismes physiopathologiques :

Les 3 grands types de facteurs pouvant induire une TVP ont été décrits dans la triade de Virchow (Figure 2). Il s'agit de facteurs entraînant une stase sanguine ou plus souvent un ralentissement circulatoire, une lésion de la paroi veineuse ou une anomalie procoagulante de l'hémostase.

- **La stase veineuse :** Elle entraîne une hyperviscosité sanguine, l'accumulation locale ou régionale de facteurs procoagulants et de plaquettes et limite l'élimination de facteurs activés. Ce phénomène sera accentué par tout trouble de l'hémodynamique veineuse comme lors d'une insuffisance veineuse, d'une compression veineuse ou d'une immobilisation prolongée.
- **L'altération de la paroi veineuse :** On a eu tendance ces dernières années à minimiser l'importance des lésions vasculaires dans la constitution des TV, considérant que ce rôle était plus important dans les thromboses artérielles. Cette théorie est aujourd'hui remise en question puisque l'on estime que l'hypoxie au niveau des valvules pourrait à elle seule entraîner une altération des cellules endothéliales qui acquerront alors des propriétés procoagulantes. On peut

citer comme cause de l'atteinte endothéliale les traumatismes opératoires, par exemple lors de la pose d'une prothèse totale de genou (PTG) ou de la hanche (PTH) ou la pose d'un cathéter veineux.

- **Les anomalies de l'hémostase** : Elles entraîneront un état d'hypercoagulabilité, par exemple au cours de la grossesse ou dans le post-partum ou en cas de déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C ou S) nommé thrombophilie (9).

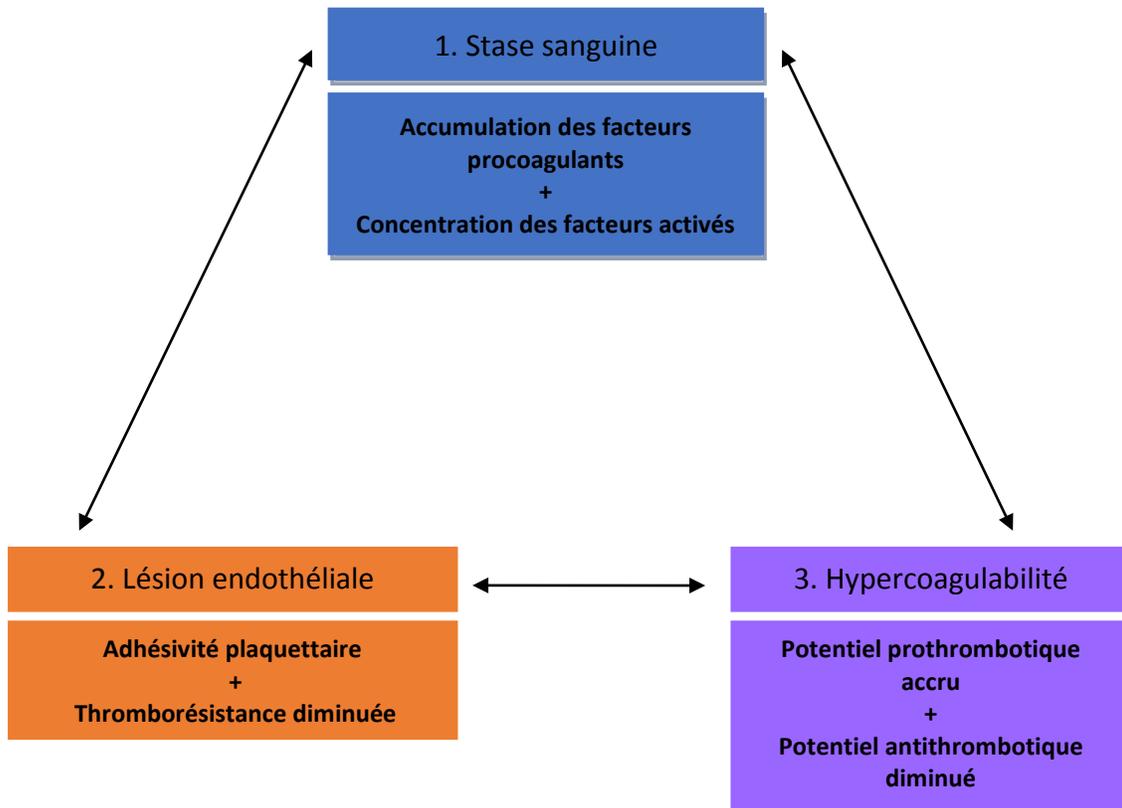


Figure 2: Triade de Virchow

Sous l'influence d'un ou plusieurs de ces facteurs, le thrombus se forme dans les veines drainées par les systèmes caves.

La majorité des thromboses veineuses débute dans les membres inférieurs parce qu'ils sont plus souvent et plus facilement immobilisés que les membres supérieurs.

Le thrombus prend naissance en général dans un nid valvulaire, souvent au niveau des veines du mollet ; il est alors asymptomatique et peut le rester plusieurs jours.

Lorsque les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y a un risque d'extension qui se fait en amont et surtout en aval avec un thrombus non adhérent à la paroi comportant un risque important d'EP. Secondairement, le thrombus va adhérer à la paroi et obstruer complètement la lumière vasculaire entraînant un syndrome obstructif responsable des phénomènes douloureux et de l'œdème. Lors d'une EP, le thrombus ou une partie du thrombus migrera vers la circulation pulmonaire (9, 10).

4. Facteurs de risque :

Il découle ainsi de la triade de Virchow les facteurs de risque de la MTEV qui peuvent être transitoires (situations à risque) ou permanents (2, 11) (Tableau I).

Tableau I : Facteurs de risque de MTEV selon la triade de Virchow

	Stase veineuse	Lésion de la paroi veineuse	Hypercoagulabilité
Âge > 60 ans		+	
Obésité	+		+
Cancers	+/-		+
Insuffisance cardiaque	+		
Insuffisance veineuse	+	+	
Antécédent de thrombose		+	
Grossesse	+		+
Thrombophilie			+
Immobilisation ou paralysie	+		
Chirurgie orthopédique (PTG, PTH)	+	+/-	+
Chirurgie générale	+	+	+

+ : implication comme facteur de risque de la triade de Virchow

+/- : implication comme facteur de risque de la triade de Virchow dans certains cas

5. Symptômes :

Les signes cliniques associés aux TVP des membres inférieurs (ou « phlébite ») sont l'œdème, la tension douloureuse du mollet, la rougeur et l'augmentation de la température cutanée. Ils sont unilatéraux.

Cependant, ces signes ne sont pas constants. En effet, plus d'une fois sur 2 les patients sont asymptomatiques lors d'une EP.

Des signes généraux sont également parfois présents (fièvre, tachycardie, angoisse...).

Les signes d'EP seront systématiquement recherchés en cas de TVP : dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, lipothymie, tachycardie (12).

6. Diagnostic :

Le diagnostic des TV doit être établi avec certitude en raison de la gravité potentielle de l'évolution de la maladie en l'absence de traitement anticoagulant.

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

Les examens de confirmation associent en général le dosage des D-dimères et l'échographie Doppler (12).

- **Le dosage des D-dimères** : Les D-dimères sont les produits de dégradation de la fibrine produite lors de l'activation de la coagulation. Ainsi, lors d'une thrombose, on observe une augmentation du taux des D-dimères plasmatiques. Cependant, ce dosage a une faible valeur prédictive positive lors de la MTEV car les causes d'augmentation des D-Dimères sont multiples (infection, âge, grossesse...). En revanche, devant une suspicion de MTEV, un taux normal des D-Dimères permet d'exclure une TVP et/ou une EP avec une valeur prédictive négative d'environ 98 %.
- **L'écho-doppler** : c'est l'examen de référence pour poser le diagnostic de TV car il n'est pas invasif et peut être répété autant de fois que besoin. L'écho-doppler permet l'étude bilatérale de l'ensemble des veines des membres inférieures remontant jusqu'à la veine cave inférieure (11).

7. Traitement préventif :

De nombreux décès associés à une MTEV sont dus à une EP subite demeurée non diagnostiquée et/ou non traitée. Bien que l'on dispose de traitements préventifs bien tolérés et efficaces, la mise en œuvre de mesures destinées à prévenir la MTEV reste à améliorer (8).

Le niveau de risque de MTEV est quantifié par rapport aux facteurs de risque propres au malade et à la nature de l'acte chirurgical s'il s'agit d'une prévention post-opératoire.

On distingue actuellement 3 niveaux de risque : risque faible, intermédiaire et élevé.

Le traitement mis en place chez le patient sera adapté au niveau de risque (7, 11).

La prophylaxie mécanique (bas de contention, appareil de compression pneumatique intermittente) ne doit pas être négligée. Elle doit être utilisée en première intention chez des patients à risque hémorragique élevé et être associée à la thromboprophylaxie pharmacologique chez certains patients (2).

La prévention des TVP passe par l'utilisation de médicaments tels que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux (Arixtra®), les AVK et tout récemment les nouveaux anticoagulants oraux comme le rivaroxaban (Xarelto®), le dabigatran (Pradaxa®) et l'apixaban (Eliquis®).

8. Traitement curatif :

Les patients atteints de TVP sont exposés à court terme au risque d'EP pouvant être mortelle et à long terme à un syndrome post-thrombotique caractérisé par des douleurs du membre inférieur, des varices, des œdèmes et parfois des ulcères cutanés.

Le traitement des TVP repose sur la mise en route d'un traitement anticoagulant et le port d'une contention élastique.

Cinq catégories de traitements anticoagulants peuvent être aujourd'hui utilisées :

- **les héparines non fractionnées (HNF) ;**
- **les HBPM ;**

- **le fondaparinux** (Arixtra®) ;
- **les antivitamines K** (AVK) en relais des héparines après la phase initiale de traitement ;
- **le rivaroxaban** (Xarelto®).

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.

Une durée de traitement courte (3 mois) peut être envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (chirurgie, immobilisation) et une durée de traitement plus longue peut être envisagée en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP idiopathique (11, 13).

B. La fibrillation auriculaire :

1. Définition :

La fibrillation auriculaire ou atriale (FA) est une tachycardie irrégulière née de l'oreillette ayant pour conséquence un rythme cardiaque rapide et irrégulier (tachyarythmie). La FA est confirmée par l'électrocardiogramme (ECG). On entend sous le terme général de FA : la fibrillation auriculaire et, par extension, le flutter auriculaire et la tachycardie atriale.

En supprimant la contraction atriale, en ralentissant les flux de vidange, en particulier dans l'oreillette gauche, et en induisant une dilatation atriale, la FA favorise la stase, la thrombose *in situ* et le risque embolique. La plupart des emboles prennent naissance dans l'oreillette gauche.

Elle est le plus souvent associée à une cardiopathie dont elle aggrave les conséquences (14, 15).

2. Epidémiologie :

La FA est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Sa prévalence d'environ 2 % dans la population adulte augmente avec l'âge. En effet, elle dépasse 8 % au-delà de 80 ans, deux tiers des patients en FA ont entre 75 et 85 ans. La FA est donc une maladie du sujet âgé.

Sa gravité vient de ses complications, au premier rang desquelles les AVC, dont le risque est multiplié par 5 en présence de FA. Un AVC sur 5 est secondaire à une FA (14).

3. Symptômes :

Lorsqu'elle est symptomatique (deux tiers des patients), la FA se manifeste par des palpitations, une dyspnée, une asthénie, des douleurs thoraciques et des syncopes. Elle peut aussi être révélée par une complication, l'AVC.

La fibrillation auriculaire peut être définie comme:

- paroxystique avec des épisodes se terminant spontanément en moins de 7 jours (généralement 48 heures) ;
- persistante nécessitant un choc électrique ou un traitement pharmacologique, avec des récurrences de plus de 7 jours ;
- permanente.

La FA reste une pathologie relativement réfractaire aux traitements médicamenteux actuels (15, 16).

4. Complications :

Deux types de complications peuvent survenir au décours d'une fibrillation auriculaire.

- **Les complications thromboemboliques :** Le principal risque est celui d'AVC. En effet, dans la FA, les signaux électriques qui traversent les oreillettes sont si rapides et désordonnés qu'ils ne permettent pas la vidange efficace du sang vers les ventricules. Par conséquent, le sang s'accumule dans les oreillettes et des caillots de sang sont susceptibles de se former dans ces cavités. Ces caillots peuvent ensuite migrer vers le cerveau ou d'autres parties du corps. Un AVC survient quand un caillot entraîne la thrombose d'une artère cérébrale (Figure 3).

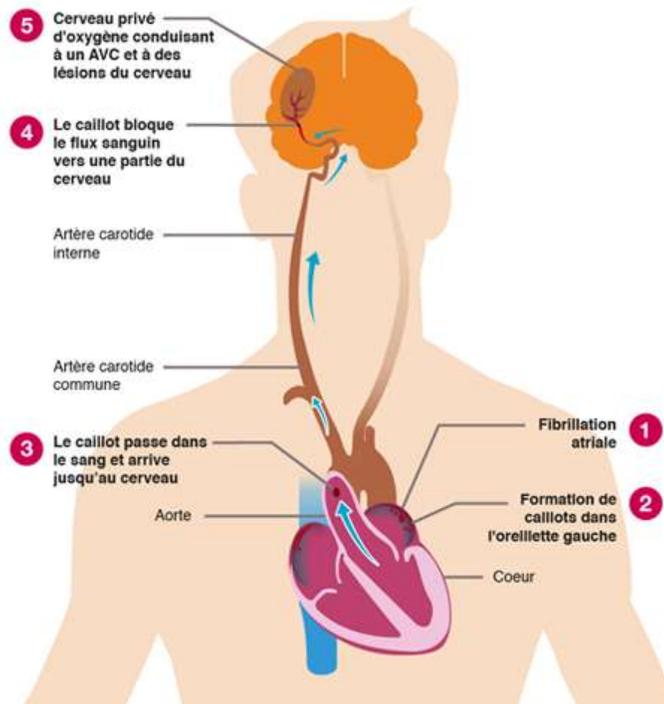


Figure 3: De la FA à l'AVC

- **Les complications hémodynamiques :** La FA est une cause majeure d'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante ou de décompensation d'une cardiopathie jusqu'alors bien tolérée (15).

5. Diagnostic :

Le bilan de base prend en compte l'examen clinique et son interrogatoire en mettant en évidence les symptômes associés à la FA ainsi que leur durée et fréquence, les facteurs déclenchants et la recherche d'épisodes antérieurs.

Le diagnostic de FA repose sur l'ECG de repos qui confirme l'arythmie et recherche des arguments en faveur d'une cardiopathie sous-jacente.

Un bilan hématologique et biochimique devra être fait avec notamment la mesure du taux de TSH et de la kaliémie puisqu'une hyperthyroïdie ou une hypokaliémie peuvent être responsables d'une FA transitoire et réversible (16).

6. Facteurs prédisposants :

Les principaux facteurs prédisposants à la FA sont :

- l'hypertension artérielle (la cause la plus fréquente) ;
- un âge supérieur à 75 ans ;
- l'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- des antécédents thromboemboliques ;
- les valvulopathies mitrales ;
- le diabète ;
- une malformation cardiaque ou maladie congénitale ;
- une hyperthyroïdie (15, 16).

A partir de ces facteurs prédisposants, on cherche alors à évaluer le risque thromboembolique. Il est tout à fait exceptionnel qu'une FA isolée, c'est-à-dire sur cœur sain, soit la cause d'un accident embolique, surtout chez le sujet jeune. Le plus souvent, la FA est associée à d'autres facteurs de risque thromboemboliques.

On retrouve les plus significatifs dans les scores prédictifs servant de guide aux indications de traitement antithrombotique. Le plus utilisé est le score de CHA₂DS₂-VASc.

- **Le score de CHA₂DS₂-VASc :**

L'évaluation du risque est basée sur 8 facteurs parmi lesquels 2 sont majeurs et comptent double : l'antécédent d'AVC et un âge supérieur à 75 ans.

Les autres facteurs pris en compte sont : l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies vasculaires, le sexe féminin et un âge compris entre 65 et 74 ans (Tableau II).

Cependant, dans les dernières recommandations européennes sur la fibrillation atriale, le seul critère du sexe féminin ne fait plus partie des facteurs de risque, sachant qu'il était clair que le sur-risque s'appliquait surtout aux femmes âgées.

Le score individuel va de 0 à 9 avec 0 indiquant un risque thromboembolique quasi nul de FA alors qu'à 9 il est maximal (17).

Tableau II: Score de CHA₂DS₂-VASc

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

7. Traitement :

- **La prise en charge d'une FA** passe par :
 - le traitement de son étiologie lorsque cela est possible ;
 - le ralentissement du rythme cardiaque grâce aux β-bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants et à la digoxine ;
 - la restauration du rythme sinusal à l'aide d'une cardioversion pharmacologique (anti-arythmiques) ou électrique.

Cette prise en charge passera également par un traitement anticoagulant proposé en fonction du score CHA₂DS₂-VASc :

- score 0 : aucun traitement anticoagulant ne sera instauré. Il s'agit d'hommes ou de femmes de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque ;

- score 1 : un traitement anticoagulant oral par AVK ou nouvel anticoagulant oral pourra être envisagé en se basant sur l'évaluation du risque hémorragique (score HAS-BLED) et les préférences du patient ;
- score ≥ 2 : une anticoagulation par AVK ou nouvel anticoagulant oral devra être mise en place sauf contre-indication (valves, insuffisants rénaux sévères) (17).

- **Le score HAS-BLED :**

Le score HAS-BLED permet d'évaluer le risque hémorragique chez ces patients. Il est calculé à partir des facteurs de risque cliniques de saignement.

Il peut être de 9 au maximum (Tableau III).

Il tient compte de :

- l'hypertension artérielle caractérisée par une pression systolique supérieure à 160 mmHg ;
- la dysfonction rénale, dialyse chronique, transplantation rénale ou créatinine plasmatique $\geq 200 \mu\text{mol/L}$;
- la dysfonction hépatique définie par la présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale).

Si ce score est supérieur à 3, il indique un haut risque hémorragique. Dans ce cas, la surveillance devra être renforcée suite à l'initiation d'un traitement antithrombotique (18).

Tableau III: Score HAS-BLED

Caractéristiques cliniques	Nombre de points attribués
Hypertension artérielle	1
Troubles hépatiques	1
Troubles rénaux	1
AVC	1
Antécédent ou prédisposition au saignement	1
INR labile	1
Âge ≥ 65 ans	1
Alcool ou traitement par AINS ou antiplaquettaires	1 ou 2

En résumé, tous les patients ayant une FA devraient être anticoagulés à l'exclusion des patients de moins de 65 ans ayant une FA idiopathique et isolée. Le choix de l'anticoagulation devra être fait entre les AVK et les nouveaux anticoagulants oraux. Les antiagrégants plaquettaires pourront être proposés aux patients à faible risque d'AVC ou en cas de contre-indication aux anticoagulants.

- **Les recommandations pour le traitement de la FA :**

Les dernières recommandations européennes d'Août 2012 font préférer les nouveaux anticoagulants oraux aux AVK sur l'argument d'une efficacité au moins identique, voire supérieure, et une diminution du nombre d'hémorragies intracrâniennes (19, 20, 21).

Néanmoins, la HAS (Haute Autorité de Santé) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ont récemment rappelé qu'en France les AVK demeurent le traitement de référence tandis que les nouveaux anticoagulants oraux sont une alternative (22).

Cette décision a été prise sur l'argumentation suivante :

- il n'existe actuellement pas de moyen permettant de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation induit par les NACO ;
- en raison de leur demi-vie courte, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise ;
- il n'existe actuellement pas d'antidote pour ces molécules en cas de surdosage.

Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle pas d'argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

La prescription des nouveaux anticoagulants oraux est envisageable chez les patients sous AVK dont l'INR n'est pas stabilisé malgré une observance correcte ou chez les patients qui ont une contre-indication aux AVK, qui y sont intolérants ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR (22).

Les anticoagulants sont donc indiqués dès le score CHA₂DS₂-VASc d'un ou plus. Cependant, certaines études ont montré que même à faible risque thromboembolique, le patient coronarien en FA pourrait tirer profit d'une anticoagulation.

En effet, cette étude portait sur des patients coronariens ayant un score CHA₂DS₂-VASc de zéro ou un, traités par un anticoagulant et/ou un antiagrégant plaquettaire. Les résultats ont montré que les événements cardiaques majeurs étaient significativement moindres chez les patients sous

anticoagulants et que les hémorragies n'étaient pas significativement augmentées malgré une tendance à plus d'évènements (23).

III. Les anticoagulants conventionnels :

Il existe 2 types de molécules anticoagulantes devenues des traitements de référence : les héparines avec les HNF et les HBPM, et les AVK. Ils ont démontré leur efficacité tant en curatif qu'en préventif.

A. Les héparines :

Les héparines sont des anticoagulants agissant par voie injectable. On distingue les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

1. Les héparines non fractionnées :

L'héparine non fractionnée ou héparine standard est un mélange complexe de mucopolysaccharides sulfatés extraits principalement de muqueuse intestinale de porc. La longueur des chaînes d'HNF varie de 10 à 100 sucres. Ainsi sa masse moléculaire varie de 3 000 à 30 000 Da. En raison de l'origine animale de ces préparations, les HNF présentent une variabilité de leur composition et donc de leur activité anticoagulante.

a. Mécanisme d'action :

L'effet de l'HNF sur la coagulation est immédiat mais indirect.

L'HNF se lie par une structure pentasaccharidique à l'antithrombine présente dans le plasma et exerce son action anticoagulante en catalysant l'action de l'antithrombine.

Le mode d'inactivation des facteurs de la coagulation par le complexe héparine/antithrombine diffère selon les facteurs considérés. Ainsi l'héparine catalyse l'inactivation de la thrombine par l'antithrombine en se fixant à la fois à l'enzyme et à l'antithrombine.

En revanche, l'inactivation du FXa par ce complexe ne nécessite pas de liaison de l'héparine au facteur.

On distingue ainsi 2 classes de molécules d'héparines en fonction de la longueur de leur chaîne (Figure 4).

Les molécules contenant plus de 18 résidus saccharidiques et ayant un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da catalysent l'action de l'antithrombine à la fois vis-à-vis du FIIa et du FXa.

Les molécules contenant moins de 18 résidus saccharidiques et dont le poids moléculaire est inférieur à 5 400 Da catalysent l'action de l'antithrombine uniquement vis-à-vis du FXa.

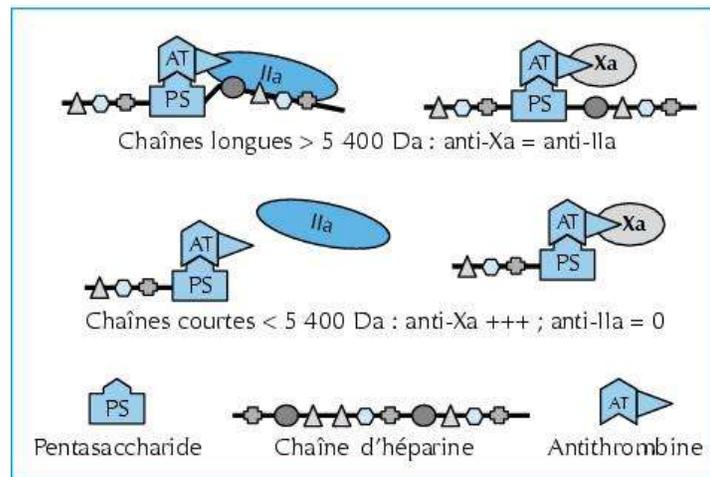


Figure 4: Mécanisme d'action des HNF

Virtuellement, toutes les chaînes d'HNF contiennent au moins 18 sucres et ont donc un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa égal à un.

L'HNF accélère et amplifie l'inhibition du FIIa et du FXa qui participe à la transformation de la prothrombine en thrombine, d'où son activité anticoagulante (7).

b. Caractéristiques pharmacocinétiques :

Les HNF sont inactivées dans le tube digestif, d'où l'administration par voie parentérale. En effet, elles seront administrées par voie intra-veineuse (IV) ou sous-cutanée (SC).

L'HNF ne traverse pas le placenta et ne passe pas dans le lait maternel.

Le début d'action est immédiat d'où la recommandation d'utilisation en situation d'urgence.

Aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans son élimination, elle peut donc être utilisée chez l'insuffisant rénal.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique dose-dépendante est de l'ordre de 60 à 120 minutes (24).

c. Indications :

Il existe 2 schémas d'utilisation des HNF :

- en traitement curatif :
 - de la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë ;
 - de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë ;
 - des embolies artérielles extracérébrales ;

- en traitement préventif :
 - de la MTEV ;
 - des thromboses artérielles (circuits de circulation extracorporelle, circuits d'hémodialyse).

L'HNF est commercialisée sous forme de sels de sodium (Héparine Choay®) administrable par voie IV ou SC, et sous forme de sels de calcium (Calciparine®) administrables exclusivement par voie SC.

La posologie varie selon l'indication et la voie d'administration. Toutes les préparations n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en unités internationales (UI) [*Dictionnaire Vidal*].

d. Contre-indications :

Les contre-indications absolues des HNF sont :

- des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) sous HNF ou HBPM ;
- des maladies hémorragiques constitutionnelles ;
- une lésion organique susceptible de saigner ;
- des manifestations ou tendances hémorragiques liées à un trouble de l'hémostase ;
- une hémorragie intracérébrale [*Dictionnaire Vidal*].

e. Surveillance du traitement :

La surveillance du traitement repose sur la surveillance de la numération plaquettaire et sur la mesure du TCA.

La numération plaquettaire sera faite avant tout traitement héparinique puis 2 fois par semaine.

Le TCA sera réalisé dès la 4^{ème} heure après la mise en place du traitement. La zone thérapeutique est un TCA du malade compris entre 1,5 et 2,5 fois le TCA témoin.

Par la suite, le TCA sera contrôlé quotidiennement s'il se trouve dans la zone thérapeutique. Sinon il faudra le contrôler toutes les 6 heures jusqu'à l'équilibre thérapeutique puis quotidiennement.

Le contrôle de la numération plaquettaire permettra de surveiller l'apparition d'une TIH qui affecte à peu près un patient sur 100 pour l'HNF (11).

2. Les héparines de bas poids moléculaire :

Les HBPM sont constituées de fragments d'HNF obtenus par dépolymérisation chimique ou enzymatique dont les poids moléculaires moyens sont d'environ 5 000 Da.

a. Mécanisme d'action :

Comme pour l'HNF, les HBPM exercent leur effet anticoagulant en se liant à l'antithrombine grâce à une séquence pentasaccharidique. Cette séquence est présente sur seulement un tiers des molécules d'HBPM.

Par ailleurs, la proportion des chaînes dont le poids moléculaire est supérieur ou inférieur à 5 400 Da varie selon chaque préparation d'HBPM. Cette proportion conditionne le rapport anti-Xa/anti-IIa. Ainsi les préparations d'HBPM ont un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa variant de 2 à 4 selon la distribution des poids moléculaires.

Les HBPM sont caractérisées par une activité anti-Xa élevée et une faible activité anti-IIa.

Aux doses préconisées, les HBPM n'allongent pas ou peu le TCA (7).

b. Caractéristiques pharmacocinétiques :

Les HBPM ont une biodisponibilité très élevée, de l'ordre de 90 à 100 %, après une injection SC alors que celle de l'HNF n'est que de 30 %.

Par ailleurs, elles ont une demi-vie d'élimination plasmatique 2 fois plus longue que celle de l'HNF. Ces 2 propriétés autorisent une administration prophylactique d'une seule injection sous-cutanée par 24 heures.

Les HBPM sont en grande partie éliminées par la voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, il y a donc risque d'accumulation et de surdosage, surtout en traitement curatif.

Les HBPM ne franchissent ni les séreuses, ni la barrière placentaire (7) [*Dictionnaire Vidal*].

c. Indications :

Les HBPM actuellement commercialisées en France sont la Fraxiparine® (nadroparine), la Fraxodi® (nadroparine), la Fragmine® (daltéparine), le Lovenox® (enoxaparine), l'Innohep® (tinzaparine) et la Clivarine® (reviparine).

Certaines indications sont communes à toutes les HBPM et d'autres sont spécifiques à certaines :

- traitement préventif du risque thromboembolique post-opératoire, notamment en chirurgie orthopédique, générale et oncologique ;
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (toutes sauf Fraxodi®) ;
- prévention des TVP chez les patients alités pour raison médicale (Lovenox®, Fragmine®) ;
- traitement curatif d'une TVP constituée ;
- traitement curatif de l'embolie pulmonaire (Lovenox®, Innohep®) ;
- traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë (Fragmine®, Lovenox®, Fraxiparine®).

d. Contre-indications :

Les contre-indications absolues des HBPM sont :

- des antécédents de TIH ;
- une hypersensibilité connue au médicament ;
- des manifestations hémorragiques liées à un trouble de l'hémostase ;
- une lésion organique susceptible de saigner ;
- une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

[*Dictionnaire Vidal*]

e. Surveillance du traitement :

Que ce soit dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif, il faut contrôler la numération plaquettaire avant le début du traitement puis 2 fois par semaine le premier mois. Par la suite, elle pourra être contrôlée une fois par semaine si le traitement est poursuivi. En effet, le risque de TIH reste présent même s'il est moindre qu'avec l'utilisation des HNF.

La fonction rénale devra également être contrôlée, en particulier chez les personnes âgées de plus de 75 ans, l'insuffisance rénale sévère étant une contre-indication à l'utilisation des HBPM.

La mesure de l'activité anti-Xa est recommandée dans le traitement curatif dans certaines situations : insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), poids extrêmes, hémorragie inexpliquée et sujet âgé. Le prélèvement doit être effectué au pic maximal d'activité, c'est-à-dire environ 4 heures après la troisième administration lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour, ou environ 5 à 6 heures après la deuxième administration lorsqu'il est délivré en une injection par jour.

La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée lors d'un traitement prophylactique.

3. Effets indésirables communs aux HNF et aux HBPM :

a. Risque hémorragique :

Le risque majeur des anticoagulants est le risque hémorragique. Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés afin de minimiser ce risque.

Les accidents hémorragiques graves sont notamment observés en présence de facteurs de risque associés comme par exemple le sujet âgé (notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge), l'insuffisance rénale, un poids inférieur à 40 kg, un traitement prolongé au-delà de la durée maximale préconisée de 10 jours, des lésions organiques susceptibles de saigner ou certaines associations médicamenteuses.

Le risque hémorragique est majoré en cas de traitement associé à l'acide acétylsalicylique, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), au dextran ou aux antiagrégants plaquettaires.

Il est donc important d'assurer une surveillance clinique du risque hémorragique (25).

b. Thrombopénies :

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont de 2 types.

Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 G/L), précoces (avant le 5^{ème} jour de traitement) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

La moins fréquente, de type II, d'origine immunologique induite par l'héparine, dite thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (TIH) est grave car associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Cette TIH est moins fréquemment observée avec une HBPM qu'avec une HNF.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 G/L et/ou une chute des plaquettes de plus de 30 % par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement.

Les TIH de type II apparaissent essentiellement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du dixième jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement lorsque des antécédents de TIH existent et en cas d'exposition préalable à l'héparine. De tels antécédents doivent donc être systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement.

Dans tous les cas, la survenue d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite une prise en charge spécialisée. Toute baisse significative de la numération plaquettaire chez un patient recevant de l'héparine doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique.

La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas, un contrôle immédiat de la numération et la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente (25).

B. Le fondaparinux (Arixtra®) :

Le fondaparinux est un nouvel anticoagulant mis sur le marché en 2002.

Il s'agit d'un pentasaccharide sulfaté de synthèse. Il représente la plus petite structure capable d'induire un changement de conformation de l'antithrombine pour potentialiser son activité anti-Xa.

Il est administré par voie sous-cutanée, sa biodisponibilité est de 100 %, il n'induit pas de thrombopénie à l'héparine et ne nécessite pas de suivi biologique.

Son action est rapide et sa demi-vie plasmatique de 17 heures permet de ne réaliser qu'une injection quotidienne. Son élimination est majoritairement rénale.

Il est utilisé pour les mêmes indications que les HBPM et est commercialisé sous le nom d'Arixtra® par le laboratoire GlaxoSmithKline.

C. Les antivitamines K (AVK) :

On distingue 2 classes d'antivitamines K (AVK) : les dérivés coumariniques (Coumadine®, Sintrom® et Minisintrom®) et les dérivés de l'indanedione (Préviscan®).

Avant l'arrivée récente sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux, les AVK, utilisés depuis plus de 60 ans, étaient les seuls anticoagulants à agir par voie orale.

A l'inverse des héparines qui sont les anticoagulants de l'urgence, les AVK ont un délai d'action qui n'est pas immédiat. Ils sont utilisés pour les traitements prolongés en relais des héparines.

La surveillance biologique et clinique de ces médicaments à marge thérapeutique étroite est essentielle, d'où l'importance de l'éducation thérapeutique des patients sous AVK en officine, avec en particulier les entretiens pharmaceutiques.

1. Mécanisme d'action :

Les AVK empêchent indirectement l'action de la vitamine K qui est nécessaire à l'activité d'une γ -carboxylase indispensable à la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de 2 inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S).

Les AVK inhibent la vitamine K oxydoréductase (VKOR) responsable de la transformation de la forme oxydée en forme réduite de la vitamine K. En effet, la vitamine K réduite est nécessaire à la dernière étape de la synthèse de ces protéines de la coagulation, à savoir la transformation de molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH_2 terminale de ces facteurs en acide γ -carboxyglutamique (2).

En l'absence de vitamine K, ces facteurs ne sont pas γ -carboxylés et ne peuvent pas se fixer sur les surfaces phospholipidiques. En conséquence, la vitesse de la coagulation sera fortement ralentie.

2. Caractéristiques pharmacocinétiques :

Les AVK n'agissent qu'après un certain délai puisqu'ils n'ont pas d'action sur les facteurs de la coagulation circulants déjà synthétisés. Les AVK ne sont donc pas des médicaments de l'urgence et leurs effets sur la coagulation ne devront être contrôlés qu'après un délai de 36 à 48 heures au minimum.

Les AVK ont une résorption digestive rapide et presque complète.

Leur fixation aux protéines plasmatiques est importante (90 à 99 %) et réversible. Ainsi les médicaments AVK sont présents sous 2 formes dans le plasma : une libre et active, l'autre inactive et liée aux protéines. Toute perturbation de l'équilibre entre ces 2 formes modifie l'efficacité des AVK.

Par ailleurs, leur métabolisation est hépatique (par le cytochrome P450) et leur élimination urinaire. Ils traversent le placenta et passent dans le lait, les AVK sont donc contre-indiqués lors de la grossesse et de l'allaitement.

Les molécules diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques (Tableau IV). Ainsi il existe des AVK d'action brève et intermédiaire (< 10 heures) et des AVK d'action longue (> 10 heures). En cas d'action brève ou intermédiaire, il est recommandé 2 prises quotidiennes. En cas d'action longue, une mono-prise journalière est justifiée (11, 26).

Tableau IV: Propriétés pharmacocinétiques des AVK

Dénomination commune internationale	Princeps	Demi-vie	Durée d'action	Délai d'action
AVK à demi-vie courte				
Acénocoumarol	Sintrom®	8 heures	2 - 3 jours	24 - 48 heures
AVK à demi-vie longue				
Fluindione	Préviscan®	31 heures	3 - 4 jours	36 - 72 heures
Warfarine	Coumadine®	35 - 45 heures	3 - 5 jours	36 - 72 heures

3. Indications :

Le traitement par AVK est le traitement anticoagulant adapté aux prises en charge au long cours.

Leurs indications sont :

- le traitement et la prévention de la MTEV ;
- la prévention des embolies systémiques chez des patients atteints de cardiopathies emboligènes (prothèses valvulaires, valvulopathies, fibrillation auriculaire) et dans certains cas d'infarctus du myocarde ;
- les thromboses sur cathéter [*Dictionnaire Vidal*].

Le choix de l'AVK sera fait entre les AVK à demi-vie courte et ceux à demi-vie longue.

Le traitement est plus difficile à équilibrer avec les AVK à demi-vie courte et il sera nécessaire de fractionner la dose en 2 prises journalières.

A l'inverse, les AVK à demi-vie longue pourront être prescrits en une prise journalière, de préférence le soir, afin de pouvoir corriger la dose le jour même du contrôle biologique par INR.

4. Contre-indications :

Les contre-indications des AVK sont les suivantes :

- une hypersensibilité connue au médicament ;
- un syndrome hémorragique ;
- une lésion susceptible de saigner (ulcère gastro-duodéal en évolution, varices œsophagiennes, AVC récent sauf embolie systémique, hypertension maligne, intervention neurochirurgicale ou oculaire récente) ;
- une insuffisance hépatique ou rénale sévère ;
- une grossesse et un allaitement ;
- les injections et ponctions par voie intra-musculaire, intra-artérielle, intra-articulaire ;
- certaines associations médicamenteuses : aspirine et salicylés à forte dose, miconazole (Daktarin®), millepertuis [*Dictionnaire Vidal*].

5. Effets indésirables :

a. Effets indésirables hémorragiques :

Les AVK ont une balance bénéfices/risques relativement bien connue. Cependant, le principal risque de la prescription de ces molécules est le risque hémorragique.

Les AVK sont, en France, la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables iatrogènes (17 000 hospitalisations par an) et leur consommation n'a cessé d'augmenter ces dernières années.

Cette iatrogénie est liée essentiellement à leur fenêtre thérapeutique étroite, à la grande variabilité de la réponse individuelle au traitement en raison de facteurs génétiques et environnementaux et aux nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires, d'où la mise en place d'une surveillance clinique et biologique étroite lors d'un traitement par AVK. Il est également impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés pour minimiser ces risques iatrogènes.

Les manifestations hémorragiques peuvent être de gravité diverse : gingivorragie, épistaxis, hématurie, méléna, rectorragie... Les patients sous AVK devront ainsi connaître ces signes hémorragiques pour pouvoir consulter leur médecin ou pharmacien en cas de signes graves.

Notons qu'on estime que pour environ un tiers des patients sous AVK, l'INR n'est pas maintenu dans les zones thérapeutiques cibles (27).

b. Effets indésirables non hémorragiques :

Il peut également être observé lors d'un traitement par AVK :

- des éruptions cutanées allergiques de type urticaire ou prurit, réversibles à l'arrêt du traitement (principalement pour les dérivés coumariniques) ;
- des manifestations immuno-allergiques observées essentiellement pour les dérivés de l'indanedione (Préviscan®).

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement (25).

6. Surveillance du traitement :

Un traitement anticoagulant par les AVK requiert une surveillance biologique pour adapter la dose optimale pour chaque patient afin d'obtenir une bonne efficacité thérapeutique avec un minimum de risque hémorragique. En effet, il existe une grande variabilité inter-individuelle de réponse au traitement.

Le test de surveillance utilisé est l'INR, un mode d'expression du temps de Quick (TQ) qui réduit les différences dues aux réactifs utilisés par les laboratoires. Plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente (chez un sujet non traité, l'INR est de un).

Deux zones thérapeutiques ont été définies en fonction de l'indication du traitement AVK (Tableau V).

Tableau V: Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK

Indications	INR cible
<ul style="list-style-type: none"> • Prévention primaire des thromboses veineuses en chirurgie de hanche • Prévention des récurrences et traitement en relais de l'héparinothérapie de la TVP et EP • Prévention des embolies systémiques en cas de FA ou d'IDM 	2,5 (2 à 3)
<ul style="list-style-type: none"> • Valvulopathies mitrales • Prothèse valvulaire mécanique • Embolies systémiques récurrentes 	3,7 (3 à 4,5)

La posologie est à adapter par ¼ de comprimé (pour le Préviscan®) ou ½ comprimé (pour la Coumadine®).

Les premiers contrôles doivent se faire 48 heures pour l'acénocoumarol à 72 heures pour les AVK à demi-vie longue après la première prise.

Un deuxième contrôle est effectué, selon les cas, entre 3 et 6 jours après la première prise. Les contrôles ultérieurs sont pratiqués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis espacés progressivement jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

L'introduction d'un autre traitement ou sa suppression, une modification de posologie ou la survenue d'un évènement intercurrent (en particulier infectieux) doivent être suivis d'un contrôle de l'INR dans les 2 à 4 jours qui suivent ces changements (25).

- **Surdosage asymptomatique :**

Dans tous les cas, il convient d'en rechercher la cause et d'y remédier (Tableau VI) (28).

Tableau VI: Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK en fonction de l'INR.

INR mesuré	INR cible 2,5	INR cible 3,7
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K 	
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement • 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Avis spécialisé recommandé pour un traitement éventuel d'1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
$\text{INR} \geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement • 5 mg de vitamine K par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Avis spécialisé sans délai et hospitalisation recommandés

Un contrôle de l'INR sera réalisé le lendemain. S'il persiste dans la zone supra-thérapeutique, les mesures ci-dessus seront reconduites (11).

- **Surdosage symptomatique :**

Un INR en urgence est réalisé. Lorsqu'il s'agit d'une hémorragie mineure, il suffit généralement d'interrompre le traitement 24 heures puis de le reprendre à dose moindre.

S'il s'agit d'une hémorragie plus grave, il faudra alors corriger l'hypocoagulabilité grâce à une prise de vitamine K1 et/ou de PPSB (c'est-à-dire l'apport des facteurs déficitaires pour rétablir un taux suffisant de FII, FVII, FIX, FX) (25).

IV. Les nouveaux anticoagulants oraux :

A. Le développement des nouveaux anticoagulants oraux :

1. La recherche de l'anticoagulant idéal :

Les AVK et les héparines sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années. En effet, l'HNF a été découverte en 1916, la warfarine en 1941 et les HBPM dans les années 1980. Ils sont encore aujourd'hui les traitements anticoagulants de référence.

Les AVK étaient, jusqu'alors, le seul traitement anticoagulant efficace par voie orale. Notons que la vente des AVK a doublé en France entre 2000 et 2011.

Les traitements anticoagulants parentéraux actuellement sur le marché comme les HNF, les HBPM et le fondaparinux (Arixtra®) sont reconnus pour leur efficacité, en particulier dans la prévention et le traitement de la MTEV.

Mais la nécessité d'utiliser la voie parentérale est un inconvénient pour leur utilisation à long terme de même que le risque de TIH nécessitant un suivi régulier de la numération plaquettaire. Ces inconvénients ont pu contribuer au peu de respect des recommandations d'extension de la thromboprophylaxie avec les HBPM ou l'Arixtra® pour les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure.

Depuis plus de 50 ans, les AVK sont également des traitements de référence de la MTEV, en particulier la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de FA.

Ces composés souffrent de certains défauts comme un délai d'action lent, une variabilité inter-individuelle et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Ce sont également des traitements dangereux et difficiles à suivre pour les patients puisqu'un surdosage entraîne un risque hémorragique et un sous-dosage un risque thrombotique.

En France, le coût de ces accidents iatrogènes induits par les AVK est probablement supérieur à 760 millions d'euros par an (2).

Par addition d'un évident besoin médical de thérapies innovantes, les industriels pharmaceutiques ont montré un important intérêt dans le développement de nouveaux médicaments anticoagulants. Ceci a conduit à une des plus intensives recherches dans la découverte médicamenteuse des 3 dernières décennies.

En effet, l'industrie pharmaceutique est en perpétuelle recherche de l'anticoagulant idéal. Cet anticoagulant devrait avoir les caractéristiques suivantes :

- être actif par voie orale pour plus de simplicité d'utilisation ;
- une bonne biodisponibilité et un délai d'action rapide ;
- un effet anticoagulant stable et prévisible ;
- une large marge thérapeutique ;
- peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires ;
- un antidote efficace ;
- l'absence de surveillance biologique ;
- un rapport bénéfices/risques élevé ;
- un coût raisonnable.

2. La découverte des nouveaux anticoagulants oraux :

Malgré les connaissances accumulées sur le système de la coagulation, sa complexité a présenté de nombreux obstacles à la découverte et au développement de potentielles molécules anticoagulantes efficaces et sûres. La quête de ces nouveaux anticoagulants a été considérablement facilitée lorsque les structures en 3 dimensions des 2 acteurs principaux de la cascade de coagulation, la thrombine et le facteur Xa, ont été connues.

Ceci a en effet permis de se focaliser sur de nouvelles classes d'anticoagulants capables de cibler spécifiquement une étape de la coagulation ou une enzyme (25).

- **Inhibiteurs directs de la thrombine :**

Les anticoagulants traditionnels avaient déjà ciblé la thrombine. En effet, les héparines catalysent son inhibition par l'intermédiaire de l'antithrombine et les AVK bloquent sa biosynthèse. Ce sont donc des inhibiteurs indirects de la thrombine, contrairement aux nouveaux anticoagulants.

La thrombine est un choix logique puisqu'elle intervient dans la phase finale de la coagulation en transformant le fibrinogène en fibrine.

L'un des premiers inhibiteurs directs de la thrombine utilisable par voie orale à arriver sur le marché dans la prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique a été le ximélagatran. Il a été retiré en 2006, moins d'un an après cette mise sur le marché, à cause de son hépatotoxicité.

Le point de départ de ces travaux de recherche a été de synthétiser des peptide-like inhibiteurs de la thrombine capables de complexer la thrombine bovine pour mieux comprendre les interactions entre ces 2 molécules, notamment au niveau du site actif de la thrombine.

L'analyse structurale de ces nouvelles molécules a permis d'optimiser leur activité et de déterminer leur mode de liaison à la thrombine humaine, de sélectionner des molécules stables sur le plan métabolique et avec des propriétés pharmacocinétiques acceptables.

Un composé - le dabigatran - a été identifié en raison de sa grande sélectivité vis-à-vis de la thrombine, de sa forte activité inhibitrice, de sa longue durée d'action anticoagulante chez les rats et d'une bonne tolérance à hautes doses.

Cependant, cette molécule n'était pas active par voie orale du fait de sa polarité. Elle a donc été convertie en pro-drogue active par voie orale. Grâce à ce profil prometteur, le dabigatran etexilate a été sélectionné pour un développement clinique (29).

- **Inhibiteurs directs du facteur Xa :**

Dans cette recherche de nouveaux anticoagulants, le facteur Xa est une cible particulièrement prometteuse puisqu'il joue un rôle-clef dans la coagulation.

Même si ce facteur Xa avait été identifié comme une cible prometteuse au début des années 80, les tests pharmacologiques n'ont réellement commencé qu'à la fin des années 80.

Ainsi 2 composés d'origine naturelle, inhibiteurs du FXa, ont été isolés chez une sangsue et une tique molle : respectivement l'antistasine et le TAP (Tick Anticoagulant Peptide). Des travaux sur ces molécules, réalisés notamment au travers de modèles animaux, ont permis de mieux comprendre le rôle du FXa dans la thrombose et de prouver qu'il était une cible thérapeutique envisageable.

Après les résultats encourageants des études utilisant les versions recombinantes des inhibiteurs naturels du FXa, les firmes pharmaceutiques ont cherché à développer des inhibiteurs directs et sélectifs.

De nombreux travaux ont montré que l'inhibition du FXa produit des effets anti-thrombotiques en diminuant la génération de thrombine et ainsi en réduisant l'activation de la coagulation et des plaquettes sans affecter l'activité de la thrombine existante. La thrombine résiduelle générée semble suffisante pour assurer l'hémostase normale.

Ainsi, pour cette raison, un inhibiteur direct du FXa pourrait potentiellement présenter un avantage par rapport aux antithrombotiques déjà présents sur le marché.

Tous les inhibiteurs potentiels du FXa contenaient des résidus très basiques requis pour une haute affinité de liaison avec le FXa mais ils étaient associés à une pauvre absorption par voie orale. Un criblage de plus de 200 000 molécules a permis d'identifier des composés appartenant à différentes classes chimiques et inhibant sélectivement le FXa humain. C'est dans ce contexte que ces travaux ont abouti à la synthèse du rivaroxaban (30, 31).

B. Le rivaroxaban (Xarelto®) :

1. Structure chimique et relations structure-activité :

Le nom de la molécule rivaroxaban est 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (Figure 5).

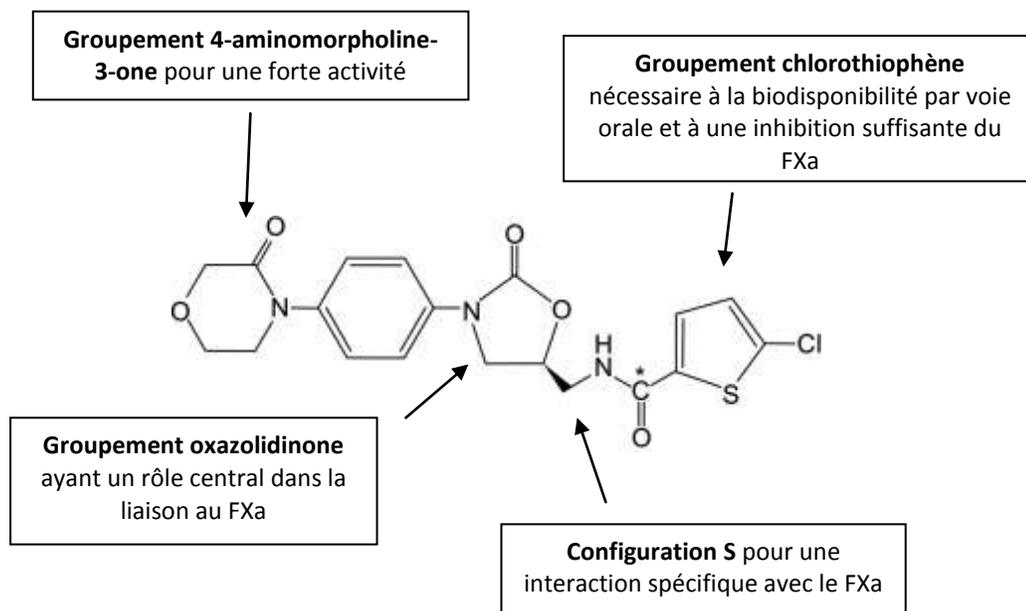


Figure 5 : Structure chimique du rivaroxaban.

De nombreuses recherches ont eu lieu dans la famille des oxazolidinones, généralement connue pour son profil pharmacocinétique favorable. L'optimisation de ces produits nécessitait d'insérer dans leur structure un groupe fortement basique essentiel pour interagir avec l'acide aspartique 189 dans la poche de spécificité S1 du FXa humain mais ceci était associé à une faible absorption orale.

A l'inverse, le mode de liaison du rivaroxaban à la poche S1 du FXa ne nécessite pas d'intervention d'un groupement basique. En effet, l'interaction clef dans la poche S1 met en jeu le chlore du groupe chlorothiophène, qui interagit avec la tyrosine 228. Cette nouvelle interaction permet alors une biodisponibilité par voie orale suffisante de l'inhibiteur du FXa (31, 32).

2. Mécanisme d'action :

Le rivaroxaban, commercialisé sous le nom de Xarelto® par le laboratoire Bayer Healthcare, exerce ses effets anticoagulants en inhibant directement, sélectivement et réversiblement le facteur Xa libre et lié au caillot sans lier la thrombine. L'inhibition du FXa empêche la transformation du facteur II en facteur IIa (thrombine) et diminue donc la génération de la thrombine. L'inhibition de la génération de thrombine par l'inhibition du FXa passe aussi bien via la voie extrinsèque qu'intrinsèque.

Le rivaroxaban est 100 000 fois plus sélectif pour le FXa que pour la thrombine, le FVIIa et le FIXa.

Les études *in vitro* montrent que le rivaroxaban n'interfère pas avec le système protéine C-protéine S-thrombomoduline. Il inhibe également indirectement l'agrégation des plaquettes ce qui pourrait être particulièrement bénéfique pour la prévention ou le traitement des thromboses artérielles.

In vivo, le rivaroxaban réduit la formation de thrombus dans des modèles animaux de thrombose veineuse (rats et lapins). Il a aussi une activité anticoagulante dose-dépendante dans les modèles de thromboses artérielles (31).

3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie :

Le rivaroxaban inhibe de façon dose-dépendante l'activité du FXa et ce durant 5 à 12 heures.

Il est rapidement absorbé avec une concentration maximale dans le plasma obtenue 2 à 4 heures après la prise. La biodisponibilité par voie orale est d'environ 80 à 100 % pour une dose de 10 mg.

Le rivaroxaban est métabolisé par le cytochrome P450 (en particulier CYP3A4, CYP2J2) et est éliminé en partie par voie rénale sous forme inchangée en impliquant la glycoprotéine P. L'activité du rivaroxaban peut donc être modifiée en cas d'association avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A4 et de la glycoprotéine-P.

Il est distribué de manière hétérogène dans les tissus et organes. Il serait en mesure de passer dans le placenta. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (92-95 %).

Le rivaroxaban possède un mode d'élimination double :

- un tiers sous forme inchangée par les reins ;
- deux tiers sont métabolisés par le foie en métabolites inactifs avec une partie éliminée par les reins et l'autre par voie fécale.

Lorsqu'il est administré à des patients de plus de 75 ans, des insuffisants rénaux (avec une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min), des personnes pesant moins de 50 kg ou des patients avec une maladie hépatique, le rivaroxaban risque de s'accumuler dans l'organisme majorant le risque hémorragique.

Sa demi-vie est d'environ 5 à 9 heures.

Grâce à ses profils pharmacocinétique et pharmacodynamique prévisibles, le rivaroxaban peut être donné à des doses fixes chez des patients adultes sans besoin de tests biologiques de routine, si ce n'est une surveillance régulière de la fonction rénale (31) [*Résumé des caractéristiques du produit*].

4. Indications et posologies :

Le rivaroxaban existe sous 3 dosages différents : des comprimés de 10 mg, 15 mg et 20 mg.

Les schémas posologiques diffèrent en fonction des indications et de la fonction rénale évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft.

Ses indications thérapeutiques et posologies correspondantes sont :

- **le traitement des TVP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et EP suite à une TVP aiguë chez l'adulte.** La dose recommandée est de 2 prises de 15 mg par jour pendant les 3 premières semaines, puis de 20 mg par jour en une prise. La durée du traitement est évaluée au cas par cas. Une diminution de la dose de 20 à 15 mg doit être envisagée si le risque de saignement prévaut sur le risque de récurrence.
- **la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque** tels que : l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, un âge supérieur à 75 ans, le diabète et un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. La posologie est de 20 mg en une prise par jour. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose recommandée est de 15 mg par jour en une prise quotidienne.
- **la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée (prothèse totale de hanche ou de genou).** La dose recommandée est de 10 mg par jour en une prise [*Résumé des caractéristiques du produit*].

De plus, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a récemment donné un avis favorable quant à l'extension d'indication du rivaroxaban concernant la prévention secondaire en post-syndrome coronarien aigu (SCA). Administré à la dose de 2,5 mg 2 fois par jour en association avec un traitement antiagrégant, il serait indiqué en prévention des événements athérombotiques (infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire, AVC) après un SCA chez les adultes avec biomarqueurs cardiaques élevés (33).

5. Contre-indications :

Le rivaroxaban ne doit pas être prescrit dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ;
- grossesse et allaitement ;
- lésion ou maladie susceptible de saigner ;
- traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant sauf en cas de relais.
- l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min [*Résumé des caractéristiques du produit*].

C. Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) :

1. Structure chimique et relations structure-activité :

Le noyau benzimidazole présent dans la molécule de dabigatran possède 3 substituants essentiels pour interagir avec les différentes poches de spécificité de l'enzyme cible, la thrombine (Figure 6). En effet, le groupement benzamidine interagit avec un résidu aspartate dans la poche S1 de l'enzyme.

Le méthyl-benzimidazole s'intègre parfaitement dans la poche S2 hydrophobe de la thrombine. La poche S4 est une poche peu profonde qui lie les groupements aromatiques des inhibiteurs, comme le cycle pyridine du dabigatran.

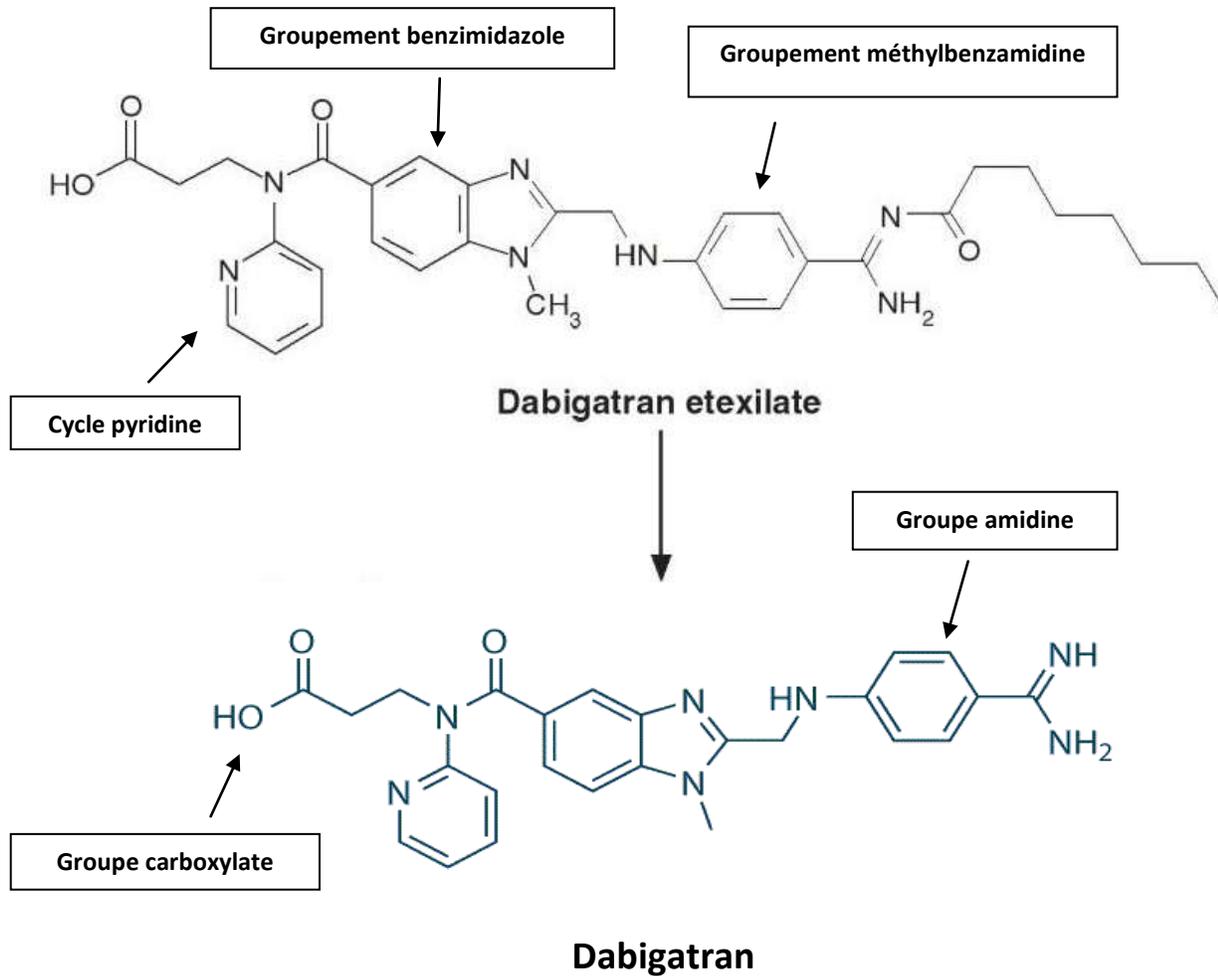


Figure 6 : Structure chimique du dabigatran et de sa pro-drogue.

De plus, la lipophilie des nombreuses molécules testées était inversement proportionnelle à la puissance de l'inhibition du FIIa. Des groupements polaires ont alors été introduits pour augmenter l'hydrophilie, tout en permettant de réduire la liaison aux protéines plasmatiques.

Ainsi, une « double pro-drogue », le dabigatran etexilate, a été synthétisée en masquant le groupement amidinium par un ester carbamate et en changeant le carboxylate en un groupe ester. Les groupements polaires sont restaurés *in vivo* par un clivage hydrolytique (29, 32, 34)

2. Mécanisme d'action :

Le dabigatran etexilate, commercialisé sous le nom de Pradaxa® par le laboratoire Boehringer Ingelheim, est une prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Ce n'est qu'après administration par voie orale qu'elle est rapidement absorbée et convertie en dabigatran par hydrolyse.

Il a été démontré dans les études de phase II de cette molécule qu'il existe une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant.

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine. Il inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. La thrombine permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot.

L'efficacité significative de l'anticoagulation dose- et temps-dépendante a été démontrée après administration IV du dabigatran dans des modèles animaux de thrombose veineuse induite (29, 34).

3. Pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Après administration orale, le dabigatran etexilate est converti rapidement et complètement par une estérase en dabigatran, la forme active dans le plasma.

La biodisponibilité du dabigatran est d'environ 6,5 %.

Après administration orale, on observe une augmentation rapide de sa concentration plasmatique avec une concentration maximale atteinte entre une demi-heure et 2 heures.

Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du CYP450. Il n'y a donc pas d'interactions entre le Pradaxa® et les inhibiteurs ou inducteurs du CYP450.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran. Cependant, les gélules ne doivent en aucun cas être ouvertes avant la prise puisque cela augmente de 75 % la biodisponibilité et donc le risque de saignement. Les gélules doivent donc être intactes à chaque administration.

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques est faible et indépendante de la concentration. Sa distribution tissulaire est modérée.

Sa demi-vie d'environ 12 heures, est indépendante de la dose mais peut être prolongée en cas d'insuffisance rénale.

Le dabigatran est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée [*Résumé des caractéristiques du produit*].

4. Indications et posologies :

Le dabigatran est commercialisé sous le nom de Pradaxa® en gélules sous 3 dosages différents : 75 mg, 110 mg et 150 mg.

A noter que les indications varient en fonction du dosage : les formes à 75 et 110 mg sont indiquées dans la prévention des thromboses après chirurgie orthopédique, les formes à 110 et 150 mg sont quant à elles indiquées dans la prévention des AVC et de l'embolie systémique en cas de FA non valvulaire.

Ses indications et schémas posologiques sont les suivants :

- **la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients ayant subi une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) (Tableau VII);**

Tableau VII: Posologie et adaptations posologiques du Pradaxa® dans la prévention des ETEV

Indication	Posologie courante	Adaptations posologiques	
Prévention des ETEV après chirurgie programmée (PTG, PTH)	1 gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention puis 2 gélules de 110 mg 1 fois/j pendant 10 j (genou) ou 28 à 35 j (hanche)	Âge ≥ 75 ans	- 1 gélule de 75 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention puis 2
		Insuffisance rénale modérée	gélules de 75 mg 1 fois/j (même durée)
		Traitement concomitant avec le vérapamil	- Si insuffisance rénale + traitement par vérapamil, diminution à 75 mg /j

- **le traitement prophylactique de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque :**
 - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
 - insuffisance cardiaque symptomatique ;
 - âge ≥ 75 ans ;
 - âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

La dose quotidienne recommandée est de 300 mg par jour, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Une réduction posologique est nécessaire dans certaines conditions (Tableau VIII).

Tableau VIII: Adaptations posologiques du Pradaxa® dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

Facteurs associés à un risque hémorragique et nécessitant une réduction posologique	Posologie adaptée
Âge ≥ 80 ans	220 mg par jour, soit 110 mg 2 fois par jour
Âge entre 75 ans et 80 ans	- Posologie courante - Au cas par cas, 220 mg par jour, soit 110 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	- Posologie courante - Si risque élevé de saignement, 220 mg par jour, soit 110 mg 2 fois par jour
Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (vérapamil, amiodarone, quinidine)	Pour le vérapamil uniquement : 220 mg par jour, soit 110 mg 2 fois par jour
Gastrite, œsophagite ou RGO	220 mg par jour, soit 110 mg 2 fois par jour

5. Contre-indications :

Les contre-indications du Pradaxa® sont les suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft ≤ 30 mL/min) ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- lésion ou maladie susceptible de saigner ;
- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant sauf en cas de relais ;
- insuffisance hépatique ;
- traitement concomitant avec le kétoconazole par voie systémique, l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus et le dronédarone ;
- porteur de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

D. L'apixaban (Eliquis®) :

1. Structure chimique et relations structure-activité :

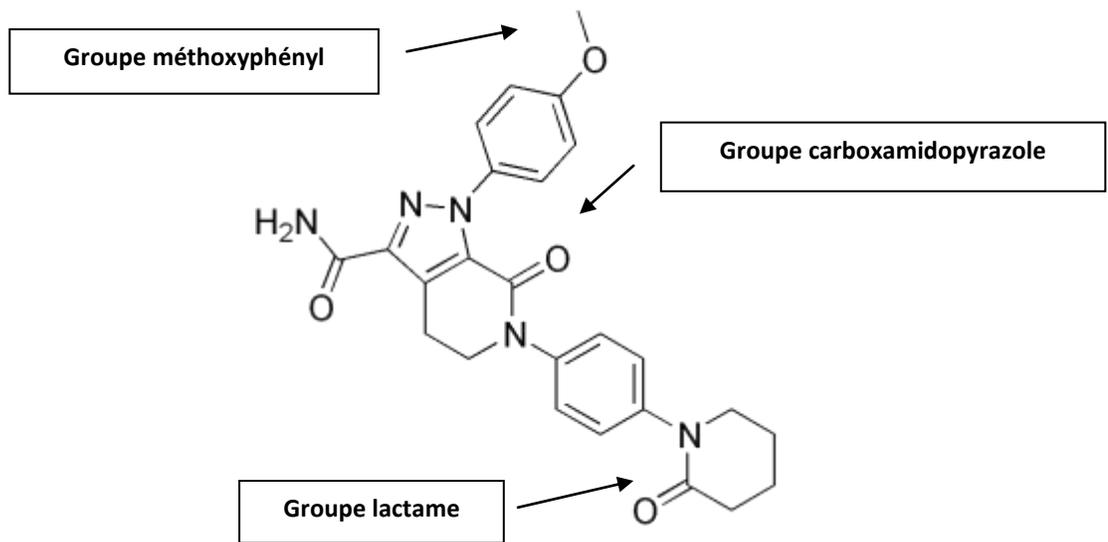


Figure 7 : Structure chimique de l'apixaban.

Des dérivés d'isoxazolines ont été les composés précurseurs de la découverte de l'apixaban.

L'apixaban, de son nom chimique 1-(4-Méthoxyphényl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide, est composé de nombreux groupes basiques ou neutres (Figure 7).

Il possède un groupement central carboxamidopyrazole, impliqué dans la biodisponibilité par voie orale et la spécificité d'inhibition du FXa. Le fait que ce groupement soit un double cycle permet d'avoir une meilleure inhibition du FXa que s'il s'agissait d'un cycle simple.

C'est le groupement méthoxyphényl qui interagit avec la poche de spécificité S1 du FXa, tandis que le groupement aryllactame s'insère dans la poche hydrophobique S4 du FXa (35).

2. Mécanisme d'action :

L'apixaban commercialisé sous le nom d'Eliquis® est un inhibiteur oral, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du FXa. Il exerce son activité antithrombotique indépendamment de l'antithrombine, contrairement aux héparines.

L'apixaban est 30 000 fois plus sélectif pour le FXa que pour les autres facteurs de la coagulation et il inhibe le FXa libre et lié au caillot, et l'activité du complexe prothrombinase. Ainsi il permet de stopper la formation de thrombine et de prévenir le développement du thrombus. Il inhibe également indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Ceci suggère que l'apixaban pourrait, par un double mécanisme, prévenir et traiter à la fois les thromboses veineuses et artérielles (35).

3. Pharmacocinétique et pharmacodynamique :

La biodisponibilité de l'apixaban est d'environ 50 %.

Il est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues entre 3 et 4 heures après la prise. L'absorption d'aliments n'a pas d'effets sur ces dernières, l'apixaban peut donc être pris en dehors ou pendant les repas.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 %.

L'apixaban ou Eliquis® est éliminé de plusieurs manières :

- environ un quart est métabolisé et retrouvé en majorité dans les selles ;
- un autre quart est aussi excrété par voie rénale ;
- le reste est éliminé sous forme inchangée par les voies biliaires et intestinales.

Sa demi-vie est d'environ 12 heures. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat de la glycoprotéine P (35).

4. Indications et posologies :

Eliquis® existe sous forme de comprimés à 2,5 mg, commercialisés par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. Des comprimés dosés à 5 mg devraient arriver prochainement sur le marché.

Ses 2 indications sont :

- **la prévention des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTG ou PTH.**

Sa posologie recommandée est d'un comprimé de 2,5 mg 2 fois par jour. La première prise doit avoir lieu 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

La durée du traitement recommandée est de 32 à 38 jours pour la PTH et de 10 à 14 jours pour la PTG.

- **la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique en cas de FA non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque** tels que l'antécédent d'AVC ou d'AIT, âge \geq 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique.

La dose recommandée est de 2 prises quotidiennes de 5 mg.

Contrairement à l'indication pour la prévention des ETEV, celle-ci nécessite un ajustement posologique pour les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg ou créatinine sérique \geq 15 mg/L. La posologie recommandée sera alors de 2,5 mg 2 fois par jour.

Cette indication est en cours d'admission pour son remboursement par la Sécurité Sociale.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux légers à modérés pour ces 2 indications. [*Résumé des caractéristiques du produit*].

5. Contre-indications :

Les contre-indications quant à l'utilisation de l'Eliquis® sont les suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;

- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou à un risque de saignement cliniquement significatif ;
- lésion ou affection susceptible de saigner ;
- traitement concomitant avec un autre anticoagulant [*Résumé des caractéristiques du produit*].

E. Surveillance et gestion des risques :

Etant donné le caractère nouveau de ces médicaments, les autorités de santé renforcent la surveillance autour de ces 3 molécules. En effet, de nombreux rappels concernant leur prescription sont régulièrement émis par l'ANSM et l'HAS.

Par ailleurs, l'Assurance Maladie surveille particulièrement ces traitements dont l'impact économique est important car le coût d'un traitement par AVK se situe entre 10 et 15 euros par mois contre 75 euros avec les NACO.

Il a ainsi été observé que depuis un an, près de la moitié des patients qui débutent un traitement anticoagulant oral s'est vue prescrire un traitement par NACO et que sur cette même période, en France, près de 100 000 patients sont passés d'un traitement AVK à un traitement sous NACO (36)

1. Effets indésirables :

Les effets indésirables sont de 2 types : hémorragiques ou non.

a. Risque hémorragique :

Le risque majeur des anticoagulants en règle générale est le risque hémorragique. Il est donc impératif de respecter scrupuleusement les indications, les posologies et les durées de traitement.

Comme tous les anticoagulants, les nouveaux anticoagulants oraux doivent être utilisés avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru. Ainsi, de nombreuses situations sont susceptibles de majorer le risque de saignement : patients âgés, insuffisance rénale, faible poids (< 50 kg), associations médicamenteuses...

La tolérance des nouveaux anticoagulants a été évaluée dans différentes études de phase II et III (Tableau IX).

Tableau IX: Evènements indésirables hémorragiques

Indications	Xarelto®			Pradaxa®		Eliquis®	
	pETEVE	tTVP	FAnv	pETEVE	FAnv	pETEVE	FAnv
Posologie journalière	10 mg	J1-21 30 mg J22 et + 20 mg	20 mg	150 ou 220 mg	220 ou 300 mg	5 mg	5 ou 10 mg
Nombre de patients	6 097	2 194	7 750	6 684	12 042	5 924	11 886
Durée du traitement	39 j	21 mois	41 mois	30 j environ	Max 3 ans	20 j en moyenne	1,7 an en moyenne
Pourcentage d'effets indésirables	6,8 %	22,7 %	28 %	14 %	26,5 %	11 %	21 %
Nature des effets indésirables	3,3 % saignements 1 % anémie	27,8 % saignements 2,2% anémie	3,6 % hémorragies majeures	< 2 % d'évènements hémorragiques majeurs	16,5 % saignements	Anémie Hémorragie Contusion Nausée	Epistaxis Contusion Hématurie Hématome Hémorragie oculaire Hémorragie gastro-intestinale

pETEVE : prévention des évènements thromboemboliques

tTVP : traitement des TVP et prévention de leurs récives

FAnv : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FA non valvulaire

[Résumés des caractéristiques des produits] (25).

La balance bénéfices/risques de ces produits reste positive à condition que leur utilisation soit encadrée avec, en particulier, une surveillance de la fonction rénale systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement et durant ce dernier.

b. Risques non hémorragiques :

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence lors des études cliniques :

- des troubles digestifs : avec notamment nausées, diarrhées, constipation, dyspepsies et douleurs abdominales ;
- des anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) et des γ -glutamyltransférase (γ GT) ;
- quelques cas de thrombopénie ;
- des éruptions cutanées, urticaire et prurit : en particulier pour le rivaroxaban ;
- un sur-risque d'infarctus du myocarde avec le dabigatran (risque relatif de 1,35 par rapport à la warfarine). Certaines études tendent à faire penser qu'il s'agirait d'un effet de classe anti-thrombine puisque les études ont pris en considération 2 autres molécules de cette classe : le ximélagatran et une molécule expérimentale d'AstraZeneca, l'AZD0837 (25, 37).

2. Précautions d'emploi quant à l'utilisation des nouveaux anticoagulants :

a. Interactions médicamenteuses :

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires avec les AVK, d'où l'intérêt de développer de nouveaux anticoagulants par voie orale avec moins d'interactions et donc moins de risque hémorragique.

Les inhibiteurs du FXa sont métabolisés par le CYP450, et en particulier le CYP3A4 contrairement au Pradaxa®. Cependant, le dabigatran etexilate est un substrat du transporteur P-gp (glycoprotéine P). Ainsi les inhibiteurs du FXa et de la thrombine devront être utilisés avec précaution s'ils sont administrés de manière concomitante avec des médicaments agissant respectivement sur le métabolisme du CYP3A4 et de la P-gp (Tableaux X et XI).

Tableau X: Interactions médicamenteuses communes aux NACO

Médicaments	Niveau de l'interaction	Risques	Recommandations
+ acide acétylsalicylique	À prendre en compte (à doses antiagrégantes)	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	- Rapport bénéfices/risques de l'association aspirine à forte dose + NACO défavorable → choisir un autre antalgique - Association aspirine à faible dose + NACO justifiée dans certaines situations correctement évaluées
+ AINS	Association déconseillée	- Augmentation du risque de saignement - Agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS - Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle	- Prudence et surveillance clinique renforcées - Eviter les traitements de longue durée - Privilégier d'autres antalgiques comme le paracétamol, la codéine et la morphine
+ antiagrégants plaquettaires	À prendre en compte	Augmentation du risque hémorragique	Association sous surveillance
+ autre anticoagulant	Contre-indication	Risque de saignement accru	Prudence particulière en cas de relais

Tableau XI: Interactions médicamenteuses spécifiques aux différents NACO

Médicaments	Niveau de l'interaction	Risques
<i>Interactions spécifiques au dabigatran</i>		
+ ciclosporine, tacrolimus + itraconazole, kétoconazole + dronédarone	Contre-indication	Augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran avec majoration du risque de saignement
+ anticonvulsivants inducteurs enzymatiques + rifampicine	Association déconseillée	Diminution des concentrations plasmatiques du dabigatran avec diminution de l'effet thérapeutique
+ amiodarone, quinidine, vérapamil	Précaution d'emploi	Augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran avec majoration du risque de saignement → adaptation posologique si nécessaire
<i>Interactions spécifiques au rivaroxaban et à l'apixaban</i>		
+ inhibiteurs puissants du CYP3A4	Association déconseillée	Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et de l'apixaban avec majoration du risque de saignement
+ anticonvulsivants inducteurs enzymatiques + rifampicine	A prendre en compte	Diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et de l'apixaban avec risque de diminution de l'effet thérapeutique

b. Surveillance du traitement :

Tout d'abord, il convient d'évaluer le risque hémorragique avant toute décision de prescription. En effet, il faut prendre en considération :

- l'âge du patient ;
- son poids corporel, sa situation clinique et ses comorbidités ;
- évaluer sa fonction rénale avec la formule de Cockcroft et Gault ;
- vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.

L'absence de contrôle biologique de routine ne doit pas dispenser d'un suivi régulier du patient.

La fonction rénale devra être évaluée au moins une fois par an voire plus fréquemment dans certaines situations à risque (sujet âgé, interactions médicamenteuses...).

Il faudra également être particulièrement attentif à la survenue d'effets indésirables, notamment lors d'un relais de 2 traitements anticoagulants, d'une association avec un antiagrégant plaquettaire... Le patient devra éviter toute automédication pour minimiser le risque iatrogène.

Le patient sous NACO devra alors savoir reconnaître les signes cliniques d'une hémorragie (épistaxis, gingivorragie, pâleur, fatigue...) et la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique.

La survenue de troubles digestifs (dyspepsie, nausées) sera également contrôlée (39).

c. Le cas des porteurs de valves mécaniques :

Les nouveaux anticoagulants sont indiqués en cas de FA non valvulaire. Cependant, pour le dabigatran, cela va plus loin puisqu'il est contre-indiqué chez les porteurs de valves mécaniques nécessitant un traitement anticoagulant.

En effet, l'essai RE-ALIGN (étude de phase II prospective et randomisée) évaluant le Pradaxa® chez 252 sujets porteurs de valves mécaniques a été interrompu. Cet essai comparait le dabigatran etexilate et la warfarine.

Les résultats de cette étude ont montré un risque significativement plus important d'évènements thromboemboliques (de type thrombose de valve et AVC) et hémorragiques chez les patients traités par dabigatran (40).

3. Plan de gestion de risque :

Les NACO sont de nouveaux médicaments avec un risque iatrogène potentiellement important, d'où la surveillance accrue de l'ANSM à leur égard.

Le rivaroxaban et le dabigatran font l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR) tandis que l'apixaban est sous surveillance renforcée.

- **L'apixaban sous surveillance renforcée :**

Chaque mois, l'agence européenne du médicament (EMA) publie une liste de médicaments européens faisant l'objet d'une surveillance renforcée, dont l'apixaban fait partie.

L'inscription de l'Eliquis® sur cette liste est justifiée par un moindre recul de son utilisation du fait de sa récente mise sur le marché et d'un manque de données sur son utilisation à long terme. Cette surveillance renforcée sera axée sur le risque hémorragique et les atteintes hépatiques.

Cela permet aux autorités de santé de disposer de données complémentaires sur ce médicament récent.

- **Le rivaroxaban et le dabigatran, objets d'un plan de gestion des risques :**

Un PGR est un outil pour les autorités sanitaires permettant de surveiller les médicaments, en particulier ceux récemment mis sur le marché comme c'est le cas pour le Xarelto® et le Pradaxa®. Leur motif de surveillance est le risque hémorragique.

Ils font tous les deux l'objet d'un suivi au niveau européen visant à évaluer leur sécurité d'emploi et d'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

➤ **Le dabigatran :**

Le PGR européen du dabigatran comprend le suivi des d'infarctus du myocarde et des atteintes hépatiques en plus du risque hémorragique.

En effet, l'hépatotoxicité est un risque potentiel puisqu'un autre inhibiteur de la thrombine a été retiré du marché à cause de cela : le ximélagatran. Mais lors des essais cliniques, le Pradaxa® semblait posséder une faible toxicité hépatique.

En plus de ces essais cliniques, des études post-AMM sont actuellement en cours pour les 2 indications du dabigatran.

Dans le cadre de la chirurgie orthopédique, 3 études post-AMM sont en cours :

- une étude observationnelle afin d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité du dabigatran chez 5 000 patients traités en pratique courante ;
- une étude observationnelle afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dabigatran chez 500 patients ayant une insuffisance rénale modérée ;
- une étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie afin d'évaluer les paramètres de coagulation chez des patients sous dabigatran présentant une insuffisance rénale modérée (41).

Deux études post-AMM sont prévues chez les patients atteints de FA non valvulaire :

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

Les données de l'ANSM de Novembre 2013 indiquent qu'en Mars 2013, 10,1 % des patients sous traitement anticoagulant par voie orale en France sont sous dabigatran et que depuis sa commercialisation en Décembre 2008, 1 624 cas graves liés à la prise de ce traitement ont été retenus par la commission de surveillance dont 175 décès d'origine hémorragique pour 66 % d'entre eux (41).

Un plan de minimisation du risque a également été mis en place par l'ANSM à l'aide de documents remis aux prescripteurs et aux patients. Il s'agit de guides de prescription pour les 2 indications et de carnets de surveillance à remettre aux patients (42).

➤ **Le rivaroxaban :**

Le PGR européen du rivaroxaban comprend le suivi des accidents hémorragiques, des troubles hépatiques, pancréatiques et rénaux.

Tout comme le dabigatran, des études post-AMM sont menées concernant le rivaroxaban :

- l'étude Xamos compare la sécurité d'emploi du rivaroxaban par rapport à d'autres traitements pour la prévention des ETEV en cas de chirurgie orthopédique ;
- l'étude Xalia évalue le profil de sécurité d'emploi à long terme du rivaroxaban dans le traitement de la TVP aiguë, en recensant le nombre d'hémorragies majeures et en estimant la mortalité toutes causes confondues ;
- l'étude Xantus évalue, quant à elle, le profil de sécurité d'emploi à long terme chez les patients présentant une FA non valvulaire ;
- une étude en Angleterre concernant la prescription par les médecins généralistes et spécialistes évalue la sécurité d'emploi et les conditions d'utilisation du rivaroxaban.

Les données de l'ANSM de Novembre 2013 indiquent qu'en Mars 2013, 19,2 % des patients sous traitement anticoagulant par voie orale en France sont sous rivaroxaban et que depuis sa commercialisation en mai 2009, 1 566 cas graves liés à la prise de ce traitement ont été retenus par la commission de surveillance dont 127 décès d'origine hémorragique pour 65 % d'entre eux.

De la même manière que pour le dabigatran, le rivaroxaban possède un plan de minimisation du risque avec des guides de prescription remis aux médecins et des carnets de surveillance pour les patients (43).

V. Etat des lieux et perspectives de l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux :

A. Etat des lieux et problèmes soulevés par l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux :

Les anticoagulants sont associés à un risque hémorragique particulièrement élevé. Cette iatrogénie est inhérente à leur mode d'action.

Ainsi ils représentent la première cause d'effets indésirables graves et les AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables.

De plus, la consommation d'anticoagulants ne cesse d'augmenter depuis 10 ans (elle a presque doublé concernant les AVK) avec le vieillissement de la population.

Les nouveaux anticoagulants oraux révolutionnent l'utilisation des traitements anticoagulants par voie orale, les AVK étant les seuls utilisables pendant des dizaines d'années. Mais ils sont eux aussi associés à un risque hémorragique élevé et sont, contrairement aux anticoagulants conventionnels, encore peu connus, d'où la surveillance accrue dont ils font l'objet.

Ayant obtenu une extension d'indication dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FA non valvulaire, ces nouveaux anticoagulants seront administrés chez des patients plus âgés que pour la chirurgie orthopédique, polymédiqués, avec un plus grand risque d'insuffisance rénale et pour une durée de traitement prolongée.

L'absence de surveillance biologique en routine et leur facilité de prescription peuvent engendrer le non-respect des recommandations thérapeutiques, d'où de nombreux rappels quant à leur utilisation par l'ANSM.

L'ANSM estime qu'il existe des facteurs d'évitabilité des effets indésirables liés à ces traitements chez 25 % des patients (sujet âgé, absence de contrôle de la fonction rénale, non-respect des interactions médicamenteuses ou des posologies) (28).

Devant ces nombreux constats, nous avons mené une étude de cas de patients hospitalisés sous NACO. Cette étude a soulevé plusieurs questions concernant l'utilisation de ces nouveaux traitements.

1. Etude de cas en milieu hospitalier:

a. Présentation et objet de l'étude :

Cette étude a pour but de rendre compte des conditions de prescription des nouveaux anticoagulants oraux sur le terrain. Cela a permis de vérifier si les recommandations de prescription et de suivi concernant les nouveaux anticoagulants oraux étaient respectées.

Elle a inclus 12 patients : 5 d'entre eux étaient hospitalisés à l'Hôpital Cardiologique du CHRU de Lille et les 7 autres au Centre Hospitalier de Sambre Avesnois à Maubeuge. Cette étude a été menée durant le premier semestre 2013.

L'objectif principal de ce travail était, après recueil du contexte de prescription des NACO chez ces patients, de rapporter quels types de problèmes pouvaient poser la prescription de ces nouveaux traitements.

b. Résultats et analyse des facteurs de risque et des conditions de prescription :

Sur les 12 patients inclus, 4 sont des femmes et l'âge moyen des patients est de 74 ans (de 55 à 89 ans). Tous les patients inclus étaient sous NACO en raison d'une FA non valvulaire.

- **Score de CHA₂DS₂-VASc :**

Les facteurs de risque cardiovasculaires de ces patients ont été recueillis, en particulier ceux du score de CHA₂DS₂-VASc, permettant de calculer ce score pour chacun d'entre eux et d'évaluer la légitimité de la prescription d'un traitement anticoagulant chez ces patients (Tableau XII).

Tableau XII: Score de CHA₂DS₂-VASc pour chaque patient de l'étude

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Total
Insuffisance cardiaque	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	7/12
Hypertension artérielle	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	7/12
Âge ≥ 75 ans	0	0	2	0	0	0	2	2	0	0	2	2	5/12
Diabète	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	5/12
AVC / AIT / embolie	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	2	3/12
Maladie vasculaire	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	4/12
Âge 65 – 74 ans	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	4/12
Sexe féminin	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	4/12
Score	1/9	3/9	3/9	4/9	3/9	5/9	6/9	3/9	2/9	4/9	6/9	7/9	

P = patient

Pour tous les patients à l'exception d'un, le score est supérieur à 2, ce qui légitime la prescription d'un anticoagulant chez ces patients. Seul un patient présentait un score de 1 du fait de son sexe féminin.

D'après les dernières recommandations européennes, ce seul facteur de risque n'impose pas la prescription d'un traitement anticoagulant. Pour cette patiente, le traitement anticoagulant a été instauré du fait de troubles du rythme importants, responsables de malaises répétés.

Un tiers des patients ont un score CHA₂DS₂-Vasc supérieur à 5 indiquant qu'il s'agit de patients qui présentent un risque élevé d'AVC en lien avec leur FA non valvulaire.

- **Autres facteurs de risque et modalités de prescription du nouvel anticoagulant :**

Dans le tableau suivant ont été rassemblés pour chacun des patients inclus dans l'étude le type de NACO prescrit et sa posologie, le traitement anticoagulant utilisé avant les NACO le cas échéant, l'évaluation de la fonction rénale du patient par le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault, le score HAS-BLED, les traitements concomitants présentant des interactions avec les NACO et des remarques particulières liés aux circonstances de prescription du NACO (Tableau XIII).

Tableau XIII: Résumé des principales caractéristiques des patients de l'étude.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
NACO prescrit et posologie	Pradaxa® 300 mg/j	Xarelto® 15 mg/j	Xarelto® 15 mg/j	Xarelto® 20 mg/j	Xarelto® 20 mg/j	Xarelto® 15 mg/j	Xarelto® 15 mg/j	Pradaxa® 220 mg/j	Pradaxa® 220mg/j	Xarelto® 20 mg/j	Xarelto® 20 mg/j	Xarelto® 20 mg/j
Adaptation posologique pour le NACO	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
Précédent traitement anti-coagulant	HNF	Non	Préviscan®	Préviscan®	Non	Préviscan®	Coumadine®	Non	Préviscan®	HBPM	Héparine	Préviscan®
Cl créat selon Cockcroft et Gault (en mL/min)	93	53	22	88	180	68	32	29	86	76	59	70
Score de HAS-BLED (/9)	0	3	2	3	2	3	5	2	1	2	2	3
Interactions médicamenteuses	Cordarone® (précaution d'emploi)	Non	Kardégic 75 mg (à surveiller)	Non	Non	Non	Non	Cordarone® (précaution d'emploi)	Non	Non	Non	Non
Autres facteurs de risque cardiovasculaires	Dyslipidémie Obésité morbide (IMC=40)	Dyslipidémie Alcool (> 40g/j)	Âge élevé (≥ 75 ans)	Tabagisme sevré < 1 an	Obésité morbide (IMC=47) Dyslipidémie	Obésité (IMC=36) Alcool Dyslipidémie	Âge élevé (≥ 75 ans)	Âge élevé (≥ 75 ans)	Dyslipidémie	Antécédent d'IDM	Obésité (IMC=37) Âge élevé (≥ 75 ans)	Âge élevé (≥ 75 ans)
Autres remarques	Arrêt du Kardégic® (325 mg/j)	Arrêt des antiagrégants	Patient dénutri (IMC=17) Valve biologique	Mal équilibré sous AVK			Surdosage sous Coumadine® avec hématome	Rectorragie sous Pradaxa® Valve cardiaque ancienne		Association Lovenox® + Xarelto® durant 2 j		INR instable sous AVK

IMC : indice de masse corporelle

➤ **Type de nouvel anticoagulant oral prescrit :**

Dans cette étude, seuls 3 patients sur 12 sont sous Pradaxa[®], les autres sont sous Xarelto[®]. Cette constatation est en accord avec les données récentes de l'ANSM qui indiquent qu'en Septembre 2013, en France, le Xarelto[®] a été 2 fois plus prescrit que le Pradaxa[®] (28).

Une des raisons pouvant expliquer ce recours plus fréquent au Xarelto[®] est la restriction d'utilisation plus importante pour le Pradaxa[®] que pour le Xarelto[®] quant à l'insuffisance rénale.

En effet, le Pradaxa[®] est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire en dessous de 30 mL/min de clairance de la créatinine, contrairement au Xarelto[®] qui peut être utilisé jusqu'à 15 mL/min de clairance.

➤ **Posologie :**

Concernant les posologies auxquelles ont été prescrits les nouveaux anticoagulants oraux, les questions à se poser étaient les suivantes : la posologie était-elle en accord avec l'indication ? Est-ce qu'une adaptation posologique était nécessaire ? Si une adaptation posologique était mise en place, était-elle utile et respectait-elle les recommandations ?

Pour l'ensemble des patients, la posologie est en accord avec l'indication, c'est-à-dire de 15 ou 20 mg par jour pour le rivaroxaban et de 220 ou 300 mg par jour pour le dabigatran, suivant s'il y avait adaptation posologique ou non.

Chez la moitié des patients, la posologie du nouvel anticoagulant a été adaptée selon leurs facteurs de risque. La raison principale de cette adaptation est généralement l'insuffisance rénale.

En effet, certains patients sont des insuffisants rénaux chroniques, avec une insuffisance rénale modérée, comme pour les patients 2 et 6. L'adaptation posologique est donc légitime et suit les recommandations.

La formule de Cockcroft et Gault implique par définition que plus l'âge est élevé, plus la clairance de la créatinine diminue. Cela se vérifie chez les patients 3, 7, 8 et 11 âgés de plus de 75 ans qui ont donc une

clairance basse et sont considérés comme insuffisants rénaux. Pour le patient 3, le facteur poids renforce le fait que la clairance soit basse puisqu'il s'agit d'un patient d'un faible poids.

Une adaptation posologique est donc requise chez ces patients et ont été réalisées exceptées pour le patient 11 qui est à la limite de l'insuffisance rénale modérée et qui aurait dû connaître une adaptation posologique.

Au contraire, pour le patient 9, une adaptation posologique a été faite sans raison apparente.

De plus, pour le patient 5, la clairance est surestimée à cause de son poids de 140 kg.

Lors de la prescription des nouveaux anticoagulants oraux, se pose donc la question primordiale de l'évaluation de la fonction rénale.

➤ **Traitement anticoagulant avant mise sous NACO :**

Ensuite, nous avons cherché si ces patients avaient déjà eu un traitement anticoagulant, si oui de quel type et s'il s'agissait d'un relais AVK - nouvel anticoagulant.

Pour le plus grand nombre de patients (9 d'entre eux), il ne s'agissait pas de leur premier traitement anticoagulant. En effet, ils avaient eu un traitement par AVK auparavant pour 6 d'entre eux ou par une héparine pour les 3 autres.

Deux patients avaient un traitement antiagrégant par le passé puis ont évolués vers un traitement anticoagulant.

Tandis que 3 patients étaient sous AVK et sont passés à un nouvel anticoagulant pour cause d'instabilité de l'INR, ce qui est conforme aux recommandations : la seule raison qui justifie le changement d'un traitement AVK pour un relais par nouvel anticoagulant est le fait que l'INR soit déséquilibré.

Concernant le patient 6, le relais s'est fait dans le sens inverse, le Xarelto® a été arrêté pour être remplacé par le Préviscan® car ce patient est insuffisant rénal chronique.

Le médecin a préféré utiliser un traitement mieux connu et ayant un antidote en cas de surdosage. En effet, les AVK restent la référence pour un patient avec une clairance inférieure à 30 mL/min pour une anticoagulation par voie orale.

Pour le patient 5, les médecins ont hésité entre la prescription d'un AVK et d'un nouvel anticoagulant. Le Xarelto® a été préféré chez ce patient car il s'agit d'un sujet jeune (< 65 ans), le nouvel anticoagulant est donc moins contraignant car sans contrôle biologique.

De plus, le patient était sous antiagrégant plaquettaire, qui a été arrêté suite à la décision de le placer sous nouvel anticoagulant.

➤ **Les interactions médicamenteuses :**

A propos des prescriptions associées aux NACO pour les patients de l'étude, nous avons pu observer la coprescription d'antiagrégant plaquettaire pour un patient et de Cordarone® pour 2 patients.

Concernant l'association antiagrégant - nouvel anticoagulant, elle est mal documentée et est donc à éviter, surtout en cas de facteurs de risque hémorragiques.

Le patient 3 a cependant bénéficié, malgré le risque de saignement, de l'association du Kardégic® à faible dose (75 mg) et du Xarelto® à dose diminuée.

Ce patient possède de nombreux facteurs de risque hémorragiques : un âge élevé (≥ 75 ans), une insuffisance rénale et un poids corporel faible (≤ 50 kg).

Il souffre d'un rétrécissement aortique qui a été pris en charge par remplacement valvulaire aortique percutané, le Kardégic® devant être maintenu à vie selon les recommandations après l'implantation de la valve.

Une certaine prudence et une surveillance régulière, notamment de la fonction rénale, sont donc de rigueur chez ce patient.

Quant aux patients 1 et 8, le Pradaxa® a été associé à la Cordarone®, un anti-arythmique inhibiteur de la glycoprotéine P dont le Pradaxa® est un substrat. Ainsi leur association peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques du Pradaxa®, d'où la précaution d'emploi pour cette association médicamenteuse.

Lors de la prescription de nouveaux anticoagulants oraux, les interactions médicamenteuses doivent être au centre des points importants à contrôler pour la bonne tolérance du traitement.

c. Conclusion de l'étude :

Dans la majorité des cas analysés, les indications, posologies, adaptations posologiques, contre-indications et précautions d'emploi vis-à-vis de certains facteurs de risque hémorragiques comme l'insuffisance rénale sont respectées par les prescripteurs.

Cependant, on peut observer pour une minorité de patients certaines incohérences quant à la manipulation des NACO.

Par exemple, les médecins ont pour habitude d'associer les antiagrégants plaquettaires et les AVK, mais lorsqu'il s'agit des nouveaux anticoagulants oraux et non des AVK, le choix de cette association devient plus compliqué.

Ainsi notre patient 2 a reçu durant 2 jours du Xarelto® 15mg, du Kardégic® 75 mg et du Plavix®. Cette association a ensuite été arrêtée pour laisser place au Xarelto® seul.

Les médecins rencontrent également quelques difficultés quant à la posologie à prescrire au patient. Pour exemple, on pourra citer le patient 6 dont le traitement par nouvel anticoagulant a été instauré à 20 mg par jour. Puis quelques jours plus tard, le patient a vu sa posologie abaissée à 15 mg par jour pour cause d'insuffisance rénale.

Cette insuffisance rénale étant chronique, donc connue dans ses antécédents, les médecins auraient dû prescrire le nouvel anticoagulant à 15 mg par jour dès le début.

Cet épisode prouve que les médecins méconnaissent encore les détails de prescription de ces nouveaux médicaments, d'où les nombreux rappels de la part de l'ANSM.

Certains médecins sont également hésitants quant à la prescription de NACO et préfèrent prescrire les AVK, médicaments pour lesquels il y a plus de recul d'utilisation avec un antidote en cas de surdosage et d'hémorragie.

Par exemple, pour le patient 8, le médecin du service d'hospitalisation de ce patient voulait changer le traitement par nouvel anticoagulant et le remplacer par un AVK. Mais le cardiologue a souhaité maintenir le Pradaxa® chez ce patient.

Parfois, les prescripteurs ont aussi tendance à « jongler » entre les différents anticoagulants, qu'ils soient parentéraux ou oraux, en fonction des événements qui se déroulent.

Pour exemple, le patient 7 a été hospitalisé pour un surdosage en AVK (INR à 6) avec hématome du membre supérieur, hématome sous-dural et anémie aiguë sur fond d'insuffisance rénale fonctionnelle.

L'AVK a donc été arrêté mais l'anticoagulation étant nécessaire chez ce patient (score de CHA₂DS₂-VASc à 6/9), c'est une héparine qui est venue le remplacer, la Calciparine[®], afin de traiter une embolie pulmonaire.

Néanmoins, ce patient est resté avec un bilan de la coagulation très fluctuant depuis le début de son hospitalisation : le ratio du TCA oscillant de 2 jusqu'à plus de 5 et un TP d'environ 10 %. Le TCA étant instable, le médecin a décidé de remplacer la Calciparine[®] par le Xarelto[®] après avis d'un cardiologue. Puis le lendemain, le traitement fut de nouveau modifié après avis neurologique (le patient ayant un antécédent d'AVC) : le Xarelto[®] fut arrêté pour être remplacé par la Calciparine[®] de nouveau.

En résumé, le patient a subi en l'espace d'une dizaine de jours 3 changements de traitement anticoagulant à cause d'instabilité du TCA et d'avis divergents sur les nouveaux anticoagulants oraux.

Par ailleurs, l'exemple qui suit prouve que les nouveaux anticoagulants oraux sont encore peu connus et que les médecins ne les utilisent pas en pleine confiance.

En effet, à de nombreuses reprises, les médecins ont prescrit des bilans de coagulation chez les patients étant sous nouveaux anticoagulants oraux, ce qui est inutile et non interprétable en routine.

Cela s'est produit pour les patients 8, 9, 10 et 11.

Plus précisément pour le patient 10 sous Xarelto[®], durant son hospitalisation, un bilan de coagulation a été fait montrant un INR à 4,82. Le médecin demanda alors de contrôler l'INR le lendemain, ce qui est incohérent concernant un traitement par nouvel anticoagulant oral puisque l'INR est inadapté pour la mesure de l'activité anticoagulante des NACO.

Les règles d'utilisation de ces nouveaux anticoagulants oraux ne sont donc pas encore totalement claires pour les médecins qui ont encore quelques difficultés quant à leur utilisation en pratique.

2. Problèmes centraux de leur utilisation :

a. Le sujet âgé :

D'après l'HAS, un sujet âgé est une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique.

La prescription d'anticoagulants, qu'il s'agisse d'AVK ou de nouveaux anticoagulants oraux, est à risque chez les personnes âgées dont les raisons sont exposées ci-après.

L'âge en lui-même ne semble pas être un facteur de risque d'accident iatrogène mais un facteur de gravité.

En effet, le sujet âgé peut être caractérisé par plusieurs facteurs de risque iatrogènes :

- liés au sujet : modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dues à l'âge élevé, insuffisance rénale, polypathologie, démence, dénutrition etc ;
- liés au traitement : polymédication, médicaments à marge thérapeutique étroite etc.

L'observance est également une composante importante pour limiter l'apparition d'effets indésirables du traitement. Le patient devra être informé de l'importance vitale de l'observance du traitement.

Si l'observance est mauvaise, les AVK feront un meilleur choix que les nouveaux anticoagulants puisqu'une surveillance biologique pourra être faite. De plus, les nouveaux anticoagulants oraux ont une demi-vie plus courte que celle des AVK, des oublis réguliers augmenteront donc le risque thromboembolique.

En outre, les essais cliniques réalisés pour les NACO incluent peu de sujets âgés de plus de 75 ans et les sujets inclus ne sont pas polypathologiques et avec peu de polymédication. Ces essais ne sont donc que peu représentatifs de la population à qui elle s'adresse en premier lieu.

C'est essentiellement pour cette raison que les nouveaux anticoagulants oraux font l'objet de surveillance renforcée et d'un plan de gestion des risques.

Les anticoagulants étant des médicaments fortement iatrogènes, la vigilance devra être renforcée chez cette population si particulière (44).

La conduite à tenir sera donc la suivante :

- évaluer la compréhension et la compliance du patient quant à son traitement ;
- évaluer le risque hémorragique grâce au score HAS-BLED et vérifier la fonction rénale et l'absence de contre-indication ;
- rechercher des éventuelles interactions médicamenteuses.

b. L'insuffisance rénale :

Pour déterminer le niveau d'insuffisance rénale dans le cadre des NACO, il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockroft et Gault :

- chez l'homme, $Cl\text{ créat (mL/min)} = 1,23 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \hat{\text{âge}}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})$;
- chez la femme, $Cl\text{ créat (mL/min)} = 1,04 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \hat{\text{âge}}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})$.

Les différents niveaux d'insuffisance rénale se classent comme suit :

- de 80 à 120 mL/min : valeurs normales ;
- de 60 à 80 mL/min : insuffisance rénale légère ;
- de 30 à 60 mL/min : insuffisance rénale modérée ;
- < 30 mL/min : insuffisance rénale sévère.

Concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux en cas d'insuffisance rénale, elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère pour le dabigatran.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, elle est déconseillée pour une clairance inférieure à 15 mL/min.

Les AVK restent donc les anticoagulants oraux de référence en cas d'insuffisance rénale sévère, avec une surveillance biologique plus fréquente.

D'autre part, il est également important de rappeler qu'une insuffisance rénale chronique peut engendrer des anomalies de l'hémostase, ce qui augmente le risque hémorragique.

Ces anomalies se traduisent par une diminution de l'agrégabilité plaquettaire, des anomalies d'interaction entre les plaquettes et l'endothélium, une anémie et une production plus élevée de monoxyde d'azote (NO).

La gestion de l'anticoagulation est donc délicate chez les insuffisants rénaux, en particulier chroniques, à cause de leur tendance hémorragique et de l'élimination à différents degrés des nouveaux anticoagulants par voie rénale (45).

c. Relais AVK et nouveaux anticoagulants :

Comme nous avons pu le voir dans l'étude de cas, les médecins sont parfois amenés à changer le type de traitement anticoagulant. Ainsi nous avons observé le changement d'un traitement AVK pour un nouvel anticoagulant oral (patients 4, 7 et 12) ou inversement (patient 6).

Le seul argument en faveur d'un changement de traitement par AVK pour un nouvel anticoagulant oral est l'instabilité de l'INR avec la difficulté de le maintenir dans la zone thérapeutique.

A l'inverse, le changement d'un traitement par nouvel anticoagulant pour un AVK peut être dû à une mauvaise observance du NACO et un trop grand risque hémorragique théoriquement plus facilement maîtrisable sous AVK (notamment grâce à l'existence d'un antidote).

Les conditions de relais d'un traitement AVK vers un nouvel anticoagulant oral et inversement sont différentes pour chaque nouvel anticoagulant oral (Tableau XIV).

Tableau XIV1: Modalités des relais AVK et nouveaux anticoagulants oraux

Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Relais AVK-Pradaxa®: Instauration du Pradaxa® quand INR ≤ 2 après arrêt de l'AVK	Relais AVK-Xarelto®: Instauration du Xarelto® quand INR ≤ 3 après arrêt de l'AVK	Relais AVK-Eliquis® : Instauration de l'Eliquis® quand INR < 2 après arrêt de l'AVK
Relais Pradaxa®-AVK: - Instauration de l'AVK: 3 j avant si Cl créat ≥ 50 mL/min 2 j avant si 30 mL < Cl créat < 50 mL/min - Mesure fiable de l'INR ≥ 48h après arrêt du Pradaxa®	Relais Xarelto®-AVK: - Instauration de l'AVK quand l'INR ≥ 2 avant la dose suivante - Mesure fiable de l'INR ≥ 24h après l'arrêt du Xarelto®	Relais Eliquis®-AVK : - Instauration de l'AVK avec au moins 2 jours de coadministration avec Eliquis® - Arrêt d'Eliquis® quand INR ≥ 2

(39) [Résumé des caractéristiques des produits]

B. Perspectives pour les nouveaux anticoagulants oraux :

1. De nouvelles molécules en cours de développement :

La recherche concernant les nouveaux anticoagulants oraux s'est considérablement développée ces dernières années, d'où l'apparition de nombreuses molécules en cours d'essais cliniques, qu'il s'agisse d'inhibiteurs du FXa ou de la thrombine.

La majorité des molécules en développement appartient essentiellement à la classe des anti-Xa.

a. Inhibiteurs du facteur Xa (suffixe –xaban) :

- **L'edoxaban :**

L'edoxaban est éliminé au tiers par voie rénale. Tout comme le rivaroxaban et l'apixaban, c'est un substrat de la glycoprotéine-P, il faudra donc s'abstenir de l'associer à des inhibiteurs de la glycoprotéine-P pour éviter tout risque hémorragique.

Deux études de phase III ont été menées concernant l'edoxaban : une dans le traitement de la TVP et de l'EP (Hokusai-VTP) et une autre dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez le patient atteint de FA (ENGAGE AF).

➤ L'essai Hokusai-VTP :

L'étude Hokusai-VTP a été menée chez 8 292 patients dont 4 921 présentaient une TVP et 3 319 une EP. C'est une étude de non infériorité, randomisée et en double-aveugle.

Tous les patients ont d'abord été traités par une héparine pendant au moins 5 jours. Après la première phase, la randomisation a été opérée entre l'edoxaban et la warfarine.

Dans toutes les études cliniques, cette phase d'anticoagulation parentérale initiale a également été opérée pour le dabigatran, contrairement au rivaroxaban et à l'apixaban qui ont été utilisés pour toutes les phases de traitement.

L'edoxaban ou le placebo, donné après les quelques jours d'héparines, a été administré à la dose de 60 mg par jour ou de 30 mg par jour pour les patients à haut risque hémorragique (insuffisants rénaux, faible poids, association à un inhibiteur de la glycoprotéine-P).

La warfarine est commencée en même temps que l'héparine.

La durée du traitement, que ce soit pour l'edoxaban ou la warfarine, allait de 3 à 12 mois.

Les résultats de l'étude montrent que l'edoxaban se montre non-inférieur en termes d'efficacité par rapport à la warfarine mais supérieur en termes de saignements. En effet, les saignements majeurs sont moins fréquents pour l'edoxaban que pour la warfarine, avec en particulier une diminution des saignements intracrâniens pour l'edoxaban par rapport à la warfarine (46).

➤ **L'essai ENGAGE AF :**

L'étude ENGAGE AF est un essai en double aveugle et randomisé ayant inclus 21 105 patients en FA avec un score de $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$. Les patients ayant une autre indication d'anticoagulation, une bithérapie plaquettaire, un SCA, un AVC récent, un risque élevé de saignement, une clairance de la créatinine < 30 mL/min ou âgé de moins de 21 ans ont été exclus de l'étude.

La dose d'edoxaban était de 30 ou 60 mg par jour avec une réduction possible de la dose sur les mêmes critères que l'essai précédent.

Les patients ont donc été répartis en deux groupes : warfarine *versus* edoxaban 60 mg par jour et warfarine *versus* edoxaban 30 mg par jour.

Le suivi médian est de 2,8 ans.

Le taux annuel d'évènements du critère primaire (survenue d'AVC ou d'embolie systémique) est de 1,5 % pour la warfarine, 1,18 % pour la forte dose d'exoxaban et de 1,61 % pour la dose faible. Ces 2 doses satisfont la non-infériorité de l'edoxaban comparée à la warfarine.

Le taux annuel d'hémorragies majeures était de 3,43 % sous warfarine, 2,75 % sous haute dose d'edoxaban et de 1,61 % sous faible dose d'edoxaban. De plus, le risque d'hémorragies intracrâniennes est réduit avec l'edoxaban, tout comme dans l'essai Hokusai-VTP.

La non-infériorité en ce qui concerne le risque de saignements (dont les hémorragies fatales et gastro-intestinales) a été confirmée.

Les patients ayant reçus une demi-dose d'edoxaban ont présenté un moindre risque hémorragique sans une perte apparente d'efficacité (47).

➤ **Les études japonaises STARS :**

Certaines études sont également en cours pour la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour une prothèse de genou ou de hanche.

Au Japon, des études du nom de STARS E-3 et STARS J-5 ont été menées et ont conduit à l'approbation de l'edoxaban dans cette indication.

L'étude STARS E-3 comporte 716 patients ayant subi une pose de prothèse totale de genou. Les patients recevaient l'edoxaban à 30 mg par jour ou l'énoxaparine à 2 000 UI 2 fois par jour.

L'incidence des TVP est de 7,4 % pour l'edoxaban et de 13,9 % pour l'énoxaparine. Le taux des saignements majeurs et mineurs était supérieur pour l'edoxaban (6,2 %) par rapport à l'énoxaparine (3,7 %).

Quant à l'essai STARS J-5, il y était question de 610 patients ayant subi une pose de prothèse totale de hanche, les doses étant les mêmes.

La durée de traitement était de 11 à 14 jours. L'incidence d'une TVP était de 2,4% dans le groupe edoxaban et 6,9% dans le groupe énoxaparine.

Quant à la survenue d'hémorragies majeures, l'incidence était 0,7 % pour l'edoxaban et de 2,0 % pour l'énoxaparine.

D'après cet essai, l'edoxaban a donc une efficacité supérieure à l'énoxaparine et une incidence similaire concernant les saignements, qu'ils soient majeurs ou mineurs (48, 49, 50).

• **Le betrixaban :**

Le betrixaban est un anti-Xa en développement avec des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes puisqu'il est éliminé presque complètement par la voie biliaire, avec une excrétion rénale inférieure à 5 %. Cela pourrait être d'un grand bénéfice pour les patients insuffisants rénaux.

De plus, il est important de noter que son antidote est co-développé (PRT064445).

➤ **L'essai EXPERT :**

Cet essai de phase II comportait 215 patients ayant subi une opération avec pose d'une prothèse totale de genou. Le betrixaban a donc été évalué quant à la prophylaxie des ETEV suite à cette chirurgie programmée et comparé à l'énoxaparine durant 10 à 14 jours.

Lors de cette étude, le betrixaban montra une activité antithrombotique correcte et une bonne tolérance de la molécule chez les patients.

➤ **L'essai EXPLORE-Xa :**

Cette étude randomisée compare le betrixaban à des doses variables (40, 60 ou 80 mg par jour) à la warfarine chez environ 500 patients atteints de FA.

Cette étude comporte la population la plus âgée jamais étudiée en phase II dans la FA puisque 47 % étaient âgés de plus de 75 ans.

Le critère principal d'étude est la survenue de saignements majeurs ou cliniquement significatifs.

Le suivi moyen était de 5 mois.

Le betrixaban fut bien toléré par les patients avec des taux de saignements moins importants que la warfarine pour la dose de 40 mg par jour et des taux similaires pour les 2 autres doses. Ces résultats devront être confirmés par une vaste étude de phase III (51, 52).

➤ **L'essai APEX :**

Cet essai clinique de phase III est en cours pour la prévention des ETEV lors d'hospitalisations longues chez des patients atteints de maladies médicales aiguës. Le betrixaban est comparé à l'énoxaparine chez plus de 6 000 patients (51).

- **L'eribaxaban, le letaxaban et le LY517717 :**

Ces 3 molécules anti-Xa ont fait l'objet de quelques études mais il n'existe aucune information quant à leur stade de développement.

b. Inhibiteurs de la thrombine (suffixe –gatan) :

- **L’AZD0837 :**

AZD0837 est un nouvel anticoagulant oral, inhibiteur de la thrombine, développé par AstraZeneca. Il s’agit d’une pro-drogue qui, via la molécule intermédiaire AR-H069927 est converti en un inhibiteur actif de la thrombine AR-H067637.

Il a fait l’objet de plusieurs études de phase II, notamment chez des patients atteints de FA. Cependant, son développement a été interrompu (53).

- **Le sofigatran :**

Tout comme la molécule précédente, cet inhibiteur de la thrombine a été évalué dans une étude de phase II pour le traitement de la TVP dont les résultats n’ont pas été publiés. Le développement a également été arrêté (51).

2. Place des analyses biologiques pour les nouveaux anticoagulants par voie orale :

Les nouveaux anticoagulants oraux ont fait leur preuve dans les divers essais cliniques sans aucun contrôle biologique. Cependant, le rapport bénéfices/risques démontré pour les patients de ces essais n’est pas forcément transposable aux patients-cibles de ces nouveaux anticoagulants avec de nombreux facteurs de risque.

Des tests biologiques pourraient donc avoir un intérêt pour certains patients et dans certaines circonstances :

- en cas de chirurgie ou geste invasif en urgence ;
- en cas de surdosage (syndrome hémorragique) ou au contraire, de sous-dosage avec survenue d’un évènement thrombotique ;
- pour vérifier l’observance du traitement ;

- en cas de facteurs de risque additionnels pour éviter une exposition excessive au médicament (grand âge, insuffisance rénale ou hépatique, faible poids, interactions médicamenteuses).

Il faut néanmoins insister sur le fait qu'en routine, aucune analyse biologique n'est requise. Il ne s'agit donc pas de tests de surveillance mais de tests de contrôle de l'hypocoagulabilité ou de l'hypercoagulabilité.

Du fait de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du FXa et de la thrombine affectent les tests de la coagulation.

Les nouveaux anticoagulants ont un impact sur les tests de coagulation usuels, ainsi que sur des tests plus spécialisés comme la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique.

Cet impact sera à son maximum 2 à 4 heures après la prise et à son minimum juste avant une nouvelle prise. En effet, il est fonction du délai entre la prise du nouvel anticoagulant et du prélèvement, du réactif utilisé et de la variabilité interindividuelle d'élimination de la molécule.

Il devra être connu des médecins en charge du patient (54).

La mesure de l'INR n'est pas adaptée à l'appréciation du niveau d'anticoagulation par les nouveaux anticoagulants oraux puisque l'INR a été étalonné et validé pour les AVK uniquement.

Lors de la réalisation d'un bilan d'exploration de l'hémostase dans une situation problématique (comme une hémorragie, une chirurgie programmée ou en cas de sous-dosage), il est difficile de distinguer l'effet du nouvel anticoagulant de celui d'une hypothétique pathologie liée à la coagulation.

- **Les inhibiteurs du FXa :**

- ***Le temps de Quick (TQ) / taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline avec activateur (TCA) :***

Une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou d'apixaban et l'allongement du TQ (soit la diminution du TP) existe mais varie en fonction de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. De plus, cet effet est inférieur par rapport à celui observé pour les AVK.

Néanmoins, lorsque le TQ est normal, une intervention chirurgicale semble pouvoir être pratiquée ce qui prouve l'élimination ou l'absence de prise du nouvel anticoagulant concerné.

Si c'est possible, on évaluera le TQ avant le début du traitement pour avoir un point de comparaison, tout en utilisant le même réactif (le TQ étant variable en fonction de ce dernier).

Quant au TCA, son allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques et sa sensibilité varie également en fonction du réactif utilisé.

Les modifications de ces paramètres de la coagulation sont sujettes à d'importantes variations. De plus, il faut savoir que ces tests sont nettement moins sensibles à l'action de l'apixaban qu'à celle du rivaroxaban.

➤ ***Le temps de thrombine (TT) :***

Les inhibiteurs du FXa n'inhibent pas la thrombine, ils ne modifient donc pas le temps de thrombine.

➤ ***La mesure de l'activité anti-Xa :***

L'activité anti-Xa possède une relation étroite et linéaire avec les concentrations plasmatiques de l'apixaban et du rivaroxaban, ce qui en fait un test utile quant à l'évaluation de l'activité anticoagulante des inhibiteurs du FXa.

Les réactifs pour réaliser cette mesure de l'activité anti-Xa sont aujourd'hui commercialisés (Diagnostica Stago, Hyphen Biomed, Instrumentation Laboratory). La technique facilement réalisable n'est cependant disponible que dans certains laboratoires spécialisés.

La mesure est exprimée en concentrations dites pondérales (ou concentrations massiques) en ng/mL. Les résultats sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés et saturés en rivaroxaban ou apixaban.

Les heures du prélèvement et de la dernière prise devront être connues pour permettre l'interprétation des résultats. Ainsi pour détecter un surdosage, le prélèvement devra avoir lieu avant la prise du comprimé suivant pour évaluer la concentration résiduelle.

Peu de données sont disponibles concernant les seuils de surdosage et les valeurs attendues de ces dosages. De plus, il subsiste une variabilité inter-individuelle non négligeable (55, 56).

- **Les inhibiteurs de la thrombine :**

- ***Le temps de Quick (TQ) / taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline avec activateur (TCA) :***

L'allongement du TQ est proportionnel à la concentration plasmatique du dabigatran mais la sensibilité reste faible.

Pour le TCA, la relation concentration-effet n'est pas linéaire, en particulier pour des concentrations élevées de dabigatran.

Que ce soit pour le TQ ou le TCA, les résultats varient en fonction du réactif utilisé par les laboratoires.

Tout comme pour les inhibiteurs du FXa, ces tests de la coagulation ne constituent donc que des estimations.

Cependant, un TCA normal fait penser à une absence de prise d'anticoagulant ou à son élimination et semble autoriser alors un geste chirurgical.

- ***Le temps de thrombine (TT) :***

Le TT montre une relation linéaire entre son allongement et les concentrations de dabigatran, combinée à une grande sensibilité. Le TT est allongé même pour des concentrations résiduelles faibles.

Néanmoins, pour des TT élevés (supérieurs à 120 secondes), la mesure est imprécise et rend ce test inutilisable pour la quantification du dabigatran.

- ***La mesure de l'activité anti-IIa :***

Tout comme les inhibiteurs du FXa pour l'activité anti-Xa, les concentrations de dabigatran sont proportionnelles à l'activité anti-IIa.

La mesure peut être réalisée à l'aide de kits commercialisés (Diagnostica Stago, Hyphen Biomed). De la même manière que pour l'activité anti-Xa, les résultats sont exprimés en concentrations pondérales (en ng/mL) et obtenus à partir d'une droite de calibration à l'aide de plasmas titrés surchargés en dabigatran.

Les tests sont basés sur deux principes :

- le temps de thrombine dilué (Hémoclot) : il est réalisé avec le plasma dilué avec ajout de thrombine ;
- le temps d'écarine : l'écarine est une protéase purifiée extraite du venin d'une vipère qui transforme la prothrombine en meizothrombine. La meizothrombine est sensible à l'action inhibitrice des anti-IIa directs.

Ces tests sont encore peu répandus.

Une augmentation du risque hémorragique sous dabigatran à 150 mg 2 fois par jour peut avoir lieu en cas de temps de thrombine dilué (Hémoclot) > 60 secondes (normal entre 28 et 34 secondes) et de temps d'écarine multiplié par 3.

Quant à la mesure directe de l'activité anti-IIa, des tests commencent à être commercialisés. Ils sont actuellement peu répandus.

Le tableau XV rapporte l'impact des inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa sur les tests d'hémostase (56, 57).

Tableau XV: Degré de modification des tests de la coagulation par les nouveaux anticoagulants

	Inhibiteurs de la thrombine	Inhibiteurs du FXa
Tests modifiés, non utilisables		
Temps de Quick (TQ)	+	++
TCA	++	+
Temps de thrombine	++	Normal
Tests utilisables		
Temps de thrombine diluée (Hemoclot)	++	Non approprié
Temps d'écarine	++	Non approprié
Tests spécifiques utilisables		
Activité anti-IIa	++	Non approprié
Activité anti-Xa	Non approprié	++

Tous ces différents tests n'étant pas standardisés et aucun seuil hémorragique n'ayant été défini, il faut les interpréter avec prudence.

3. En cas de chirurgie ou d'hémorragie : conduite à tenir et antidote :

a. Conduite à tenir en cas de surdosage ou de chirurgie urgente :

La réversion de l'effet anticoagulant doit pouvoir être possible, en particulier lors d'actes chirurgicaux et d'hémorragie. Mais l'absence d'expérience et d'agent de réversion validé ne permet actuellement pas une prise en charge standardisée.

Seules des propositions pour la meilleure gestion possible vis-à-vis du double risque hémorragique et thrombotique ont été émises par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) en Mars 2013. Ces protocoles sont donc des aides qui sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'apparition de nouvelles données.

Que ce soit en cas d'hémorragie ou de geste invasif urgent, il sera recommandé de :

- recueillir les informations liées au patient et au traitement : son âge, son poids, la nature de l'anticoagulant, la posologie, l'indication et le moment de la dernière prise ;
- effectuer un prélèvement sanguin pour déterminer la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft) et doser la concentration plasmatique de l'anti-Xa ou de l'anti-thrombine ;
- interrompre le traitement anticoagulant.

- **Agents et méthodes de réversion non spécifiques :**

Plusieurs thérapeutiques existent pour corriger l'anémie et le contexte hémorragique en cas de surdosage en AVK. Mais ces thérapeutiques s'appliquent-elles aux nouveaux anticoagulants ? Quelques études ont tenté de répondre à cette question mais les données sont encore trop peu nombreuses.

Les plasmas frais congelés-décongelés n'ont pas fait la preuve évidente de leur efficacité, les facteurs de la coagulation étant inhibés par l'effet antithrombine.

Les complexes prothrombiniques activés ou inactivés (FEIBA[®], PPSB ou CPP) seraient efficaces pour antagoniser l'effet des inhibiteurs du FXa mais pas du dabigatran.

Le PPSB a l'avantage d'être disponible dans tous les hôpitaux puisqu'il permet d'antagoniser l'effet des AVK.

Lors d'une étude *ex-vivo* française datant de 2012, le FEIBA[®] a été préféré puisqu'il est le seul à être utilisé à des doses moindres qu'habituellement et ainsi limiter le risque thrombotique (58).

Tandis que le FVIIa recombinant (Novoseven[®]) ne serait que peu efficace. À un prix élevé et avec un fort risque thrombotique, il ne sera utilisé qu'en dernier recours.

Aucune efficacité de la protamine ou de la vitamine K1 n'est à prévoir. Il n'est pas justifié d'utiliser des médicaments hémostatiques comme la desmopressine.

Certaines méthodes comme l'hémofiltration et l'hémodialyse peuvent être utiles pour le dabigatran avec une élimination de 52 à 60 % en 4 à 6 heures. En effet, le rivaroxaban et l'apixaban sont fortement liés aux protéines plasmatiques ce qui rend la dialyse inefficace.

Quant au charbon activé, il permet de diminuer l'absorption des nouveaux anticoagulants s'il est administré dans les 2 heures suivant la prise. Néanmoins, aucune donnée à propos de l'administration de charbon activé lors de traitement par rivaroxaban ou apixaban n'est disponible (59).

- **Chirurgies et actes invasifs :**

Les propositions qui vont suivre ne s'appliquent pas aux patients recevant un nouvel anticoagulant oral pour la prévention d'ETEVE après chirurgie orthopédique majeure.

La chirurgie peut être de 2 types : programmée ou urgente.

- **Chirurgie programmée :**

Les propositions classent les chirurgies et actes invasifs suivant leur potentiel hémorragique et le risque thrombotique auquel les exposerait l'arrêt du traitement anticoagulant lors de la période périopératoire.

En cas de faible risque hémorragique, il est proposé d'interrompre le traitement 24 heures avant le geste chirurgical et de le reprendre 24 heures après.

Il s'agit d'actes pour lesquels une hémorragie, si elle survient, sera de faible abondance, non-critique par sa localisation et/ou facilement contrôlable.

Les gestes programmés à risque hémorragique modéré ou élevé sont tous les actes pour lesquels un saignement cliniquement significatif est possible ou toute chirurgie couramment hémorragique ou pour laquelle le risque hémorragique serait inacceptable.

Un arrêt du traitement sera proposé 5 jours avant l'intervention.

En effet, d'après les données pharmacocinétiques, on peut fixer la durée de la fenêtre thérapeutique à 3 demi-vies (soit environ 48 heures) pour la majorité des patients. Cependant, cela n'assure pas à tous une sécurité suffisante d'où le rallongement de la durée de la fenêtre thérapeutique. En effet, la concentration résiduelle de sécurité doit être voisine de 0 pour les gestes à fort risque hémorragique.

La reprise du nouvel anticoagulant se fera en fonction de la nature de l'intervention.
 Si le risque thrombotique est trop élevé, un relais par héparines (HNF ou HBPM) pourrait être proposé lors de la fenêtre thérapeutique (Figure 8). Aucun chevauchement entre l'héparine et le nouvel anticoagulant n'est autorisé. Un risque thrombotique élevé se traduit par un antécédent récent de TVP avec ou sans EP, une MTEV récidivante idiopathique, ou des patients atteints de FA ayant un antécédent cardioembolique (60, 61).

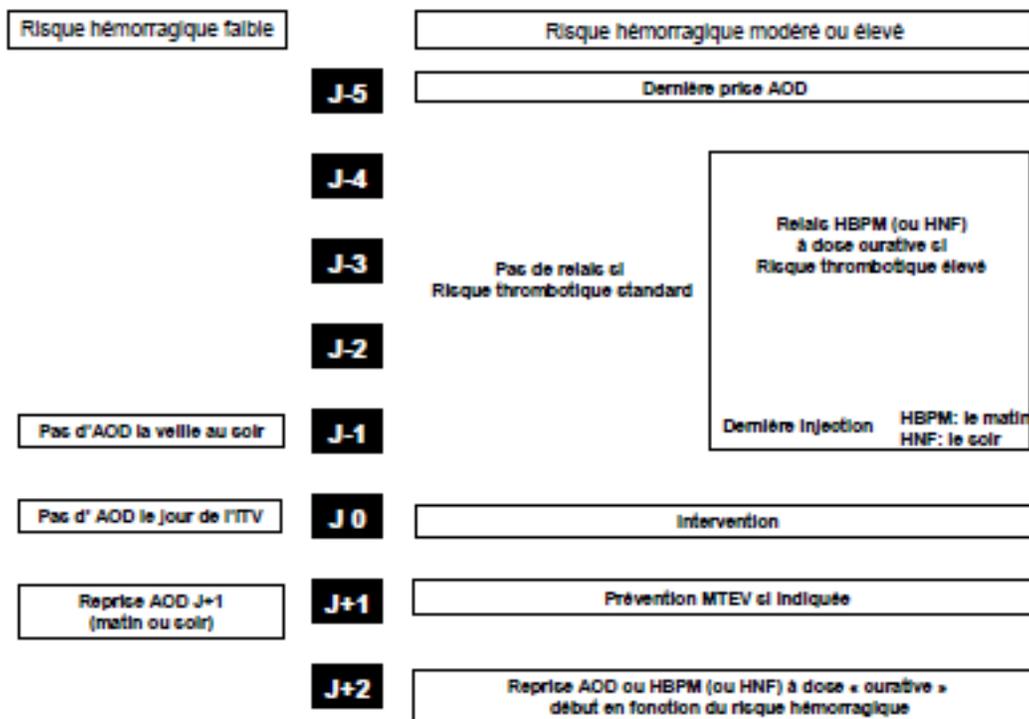


Figure 8: Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée en fonction du risque hémorragique (60)

AOD : anticoagulant oral direct

➤ **Chirurgie urgente :**

Il n'existe que peu de données quant à la prise en charge d'hémorragies ou de chirurgies urgentes sous nouveaux anticoagulants, notamment concernant les seuils de concentrations plasmatiques des nouveaux anticoagulants écartant tout risque hémorragique et le manque de spécificité des tests standards de la coagulation.

Les protocoles qui suivent ne restent donc que des propositions puisqu'ils ne garantissent en rien l'absence de risque hémorragique.

Deux situations peuvent avoir lieu : soit l'établissement est en mesure de réaliser des dosages spécifiques de l'activité anti-IIa (avec le temps de thrombine modifié ou Hemoclot® ou la mesure de l'activité anti-IIa) ou anti-Xa, soit les médecins se baseront sur les tests classiques d'exploration de la coagulation (Tableau XVI).

La deuxième situation est une solution alternative puisque les tests classiques ne permettent pas d'évaluer réellement les concentrations plasmatiques des nouveaux anticoagulants. De plus, le bilan TP – TCA peut être perturbé pour d'autres raisons que les anticoagulants.

Tableau XVI : Procédures proposées par le GIHP en cas de procédure invasive urgente en fonction des concentrations plasmatiques et des tests standards de la coagulation (61).

Résultats des tests d'exploration	Mesures à prendre
< 30 ng/mL ou ratio TCA ≤ 1,2 et TP ≥ 70 – 80 %	Opération possible
30 à 200 ng/mL ou ratio 1,2 ≤ TCA ≤ 1,5 ou TP < 70 – 80 %	- Attendre jusqu'à 12 h puis refaire un dosage ou un nouveau TP-TCA - Ou opérer si urgence et antagoniser l'effet anticoagulant si saignement anormal
200 à 400 ng/mL ou ratio TCA > 1,5	- Attendre 12 à 24 h puis refaire un dosage - Ou opérer si urgence en retardant au maximum l'intervention et antagoniser l'effet anticoagulant si saignement anormal
> 400 ng/mL	Surdosage, risque hémorragique majeur

Dans le cadre d'une situation d'urgence où le médecin ne peut attendre pour opérer, l'antagonisation de l'effet anticoagulant peut être faite grâce au PPSB (25 à 50 UI/kg) ou au FEIBA® (30 à 50 UI/kg), le FVIIa recombinant n'étant pas proposé en première intention.

Néanmoins, aucune donnée sur le risque thrombotique n'est connue (61).

- **Hémorragie :**

Tableau XVII: Procédures proposées par le GIHP en cas d'hémorragie en fonction des concentrations plasmatiques et des tests de coagulation standards (61).

Nature de l'hémorragie	Mesures à prendre
Hémorragie aiguë au niveau d'un organe critique (cerveau, œil...)	Administration de PPSB 50 UI/kg ou FEIBA® 30–50 UI/kg
Autre hémorragie grave	- Concentration ≤ 30 ng/mL ou ratio TCA $\leq 1,2$ et TP $\geq 70-80$ % : hémorragie non imputable au NACO, pas d'antagonisation - Concentration > 30 ng/mL ou ratio TCA $> 1,2$ et TP $< 70-80$ % : antagonisation à discuter

Une hémorragie est considérée comme grave d'après l'HAS selon les critères suivants :

- un saignement abondant ;
- une localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel ;
- la nécessité d'une transfusion ou un geste hémostatique ;
- l'absence de contrôle par les moyens usuels.

Tout comme pour la chirurgie urgente, il n'existe pas de données sur le risque thrombotique après administration de PPSB ou de FEIBA® et le FVIIa recombinant est une solution de dernier recours (61, 62).

b. Développement d'antidotes spécifiques aux nouveaux anticoagulants :

Malgré la possibilité d'utiliser certaines méthodes en cas de surdosage ou de besoin de réversion de l'anticoagulation, les firmes pharmaceutiques cherchent à développer des antidotes spécifiques des nouveaux anticoagulants oraux.

Ainsi, plusieurs antidotes potentiels sont en cours d'études *in vitro* et *in vivo*, que ce soit pour les inhibiteurs du FXa ou pour les inhibiteurs de la thrombine.

- **Un antidote universel contre les inhibiteurs du FXa ?**

Nommé pour le moment Andexanet alfa, le PRT4445 a vu ses premiers résultats de phase II présentés en juillet 2013 au congrès de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Le PRT4445 est une protéine obtenue par génie génétique, analogue au FXa lui-même. Grâce à de minimes modifications structurelles, toute activité biologique a été ôtée sans altérer l'affinité des anti-Xa. Il agit ainsi comme un leurre qui peut lier et séquestrer les inhibiteurs directs du FXa. Une fois lié à l'Andexanet alfa, les inhibiteurs du FXa ne peuvent plus lier et inhiber le FXa.

La phase I avait été menée chez 32 volontaires sains traités par Andexanet alfa. Des échantillons sanguins de ces patients ont été prélevés puis soumis à l'action de l'apixaban ou du betrixaban. L'antidote a montré une action rapide (3 minutes) et durable (3 heures).

Des essais *in vitro* ont également démontré une réversion de l'effet anticoagulant pour le rivaroxaban, l'enoxaparine et le fondaparinux.

Aucun problème quant à la sécurité d'emploi de cet antidote potentiel n'a été soulevé lors de cette phase I.

Une phase II a donc été lancée pour évaluer l'habileté de l'Andexanet alfa à antagoniser l'effet de différents anticoagulants.

La firme Portola conduit donc une série d'essais pour évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'Andexanet alfa après administration d'apixaban, rivaroxaban, enoxaparine, edoxaban et betrixaban (développé en parallèle de l'antidote).

Une étude concernant l'administration de l'Andexanet alfa pour réverser l'effet du rivaroxaban est en cours. Tandis que d'autres concernant l'enoxaparine, l'edoxaban et le betrixaban sont prévues.

Pour l'apixaban, la fin de cette phase II est encourageante. Cet essai randomisé a été mené chez 54 volontaires sains traités durant 6 jours par 5 mg d'Elquis® 2 fois par jour. Ils ont ensuite été randomisés en 6 cohortes dont 3 traités par un bolus de 90, 210 ou 420 mg d'Andexanet alfa alors que les 3 dernières cohortes ont été traitées par des bolus de 420 mg ainsi que des perfusions IV plus ou moins longues.

Après traitement par un bolus de 420 mg d'Andexanet alfa, le niveau d'anticoagulation par apixaban a diminué de 95 % (mesuré par l'activité anti-Xa). Cette réversion est corrélée au taux d'apixaban libre dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été relevé, en particulier l'absence d'apparition d'anticorps anti-Andexanet.

La réversion de l'effet anticoagulant par cette nouvelle molécule vise à résoudre 2 situations d'urgence : une hémorragie incontrôlable et la nécessité d'une chirurgie en urgence (62).

- **Un antidote spécifique au dabigatran :**

Un fragment d'anticorps monoclonal humanisé capable de neutraliser le dabigatran est en cours de développement par Boehringer Ingelheim qui commercialise ce dernier.

Malgré des différences, la liaison thrombine-antidote potentiel présente des similitudes avec la liaison dabigatran-antidote.

L'affinité du potentiel antidote pour le dabigatran est 350 fois plus forte que son affinité pour la thrombine.

D'après les connaissances actuelles, l'antidote seul ne lie aucun substrat connu de la thrombine (comme les facteurs V, VIII, XIII, le fibrinogène, le facteur Willebrand et la protéine C) et n'influence pas l'agrégation plaquettaire et les tests de la coagulation.

La réversion de l'effet anticoagulant a été prouvée *in vitro* et *in vivo*.

Les premiers essais *in vivo* ont été conduits chez des rats traités par cet anticorps expérimental.

Ainsi, l'antidote a neutralisé en une minute l'effet du dabigatran à des concentrations à l'état d'équilibre de 200 ng/mL. Cette neutralisation s'est poursuivie pendant 25 minutes malgré la perfusion continue de dabigatran durant tout ce temps.

Cet antidote potentiel permet donc une inversion rapide des saignements chez les rats.

De plus, l'activité anticoagulante du dabigatran a été réversée de façon dose-dépendante par rapport aux doses administrées de l'antidote.

L'anticorps est maintenant en cours d'essais de phase I (63, 64).

- **Un antidote pour tous les nouveaux anticoagulants, inhibiteurs du FXa et de la thrombine ?**

La compagnie Perosphere cherche à développer un antidote, le PER977, à tous les nouveaux anticoagulants oraux (inhibiteurs du FXa et de la thrombine) ainsi qu'à certaines héparines.

Le PER977 est une petite molécule synthétique administrée par voie intraveineuse qui se lie directement à la molécule anticoagulante.

Cette nouvelle molécule a été testée lors d'études pré-cliniques chez des chiens et des rats traités par apixaban, rivaroxaban, edoxaban et dabigatran, ce qui a permis de réduire les hémorragies sans apparition d'effets indésirables notables.

Dans ces modèles *in vitro* et/ou *in vivo*, la réversion de l'effet anticoagulant survient 30 minutes après l'administration intraveineuse et la demi-vie du PER977 est d'1,5 heure dans le plasma humain *in vitro*. De plus, dans le sang des rats, il a été observé que le métabolisme du PER977 est ralenti par la présence du nouvel anticoagulant. De même, les effets toxicologiques de hautes doses de PER977 sont réduits en présence de nouvel anticoagulant.

Le PER977 administré seul n'a pas d'effets dose-dépendant sur la coagulation *ex vivo*.

Une étude de phase I a débuté durant cette année 2013. Le PER977 est administré seul après une dose unique de 60 mg d'edoxaban. L'étude a pour objet d'évaluer la sécurité et la tolérance suite à cette administration de PER97, ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques (63, 65).

Conclusion :

Depuis plus de 50 ans, les anticoagulants sont très utilisés et devenus des traitements de référence. En effet, leur prescription n'a cessé d'augmenter ces dernières années, notamment pour les antivitamines K avec une consommation qui a doublé en l'espace de 10 ans.

Cependant, ils souffrent d'effets indésirables et d'inconvénients comme la nécessité d'une surveillance biologique, le risque hémorragique et la voie parentérale pour les héparines. C'est ainsi qu'ont été développés les nouveaux anticoagulants oraux, qui sont aujourd'hui au nombre de 3 sur le marché, divisés en 2 catégories : les inhibiteurs du facteur Xa et les inhibiteurs de la thrombine.

Ils ont alors apporté certains avantages d'utilisation par rapport aux traitements conventionnels puisqu'ils sont administrés par voie orale et ne nécessitent pas de surveillance biologique en routine.

Néanmoins, le développement de ces nouvelles molécules a lieu dans un contexte où de nombreuses affaires juridiques concernant les médicaments sont médiatisées (comme celle du Médiator®), entraînant une perte de confiance de la part des patients envers leurs traitements. De nouvelles interrogations entachent cette fois-ci un nouvel anticoagulant oral, le Pradaxa®. Plusieurs familles ont porté plainte après le décès d'un proche suite à une hémorragie sous Pradaxa®.

Ce nouveau scandale ainsi que les signalements rapportés à l'ANSM après leur mise sur le marché et l'étude de cas de cette thèse montrent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés sur leur utilisation et certains problèmes surgissent, notamment à cause du fait que ce sont des médicaments pouvant être prescrits chez des sujets âgés, en particulier en cas de fibrillation auriculaire. Les interactions médicamenteuses, la surveillance de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé, et le respect des contre-indications devront donc être au centre des préoccupations du médecin.

Ainsi, il est primordial d'encadrer l'utilisation des NACO et de suivre les recommandations, notamment concernant les indications, les posologies et adaptations posologiques, les contre-indications et les précautions d'emploi.

{Bibliographie}

1. Cours d'hématologie [Internet]. Hematobiopharm. [consulté le 18 juin 2013] Disponible sur: <http://hematobiopharm.univ-lille2.fr/programme-des-cours.html>.
2. Samama M-M. Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements. 2ème édition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009.
3. Gouault-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.
4. Polack B. La thrombine: enzyme multifactorielle [Internet]. John Libbey Eurotext. [consulté le 18 juin 2013]. Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C4/6B/article.phtml?fichier=images.htm.
5. Schved JF. Physiologie de l'hémostase [Internet]. Faculté de médecine de Montpellier. [consulté le 18 juin 2013]. Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf.
6. Inconnu. Coagulation plasmatique: thrombine facteur IIa [Internet]. Hématoweb. [consulté le 18 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.hematoweb.org/Coagulation-plasmatique-359-192-0-0.html>.
7. Aiach M, Guillin M-C. La thrombose veineuse et ses traitements. John Libbey Eurotext; 1999.
8. Inconnu. La maladie thromboembolique veineuse [Internet]. Sanofi. [consulté le 25 juin 2013]. Disponible sur: http://www.sanofi.com/Images/21173_MTV_backgrounder_FR.pdf.
9. Djiane P, Vahanian A. Thromboses veineuses profondes [Internet]. Faculté de médecine Paris Ile de France Ouest. [consulté le 25 juin 2013]. Disponible sur: http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/135a.pdf.
10. Maleb A, Messaoudi N. La maladie thromboembolique veineuse chez le cancéreux²: physiopathologie et thérapeutique [Internet]. John Libbey Eurotext. 2011 [consulté le 1 novembre 2013]. Disponible sur: <http://www.jle.com/e-docs/00/04/64/3A/resume.phtml>.
11. Toledano A. Guide pratique de la thrombose veineuse des membres inférieurs. Editions Vernazobres-Gregio; 2012.
12. Elias A, Fiessinger J-N. Maladie thromboembolique veineuse. Masson; 1995.
13. Inconnu. Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Prescrire. 2013 Fev;33(352):116–28.
14. Daubert J-C, Fauchier L. Fibrillation atriale et risque thrombo-embolique. Rev praticien. 2012 Oct;26(887):624–5.
15. Bontemps F. AVK et nouveaux anticoagulants oraux. Le moniteur des pharmacies. 2013 Jan 19 ; 2966 Suppl 2 :S20-31.

16. Guide-affection de longue durée: fibrillation auriculaire [Internet]. HAS. [consulté le 27 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf.
17. Inconnu. Score de CHA2DS2-VASc [Internet]. Cardiologie francophone. [consulté le 28 août 2013]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>.
18. Inconnu. Score HAS-BLED [Internet]. Cardiologie francophone; [consulté le 1 novembre 2013]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/HAS-BLED%20.pdf>.
19. Lavaud S. L'EMA contre-indique le dabigatran avec les valves cardiaques mécaniques [Internet]. Theheart. [consulté le 29 août 2013]. Disponible sur: <http://www.theheart.org/fr/article/1497017.do>.
20. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation [Internet]. [consulté le 29 août 2013]. Disponible sur: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf.
21. Amara W. FA: les nouveaux anticoagulants en première ligne dans les recommandations 2012 [Internet]. Theheart. [consulté le 29 août 2013]. Disponible sur: <http://www.theheart.org/fr/article/1437939.do>.
22. Inconnu. Les anticoagulants oraux antivitamine K restent la référence dans la fibrillation auriculaire non valvulaire [Internet]. HAS. 2013 [consulté le 1 novembre 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626547/en/les-anticoagulants-oraux-antivitamine-k-restent-la-referance-dans-la-fibrillation-auriculaire-non-valvulaire?xtmc=&xtcr=1.
23. Amara W. Même à faible risque, le coronarien en FA tire profit d'un anticoagulant [Internet]. Theheart. [consulté le 29 août 2013]. Disponible sur: <http://www.theheart.org/fr/article/1471311.do>.
24. Boissier C, Guilmot J-L, Bressollette L, Boccalon H. Recommandations thérapeutiques en médecine vasculaire. Paris: Masson; 2004.
25. Inconnu. Les anticoagulants en France en 2012: état des lieux et surveillance [Internet]. ANSM. 2012 [consulté le 13 septembre 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf.
26. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco-clinique. Le moniteur des pharmacies; 2013.
27. Kalra I, Yu G, Perez I. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. BMJ. 2000 mai;320(7244):1236–9.

28. Inconnu. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. GEHT et HAS; 2008 [consulté le 10 décembre 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf.
29. Van Ryn J, Goss A, Huel N et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Front pharmacol*. 2013 février;4: 12.
30. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jan;10(1):61–5.
31. Misselwitz F, Berkowitz S, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Mar;1222:64–75.
32. Nar H. The role of structural information in the discovery of direct thrombin and factor Xa inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. 2012 Mai;33(5):279–88.
33. Inconnu. Bayer's Xarelto® (Rivaroxaban) Recommended for Approval in the EU for the Prevention of Atherothrombotic Events after an ACS [Internet]. Bayer. 2013 [consulté le 28 octobre 2013]. Disponible sur: <http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Bayers-Xarelto-Rivaroxaban-Recommended-Approval-EU-Prevention-Atherothrombotic-Events-after-ACS?Open&parent=news-overview-category-search-en&ccm=800010>.
34. Eisert W, Huel N, Stangier J et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 oct;30(10):1885–9.
35. Zhang D, Wong P, Pinto D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Fevrier;31(4):478–92.
36. Inconnu. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux [Internet]. HAS. 2013 [consulté le 31 décembre 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1700943/fr/point-sur-lutilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux.
37. Bargoin V. Sur-risque d'infarctus sous Pradaxa®: un effet classe des anti-IIa? [Internet]. The heart. 2013 [consulté le 4 novembre 2013]. Disponible sur: <http://www.theheart.org/fr/article/1591407.do>.
38. Inconnu. Interactions médicamenteuses. *Prescrire*. 2012 Décembre;32(350):125–38.
39. Inconnu. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire®: ce qu'il faut savoir [Internet]. *Afssaps*; 2012 [consulté le 5 novembre 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf.

40. Inconnu. Pradaxa[®]: contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant [Internet]. ANSM; 2013 [consulté le 5 novembre 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-contre-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information>.
41. Inconnu. Compte-rendu du Comité technique de Pharmacovigilance du 28 novembre 2013. ANSM; 2013.
42. Inconnu. Médicaments faisant l'objet d'un PGR: Pradaxa [Internet]. ANSM. Octobre 2013 [consulté le 7 novembre 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>.
43. Inconnu. Médicaments faisant l'objet d'un PGR: Xarelto [Internet]. ANSM. 2013 [consulté le 7 novembre 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>.
44. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé: consommation, prescription, iatrogénie et observance [Internet]. HAS; 2005 [consulté le 19 novembre 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf.
45. Niksic L, Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. Rev Med Suisse [Internet]. 2006;(55). Disponible sur: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=31092>.
46. Buller H, Décousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Oct 13;369(15):1406–15.
47. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 19.
48. Ahrens I, Peter K, Lip G. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part I. Clinically approved drugs. Discov Med. 2012 juin;13(73):433–43.
49. Inconnu. Table summary of clinical trials for edoxaban [Internet]. TrialsResults. 2013 [consulté le 22 novembre 2013]. Disponible sur: http://www.trialresultscenter.org/tableau_trt.asp?t=edoxaban&mecanisme=0.

50. Kawaji H, Ishii M, Tamaki M et al. Edoxaban for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery [Internet]. 2012 [consulté le 22 novembre 2013]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=12819>.
51. Ahrens I, Peter K, Lip G et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Clinically approved drugs. *Discov Med*. 2012 juin;13(73):445–50.
52. Connolly S, Eikelboom J, Dorian P et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J*. 2013 Mai;34(20):1498–505.
53. Inconnu. Modern anticoagulants threaten status quo [Internet]. Pmlive. 2012 [consulté le 21 novembre 2013]. Disponible sur: http://www.pmlive.com/pharma_intelligence/modern_anticoagulants_threaten_status_quo_411610.
54. Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale: quelle place pour les analyses de biologie médicale? *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2011 Jan;23(1):8–17.
55. Gouin-Thibault I, Sié P. Rivaroxaban et tests de biologie médicale [Internet]. GEHT; 2012 [consulté le 2 décembre 2013]. Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf.
56. Boustani F. Les nouveaux anticoagulants dans la FA [Internet]. *Cardiologie francophone*; [consulté le 2 décembre 2013]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/livre/nouveaux-anticoagulants-page392.pdf>.
57. Siguret V, Gouin-Thibault I, Sié P. Dabigatran et tests de biologie médicale [Internet]. GEHT; 2013 [consulté le 2 décembre 2013]. Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf.
58. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012 Août;108(2):217–24.
59. Samama M-M, Conard J, Lillo Le-Louët A. Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. 2013 mai;38(4):259–70.
60. Sié P, Samama C-M, Godier A et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct: Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 Sep;30(9):645–50.
61. Pernod G, Albaladejo P. Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban au long cours, présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente [Internet]. GIHP; 2012 [consulté le 9 décembre 2013]. Disponible sur:

http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15_gestion-anticoagulants/09-nouveaux-anticoagulants-et-chirurgie-urgente.pdf.

62. Inconnu. Portola Pharmaceuticals Announces First Phase 2 Results Demonstrating Extended Duration Infusion With Andexanet Alfa (PRT4445*) Provides Prolonged Reversal of Anticoagulation Activity of Factor Xa Inhibitor Elixquis [Internet]. Portola Pharmaceuticals; 2013 [consulté le 5 décembre 2013]. Disponible sur: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=1864273&highlight=>.
63. Dolgin E. Antidotes edge closer to reversing effects of new blood thinners. *Nat Med*. 2013 Mar;19(3):251.
64. Schiele F, Canada K, Van Ryn J et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 mai;121(18):3554–61.
65. Laulicht B, Bakhru S, Lee C et al. Small Molecule Antidote for Anticoagulants [Internet]. Perosphere Inc; 2012 [consulté le 6 décembre 2013]. Disponible sur: http://www.perosphere.com/pdf/PER977_AHA-presentation.pdf.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013 / 2014

Nom : Vigne

Prénom : Caroline

Titre de la thèse : Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : état des lieux et perspectives au travers d'une étude de 12 cas.

Mots-clés : anticoagulants oraux, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, iatrogénie, antivitamines K.

Résumé : Les anticoagulants, antivitamines K et héparines sont sur le marché depuis plusieurs dizaines d'années et sont devenus des références dans le traitement préventif et curatif des maladies thromboemboliques. Néanmoins, leurs effets secondaires et leurs inconvénients d'utilisation ont poussé l'industrie pharmaceutique à rechercher un anticoagulant idéal. Trois molécules, utilisables par voie orale, ont donc fait récemment leur apparition sur le marché : 2 inhibiteurs du facteur Xa (le rivaroxaban et l'apixaban) et un inhibiteur de la thrombine (le dabigatran), le facteur Xa et la thrombine étant des cibles idéales pour un traitement anticoagulant. Cependant, plusieurs questions se sont rapidement posées, notamment concernant le risque hémorragique, puisque ce sont des molécules qui ne possèdent pas d'antidote et pour lesquels les tests biologiques usuels ne sont pas utilisables. Dans ce travail, nous avons évalué leurs conditions de prescription au travers d'une étude de 12 cas de patients hospitalisés et traités par ces nouveaux anticoagulants oraux. Cette étude a permis de rendre compte du profil des patients traités par ces nouvelles molécules et d'évaluer si les recommandations et les nombreux rappels de l'ANSM ont été suivis par les prescripteurs. Ce travail démontre clairement la nécessité d'encadrer l'utilisation de ces molécules et de suivre les recommandations, notamment concernant leurs indications, leurs posologies et adaptations posologiques, leurs contre-indications et précautions d'emploi.

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Praticien Hospitalier, CH de Haubourdin

Assesseur : Dr Annabelle Dupont, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier dans le service d'hématologie – CH de Valenciennes

Membres extérieurs : Patrick Hauet – Docteur en Pharmacie - Maubeuge