

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

**Soutenue publiquement le 28 mars 2014
Par Mlle SENAME Anaïs**

**Des anti vitamines K aux nouveaux anticoagulants oraux : le
PRADAXA® et le XARELTO® appliqués à deux cas cliniques.**

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier –
Faculté de Pharmacie de LILLE.

Assesseur(s) : THUILLIER-HOUSSIN Pascale, Professeur d'Hématologie, Maitre de
Conférences – Faculté de Pharmacie de LILLE.

Membre(s) extérieur(s) : DELAHAYE Marie-Christine, Docteur en Pharmacie –
WAVRIN.

ELOY Caroline, Docteur en Pharmacie.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

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

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

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
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.	PIVA	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 Maitres 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

A notre Maitre de thèse, Madame Pascale Thuillier Houssin,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour vos précieux conseils, votre confiance et l'autonomie que vous nous avez laissée lors de la rédaction de cette présente thèse. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre plus profond respect et de notre plus vive reconnaissance.

A notre Président de jury, Monsieur Thierry Dine,

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Merci également pour vos conseils et votre enseignement que nous avons pu apprécier tout au long de nos études. Veuillez recevoir l'expression de toute notre reconnaissance.

A Madame Marie-Christine Delahaye,

Nous vous remercions d'avoir accepté avec gentillesse de juger cette thèse.

Julien : Je vous remercie de m'avoir accueilli lors du stage officinal de 6^e année afin de me former pour ma future profession. J'admire vos connaissances et votre amour du métier de Pharmacien d'officine.

A Caroline Eloy,

C'est avec plaisir que tu as répondu à notre demande de faire partie de notre jury de thèse et nous t'en remercions.

Anais : Je suis très heureuse que tu aies accepté de participer à cette étape importante dans mes études. On a commencé par être collègue et petit à petit un lien s'est créé. Je te remercie pour ta présence professionnelle et personnelle. J'espère pouvoir partager encore beaucoup de choses et d'évènements avec toi.

Remerciements Anaïs :

A Monsieur Petillon Marc, je vous remercie pour m'avoir accueillie et formée pendant mes stages et toute la période pendant laquelle j'ai pu travailler dans votre pharmacie.

A mon Juju, « THE BINOME », c'est grâce à l'alphabet que l'on s'est rencontré (Selosse, Sename), même la fac ne pouvait pas nous séparer durant ces années. Je te remercie pour ta motivation permanente et toutes ces heures passées ensemble en cours et en TP : mes plus gros délires ... Grâce à toi, pendant cette thèse, je n'ai jamais eu la peur de la page blanche et j'espère que nous en écrivons encore d'autres ensemble.

Une complémentarité à toute épreuve et un soutien dans les phases de retard multiples.

Merci à Maman, coach diététicienne, mentale, réveil, c'est un peu grâce à toi qu'il n'y a pas de pli sur moi le jour de la thèse. Et comme quoi je pouvais y arriver même sans le soutien d'un Mac ... Le cocon familial fut productif même si j'espère ne pas être une Tanguy pour vous. *Papa*, merci pour la diversité culinaire que tu m'as offerte coquillettes / œufs, tagliatelles / œufs, torsades / œufs, cannelloni / œuf.

Impératrice du caducée en devenir, je vous donnerai de quoi soigner vos rhumatismes à venir...

Valentin, je te dois bien plus que tes photocopies et tes connaissances informatiques qui m'ont permis de dédramatiser l'ordinateur. Merci pour l'environnement social que tu m'as conféré aussi et les moments ensemble qui m'ont permis de me relâcher.

Merci à Maminou et Papinou de me soutenir continuellement, je vous adore !!

A Moustique (Léa), Bixente (Vincent) et Julián, à quatre, nous sommes carrément au top !!

Et merci à tous mes amis proches, toujours présents autant pour faire la fête que pour me coacher.

Remerciements Julien :

A Anaïs, ma binôme depuis toutes ces années de fac. Notre complicité a été immédiate et je n'oublierais jamais toutes ces heures de travaux pratiques et de cours (ainsi que les innombrables fous rires qui font avec) passées à tes côtés. Cette thèse n'a fait que renforcer nos liens et je suis très fier de l'avoir rédigée avec toi !

A mes parents, merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées. A toi Papa, qui m'a transmis ma plus grande passion, la culture de la terre, et la volonté du dépassement de soi. A toi Maman, pour m'avoir toujours entouré, poussé, encouragé et donné confiance.

A ma sœur, dont je tairai les nombreux surnoms. Pour toutes nos rigolades et notre incroyable complicité. J'espère que nous resterons toujours aussi proches à l'avenir.

A ma grand-mère, disparue trop tôt et que j'aimais tant. Saches que si j'en suis là aujourd'hui c'est en partie grâce à toi.

A Léa et Vincent, avec qui nous avons formés avec Anaïs les « 4 fantastiques ».

A Arthur et Rémy, mes deux gars sûrs !

A l'ensemble de mes amis non cités précédemment, j'aimerais vraiment raconter une petite anecdote sur chacun mais je ne veux pas être accusé de gonfler artificiellement le nombre de pages.

Table des matières

Abréviations couramment utilisées	17
Introduction	20
Partie I : Physiologie et exploration de l'hémostase (partie commune avec Julien SELOSSE)	21
1. Hémostase primaire	23
1.1. Les intervenants [1] [3]	23
1.1.1. La paroi vasculaire	23
1.1.2. Les plaquettes	24
1.1.3. Le facteur Von Willebrand	24
1.1.4. Le fibrinogène	25
1.2. Physiologie de l'hémostase primaire	25
2. La coagulation	27
2.1. Les intervenants	27
2.2. Physiologie de la coagulation	29
2.2.1. L'initiation	29
2.2.2. L'amplification et la propagation	30
2.3. Régulation de la coagulation	31
3. La fibrinolyse	33
4. Exploration de l'hémostase	34
4.1. Hémostase primaire	34
4.1.1. Numération plaquettaire [1]	34
4.1.2. Temps de saignement (TS)	35
4.1.3. Etude des fonctions plaquettares.	35
4.2. Coagulation	35
4.2.1. Temps de Quick (TQ)/ Taux de Prothrombine (TP)	35
4.2.2. Temps de Céphaline Activé (TCA)	36

4.2.3. Les anomalies	37
Partie II : Les traitements anticoagulants et les pathologies traitées (partie commune avec Julien SELOSSE).....	38
1. Les traitements anti coagulants	39
1.1. Les héparines	39
1.1.1. Mécanisme d'action.....	39
1.1.2. Utilisations thérapeutiques	40
1.1.3. Propriétés pharmacocinétiques	41
1.1.4. Conduite et surveillance du traitement	41
1.1.4.1. Les HNF	41
1.1.4.2. Les HBPM	42
1.1.5. Effets indésirables [12].....	42
1.1.5.1. Risque hémorragique	42
1.1.5.2. Thrombopénie induite par les héparines (TIH)	43
1.1.5.3. Autres.....	43
1.1.6. Interactions médicamenteuses	43
1.1.7. Contre-indications	43
1.2. Le fondaparinux [14]	44
1.2.1. Mécanisme d'action.....	44
1.2.2. Utilisations thérapeutiques	44
1.2.3. Propriétés pharmacocinétiques	44
1.2.4. Conduite et surveillance du traitement	44
1.2.5. Effets indésirables.....	44
1.2.6. Contre-indications	45
1.3. Les Anti Vitamine K (AVK).....	45
1.3.1. Mécanisme d'action.....	45
1.3.2. Classification des AVK	46
1.3.3. Utilisations thérapeutiques	46

1.3.4.	Propriétés pharmacocinétiques	47
1.3.5.	Effets indésirables.....	47
1.3.6.	Interactions médicamenteuses et alimentaires.....	47
1.3.6.1.	Interactions médicamenteuses	47
1.3.6.2.	Interactions alimentaires.....	48
1.3.7.	Contre-indications	49
1.3.8.	Conduite et surveillance du traitement	49
1.3.9.	Posologies et surdosage	50
1.3.10.	Conseils au patient	52
2.	Les principales pathologies traitées par anti coagulants	53
2.1.	La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).....	54
2.1.1.	Les facteurs de risque des MTEV.....	55
2.1.2.	Les symptômes	56
2.1.2.1.	Signes cliniques d'une thrombose veineuse profonde.....	56
2.1.2.2.	Signes cliniques d'une embolie pulmonaire.....	56
2.1.3.	Diagnostic	57
2.1.4.	Examens complémentaires	58
2.1.4.1.	Les D-dimères.....	58
2.1.4.2.	L'échographie doppler veineuse.....	59
2.1.4.3.	L'angioscanner ou tomodensitométrie hélicoïdale avec injection	59
2.1.4.4.	Les autres examens	59
2.1.5.	Traitement de la MTEV	59
2.1.5.1.	Traitement préventif	59
2.1.5.2.	Traitement curatif	60
2.1.5.3.	Durée du traitement et suivi de la MTEV.....	61
2.2.	La fibrillation auriculaire	61
2.2.1.	Généralités	61
2.2.2.	Symptômes	62

2.2.3.	Complications	63
2.2.3.1.	Complications thromboemboliques	63
2.2.3.2.	Complications hémodynamiques	65
2.2.4.	Traitement	65
2.2.4.1.	Traitement antithrombotique	65
2.2.4.2.	Traitement de l'arythmie	65
Partie III : Les NACO : le dabigatran et le rivaroxaban (partie commune avec Julien SELOSSE) ..		67
1.	Le dabigatran	68
1.1.	Structure chimique	68
1.2.	Pharmacodynamie	69
1.3.	Forme pharmaceutique	69
1.4.	Propriétés pharmacocinétiques	70
1.4.1.	Absorption et distribution	70
1.4.2.	Métabolisation et élimination	70
1.5.	Indications et posologies	71
1.5.1.	Adaptation des doses	72
1.5.1.1.	Les sujets âgés	72
1.5.1.2.	Les insuffisants rénaux	73
1.5.1.3.	Les patients à risque hémorragique	73
1.5.1.4.	Les insuffisants hépatiques	73
1.5.1.5.	Les sujets de poids corporels inférieurs à 50 kg	73
1.5.2.	Relais avec les autres anticoagulants	73
1.6.	Principaux essais cliniques du dabigatran	74
1.6.1.	Etude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant theraPY)	74
1.6.1.1.	Objectif et méthodes	74
1.6.1.2.	Résultats	75
1.6.1.3.	Conclusion	76
1.6.2.	Programme REVOLUTION	77

1.6.2.1.	Objectif et méthodes	77
1.6.2.2.	Résultats.....	78
1.6.2.3.	Conclusion	78
1.6.3.	Etude RE-COVER.....	79
1.6.3.1.	Objectif et méthodes	79
1.6.3.2.	Résultats.....	79
1.6.3.3.	Conclusion	80
1.7.	Interactions médicamenteuses	80
1.8.	Effets indésirables	82
1.8.1.	Risque hémorragique	82
1.8.2.	Risque de thrombose	82
1.8.3.	Autres effets indésirables.....	82
1.9.	Contre-indications.....	82
1.10.	Suivi du traitement	83
1.11.	Antidote au dabigatran	84
2.	Le rivaroxaban.....	86
2.1.	Structure chimique	86
2.2.	Mécanisme d'action	86
2.3.	Forme pharmaceutique.....	87
2.4.	Propriétés pharmacocinétiques	87
2.4.1.	Absorption et distribution	87
2.4.2.	Métabolisation et élimination	88
2.5.	Indications et posologies.....	88
2.5.1.	Adaptation des doses	90
2.5.1.1.	Les sujets âgés	90
2.5.1.2.	Les insuffisants rénaux	90
2.5.1.3.	Les insuffisants hépatiques.....	91
2.5.1.4.	Les patients à risque hémorragique	91

2.5.1.5. Sexe et Poids.....	92
2.5.2. Relais avec les autres anticoagulants.....	92
2.6. Principaux essais cliniques du rivaroxaban	93
2.6.1. Programme RECORD [67] [68].....	93
2.6.1.1. RECORD 1	94
2.6.1.2. RECORD 3.....	95
2.6.2. Etude Rocket-AF [70] [71].....	97
2.6.2.1. Résultats.....	97
2.6.2.2. Conclusion.....	98
2.6.3. Programme EINSTEIN [72].....	98
2.6.3.1. EINSTEIN-EP et DVT [73] [74].....	99
2.6.3.2. EINSTEIN-EXTENSION [75].....	100
2.7. Interactions médicamenteuses	101
2.8. Les effets indésirables fréquents.....	102
2.9. Contre-indications.....	102
2.10. Suivi du traitement	102
2.10.1. L'hémostase	102
2.10.2. La fonction rénale	103
2.11. Antidote.....	103
3. Les autres NACO	104
3.1. L'apixaban	104
3.2. NACO en cours de développement.....	105
Partie IV : Discussion autour des anticoagulants (partie commune avec Julien SELOSSE).....	106
1. L'anticoagulant idéal.....	107
2. Evolution des ventes des anticoagulants	107
3. Pharmacoeconomie des anticoagulants	109
4. Avantages et inconvénients des anticoagulants	111
4.1. Elimination rénale.....	111

4.2. Antidote.....	111
4.3. Atouts des NACO par rapport aux AVK.....	112
4.4. Plan de Gestion de Risque (PGR).....	113
5. Avenir des NACO	114
6. Conseils au patient	115
Partie V : Cas cliniques (partie commune avec Julien SELOSSE).....	117
1. Cas clinique concernant le dabigatran.....	118
2. Cas clinique concernant le rivaroxaban	127
Conclusion.....	132
Bibliographie.....	133

Abréviations couramment utilisées

ADP :	Adénosine DiPhosphate
AINS :	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT :	Accident Ischémique Transitoire
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AT III :	Anti-Thrombine III
AVK :	Anti Vitamine K
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
DDJ :	Doses Définies Journalières
ECG :	ElectroCardioGramme
ELISA :	Enzyme Linked Immuno Sorben Assay
EMA :	Agence des Médicaments Européenne
EP :	Embolie Pulmonaire
ES :	Embolie Systémique
ETEV :	Evénement Thrombo-Embolique Veineux
FA :	Fibrillation Auriculaire
FT :	Facteur tissulaire
Gp :	Glycoprotéine
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF :	Héparine Non Fractionnée

HTA :	HyperTension Artérielle
IDM :	Infarctus Du Myocarde
IH :	Insuffisance Hépatique
INR :	International Normalized Ratio
IR :	Insuffisance Rénale
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ISI :	Indice de Sensibilité International
ITT :	Intention de Traiter
IUPAC :	International Union of Pure and Applied Chemistry
KHPM :	Kininogene de Haut Poids Moléculaire
MTEV :	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NACO :	Nouveau AntiCoagulant Oral
NIHSS :	National Institute of Health Stoke Score
NYHA :	New York Health Association
PGR :	Plan de Gestion de Risque
PK :	PréKallicroéine
PP :	Per Protocole
PTG :	Prothèse Totale de Genou
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
TCA :	Temps de Céphaline Activé
TIH :	Thrombopénie Induite par les Héparines
TPA :	Tissue Plasminogen Activator

TQ : Temps de Quick
TP : Taux de Prothrombine
TS : Temps de Saignement
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VWF : Facteur Von Willebrand

Introduction

Depuis plus d'un demi-siècle, les anticoagulants constituent une classe thérapeutique très utilisée dans diverses indications, tant en préventif qu'en curatif. Les chefs de file historiques à savoir les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et les anti-vitamines K (AVK) ont démontré irréfutablement leur efficacité et constituent, aujourd'hui, une référence dans les traitements anti-thrombotiques. Néanmoins, les risques et les contraintes de ces traitements (ils représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène) ont conduit les laboratoires pharmaceutiques dans la recherche de nouvelles molécules. Ainsi, depuis 2008, sont apparus les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et en particulier le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine et le rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur X. En 2010, les NACO ne représentaient que 210 000 boîtes vendues alors que 13,8 millions de boîtes d'AVK étaient dispensées.

Dans un premier temps, nous aborderons les différentes phases ainsi que la régulation de l'hémostase. Il s'agit d'un processus physiologique complexe dont l'objectif principal est de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux ; c'est-à-dire arrêter les hémorragies ou empêcher les thromboses. La compréhension de l'hémostase permettra de situer les multiples sites d'action des anticoagulants.

Puis, nous nous intéresserons aux traitements anticoagulants conventionnels et les principales pathologies qu'ils sont susceptibles de prendre en charge : la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et la fibrillation auriculaire (FA).

Dans une troisième partie, nous analyserons les caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques de deux NACO : le dabigatran et le rivaroxaban. Leur efficacité et leur tolérance seront aussi étudiées à travers l'analyse d'essais cliniques auxquels ils ont été confrontés avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ensuite, nous aborderons une discussion autour de l'ensemble des anticoagulants afin de comparer quelques paramètres et de mettre en évidence les avantages et les inconvénients de chacune des classes.

Pour terminer, nous étudierons deux cas cliniques : l'un concernant le dabigatran et le second le rivaroxaban.

Partie I : Physiologie et exploration de l'hémostase

Partie commune avec Julien SELOSSE

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui assurent la prévention et l'arrêt du saignement en cas de brèche vasculaire tout en maintenant la fluidité du sang circulant au sein des vaisseaux. L'hémostase comprend trois phases :

- L'hémostase primaire, mécanisme d'urgence, conduisant à la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc.
- L'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique permettant de consolider le thrombus plaquettaire.
- La fibrinolyse, intervenant après la réparation vasculaire, qui détruit les caillots de fibrine.

Toutes ces étapes sont intimement intriquées et régulées par un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs permettant à l'hémostase de se cantonner à la brèche vasculaire sans extension à distance. Un équilibre harmonieux de cette balance hémostatique est nécessaire pour éviter la survenue de thromboses ou d'hémorragies ; deux urgences qui peuvent être un risque vital immédiat [1].

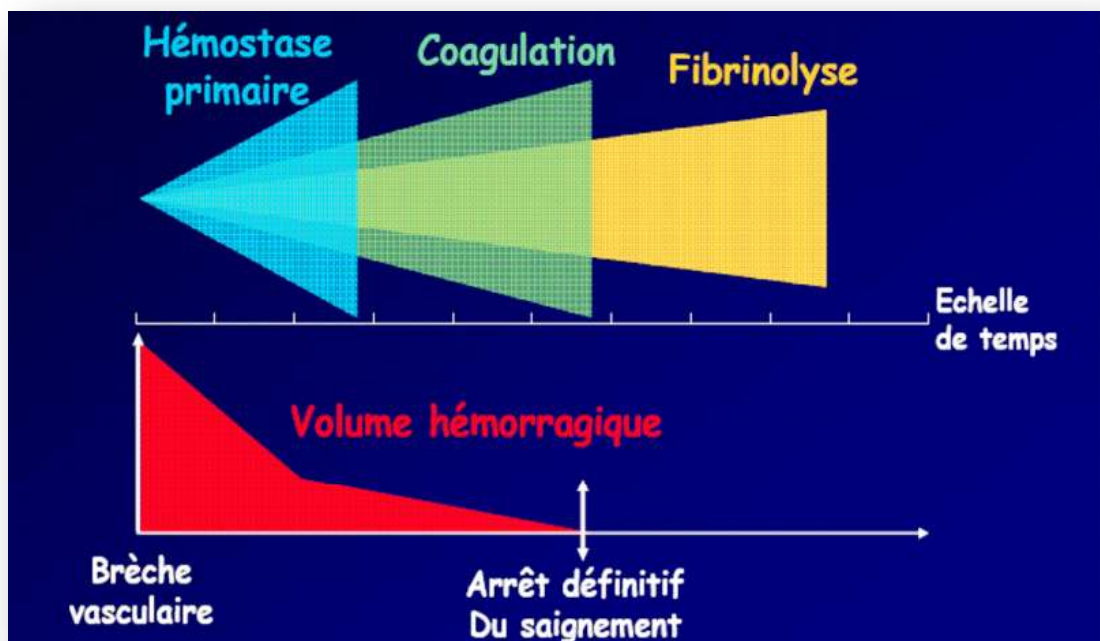


Figure 1 : Les phases de l'hémostase [2]

1. Hémostase primaire

Cette première étape fait intervenir quatre acteurs principaux : la paroi vasculaire, les plaquettes et deux protéines : le facteur Von Willebrand (VWF) et le fibrinogène.

1.1. Les intervenants [1] [3]

1.1.1. La paroi vasculaire

La paroi d'un vaisseau sain se divise en trois parties ; à partir de la lumière vasculaire se trouve l'intima, la media puis l'adventice.

L'intima renferme des cellules endothéliales (monocouche) et le sous endothélium. La propriété fondamentale de cette paroi est l'hémocompatibilité de la cellule endothéliale au repos qui est thromborésistante et prévient ainsi l'activation du système de la coagulation. Au contraire, le sous-endothélium est thrombogène. Il va permettre l'adhésion des plaquettes et l'activation de la coagulation. La media est composée de lames d'élastine lui conférant un caractère élastique. Un tissu conjonctif compose l'adventice.

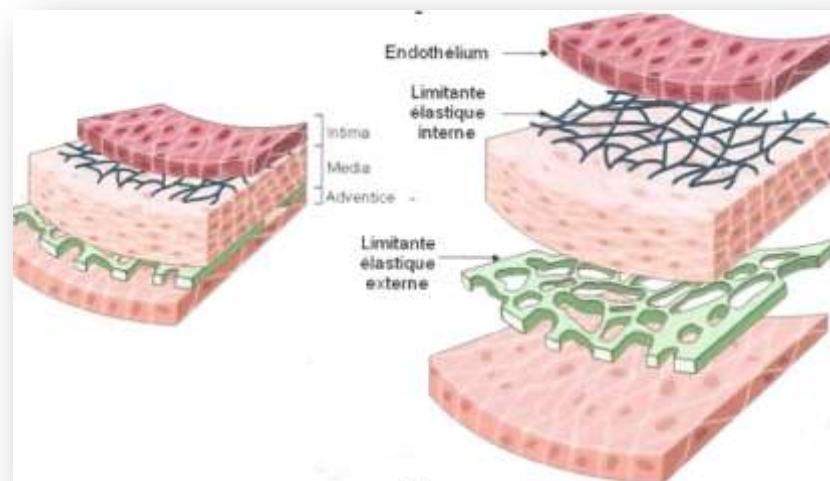


Figure 2 : Coupe des différentes couche de la paroi vasculaire [4]

1.1.2. Les plaquettes

Les plaquettes sont des cellules anucléées discoïdes de 2-3 µm, formées dans la moelle osseuse par fragmentation des mégacaryocytes. Elles ont une durée de vie entre 8 et 10 jours et leur taux varie de 150 à 400 G/L. Ces cellules circulent à l'état de repos dans le sang.

Elles comportent une membrane avec une bicouche de phospholipides de distribution asymétrique (phospholipides pro coagulants sur la face interne de la membrane) au sein de laquelle viennent s'arrimer des glycoprotéines (Gp) qui ont un rôle de récepteur pour un certain nombre de molécules. On retrouve :

- Gp Ia-IIa : le récepteur du collagène,
- Gp Ib-IX : le récepteur de VWF (rôle dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium),
- Gp IIb-IIIa : le récepteur du fibrinogène et du VWF (rôle dans l'agrégation plaquettaire).

Certains de ces récepteurs deviennent fonctionnels uniquement après activation des plaquettes.

Elles comportent également les granules intra cytoplasmiques permettant le stockage de nombreuses substances spécifiques :

- les granules alpha, les plus abondants, contenant des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et le VWF.
- les granules denses avec des substances pro agrégantes et vaso actives (ADP, calcium, sérotonine).
- les lysosomes stockant diverses enzymes.

C'est un système canaliculaire ouvert (complexe membranaire intra cytoplasmique) qui permet la libération de granules lors de l'activation [5].

1.1.3. Le facteur Von Willebrand

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine multimérique synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les granules alpha des plaquettes, l'endothélium et le sous-endothélium. Sa fonction est triple. Il permet :

- l'adhésion plaquettaire au sous endothélium (« ciment »),
- l'agrégation plaquettaire,
- le transport ainsi que la protection du facteur VIII (F VIII) contre la protéolyse.

1.1.4. Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine dimérique synthétisée par le foie. Il est présent dans le plasma et les granules alpha des plaquettes. Son taux plasmatique est compris entre 2 et 4 g/L. Il assure les ponts intra plaquettaires à l'origine des agrégats via le récepteur Gp IIb-IIIa puis sera transformé en fibrine insoluble lors de la coagulation.

1.2. Physiologie de l'hémostase primaire

Dès l'apparition d'une brèche vasculaire, le sous-endothélium est en contact avec le sang et l'hémostase primaire permet la formation d'une barrière hémostatique d'urgence en deux temps : le temps vasculaire puis le temps plaquettaire.

Le temps vasculaire

Il correspond à une vasoconstriction réflexe, immédiate et proportionnelle à l'importance de la brèche vasculaire. Cela permet de ralentir le débit sanguin et ainsi réduire les pertes sanguines. Les conditions hémodynamiques étant modifiées, le processus d'hémostase est ainsi favorisé.

Le temps plaquettaire

Il se divise en trois étapes individualisables : l'adhésion, l'activation et l'agrégation. Cependant, *in vivo*, elles se déroulent simultanément.

- L'adhésion plaquettaire se réalise par la fixation du facteur Von Willebrand à la matrice sous-endothéliale induisant un changement de conformation. Cela permet la fixation des plaquettes circulantes sur ce facteur grâce à la glycoprotéine Ib-IX. Elles peuvent également se fixer directement au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire de la glycoprotéine Ia-IIa. L'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs déclenche des signaux intra-cellulaires aboutissant à l'étape suivante.

- L'activation plaquettaire repose sur différentes réactions métaboliques. Elle commence par une modification morphologique des plaquettes qui deviennent sphériques et émettent des pseudopodes. Ensuite, celles-ci sécrètent le contenu des granules par fusion avec le système canaliculaire ouvert. Cela permet la libération de substances pro-agrégantes notamment l'adénosine di phosphate (ADP) et vasoconstrictrices telle que la sérotonine contenue dans

les granules denses. Les granules alpha libèrent des protéines qui vont participer à l'agrégation des plaquettes (le fibrinogène) ou à l'activation de la coagulation (facteurs). La sécrétion granulaire est importante car elle permet de recruter davantage de plaquettes et de consolider le clou plaquettaire. De plus, un autre médiateur, le thromboxane A2 qui est synthétisé à partir des phospholipides membranaires, est un agent vasoconstricteur et puissant pro agrégant amplifiant l'activation plaquettaire. Enfin, lors de l'activation des plaquettes, un réarrangement des phospholipides membranaires s'organise : le flip-flop. Cette modification permet aux aminophospholipides (ex : phosphatidylserine) de se positionner vers le feuillet externe de la membrane en contact avec le plasma. Elles permettent de créer une surface d'amarrage pour les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants [1].

- L'agrégation plaquettaire correspond à l'établissement de ponts inter plaquettaires grâce à la fixation du fibrinogène à la glycoprotéine plaquettaire activée GPIIb/IIIa. Ceci aboutit à la formation d'un thrombus blanc ou clou plaquettaire (agrégation irréversible).

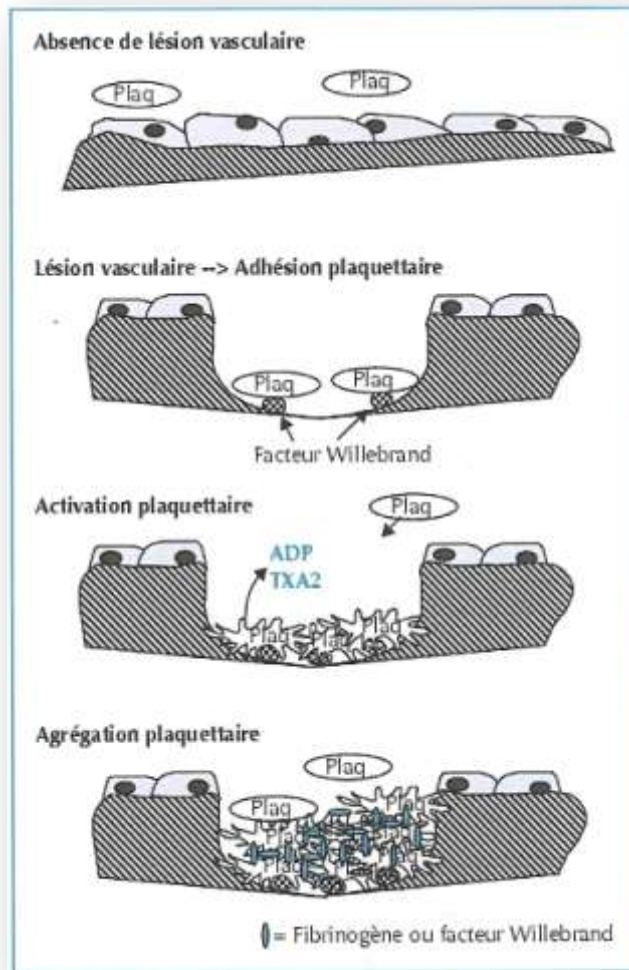


Figure 3 : Physiologie de l'hémostase primaire [6]

2. La coagulation

Le processus de coagulation a pour but la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble afin de consolider le clou plaquettaire par la génération d'un réseau protéique. Cette étape fait intervenir des protéines plasmatiques (des facteurs de coagulation, des inhibiteurs) et une protéine membranaire (le facteur tissulaire).

2.1. Les intervenants

Les zymogènes sont synthétisés sous forme inactive. Une hydrolyse partielle de la molécule permet de démasquer le site serine-protéase et d'obtenir un facteur activé (le «a» minuscule indique

la forme active). Il s'enchaîne donc une cascade d'activation afin d'obtenir la thrombine, l'enzyme clé qui assure une rétro activation et une amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire.

Certaines protéines sont vitamine K dépendantes (tableau ci-dessous). Celles-ci subissent dans l'hépatocyte une carboxylation post-traductionnelles, la vitamine K réduite étant le cofacteur. Cette modification est indispensable pour la fixation du calcium permettant la liaison entre le facteur et les phospholipides membranaires [3].

	Dénomination	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccéléline	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur anti hémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur anti hémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

Tableau 1 : Les acteurs de la coagulation

2.2. Physiologie de la coagulation

Si l'on se base sur un concept moderne, l'hémostase secondaire se déroule en trois étapes.

2.2.1. L'initiation

Le facteur tissulaire (FT) ou thromboplastine tissulaire est le détonateur de la coagulation. Cette protéine transmembranaire est synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux. Lors d'une brèche vasculaire, le FT est mis à nu et va fixer le FVII présent dans le plasma. Il permet l'auto activation de ce facteur. Le complexe FT-FVIIa est ainsi formé.

Les facteurs IX et X vont se lier aux phosphatidylsérines de la membrane grâce au calcium (facteur vitamine K dépendant) et ainsi être activé par le complexe FT-FVIIa. C'est l'initiation de la voie extrinsèque (concept classique).

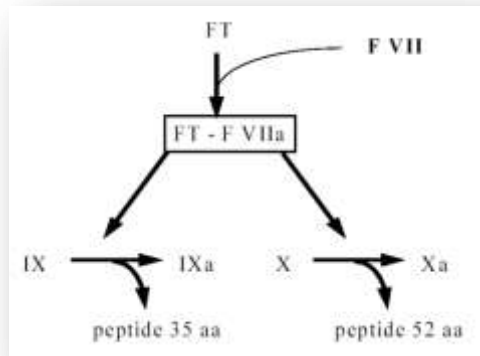


Figure 4 : Initiation de la voie extrinsèque [2]

Le complexe Tenase composé d'un enzyme (F IXa), d'un substrat (F X) et d'un cofacteur (F VIIa), fixé sur les phospholipides chargés négativement, permet l'activation indirecte du facteur X (Stuart).

La cascade se termine par le complexe prothrombinase composé d'un enzyme (F Xa), d'un substrat (F II) et d'un cofacteur (F Va). Il permet la formation de la thrombine [3].

2.2.2. L'amplification et la propagation

La thrombine formée active les facteurs V et VIII. C'est une double boucle de rétro activation. Puis, elle recrute et active de nouvelles plaquettes. Enfin elle active aussi le F XI, facteur de la voie endogène.

Dans le sang circulant, il y a peu de chance qu'un enzyme trouve son substrat ; d'où la présence des phosphatidylsérines à la surface membranaire lors de l'activation plaquettaire. Elle permet ainsi une surface d'amarrage au niveau de la lésion. De plus, l'association d'un cofacteur permet d'accélérer la réaction.

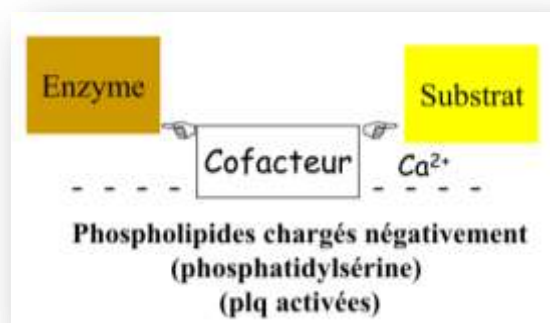


Figure 5 : Réaction de la coagulation [2]

Il existe une voie mineure de la coagulation : la voie intrinsèque.

Les facteurs contacts c'est à dire les facteurs XI, XII, et la prékallicroïne (PK) associés à un cofacteur, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) permettent l'activation du facteur Stuart. Le facteur Xa relie ces deux voies et constitue le complexe prothrombinase avec le cofacteur F V, la prothrombine F II, du calcium et les phospholipides. Il s'agit de la voie commune se définissant par la thrombinoformation (production du facteur II activé) et la fibrinoformation.

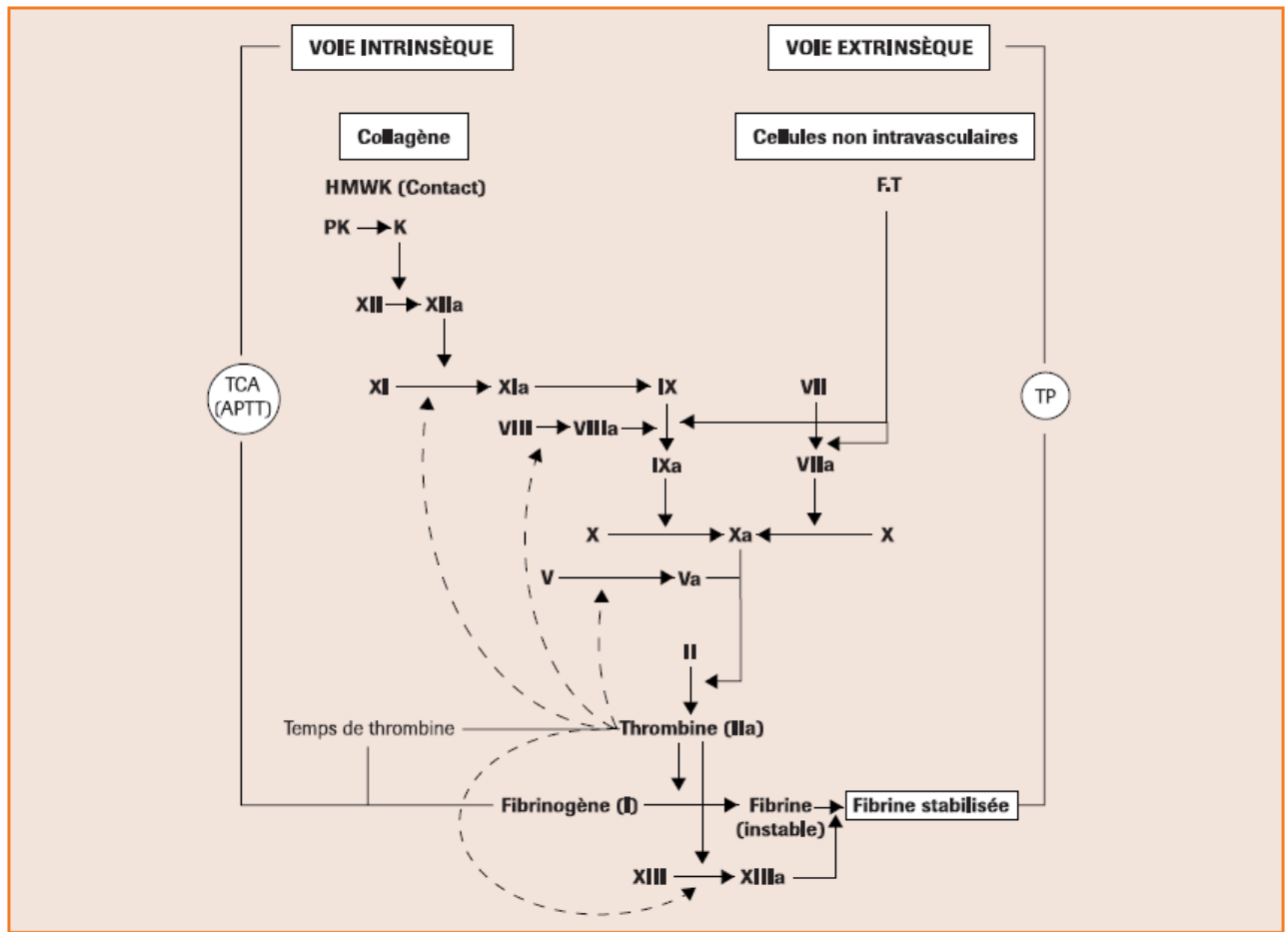


Figure 6 : Les deux voies de la coagulation [7]

La fibrinoformation résulte de ces deux voies d'activation. La thrombine est à l'origine de la formation de fibrine. Ceci se fait par la protéolyse du fibrinogène en monomères de fibrine qui s'associent entre eux pour former un polymère de fibrine. Le facteur XIII, activé par le facteur IIa, stabilise le caillot de fibrine grâce à des liaisons covalentes entre les monomères.

2.3. Régulation de la coagulation

La coagulation est un système physiologique très finement régulée par trois systèmes inhibiteurs afin de limiter l'extension du caillot et la formation d'une thrombose.

- L'antithrombine est une serpine (inhibitrice de serine protéase). Cette protéine plasmatique est synthétisée par le foie, et possède un site de fixation aux héparanes sulfate ou aux héparines permettant de potentialiser son activité (cofacteur). Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine ainsi que les facteurs Xa, IXa,

XIa en formant des complexes irréversibles inactifs. Elle neutralise les facteurs enzymatiques dès qu'ils diffusent, c'est-à-dire, à distance du caillot de fibrine.

- La protéine C et la protéine S sont vitamine K dépendantes et ont une synthèse hépatique. Le système de la protéine C est associé à deux protéines membranaires endothéliales (thrombomoduline et EPCR) qui permettent de potentialiser l'activation de cette protéine par la thrombine. Le F IIa associé à la thrombomoduline a une activité anticoagulante. L'ensemble protéine C activée-protéine S est alors capable d'inhiber les catalyseurs de la cascade de la coagulation, c'est-à-dire le facteur Va et le facteur VIIIa, ce qui ralentit considérablement la vitesse de génération de la thrombine.
- Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) est un inhibiteur de la voie extrinsèque. Dès les premières traces de F Xa, le TFPI le fixe et l'inhibe pour ensuite former un complexe quaternaire FT-FVIIa + TFPI-F Xa. Il bloque ainsi l'initiation de la coagulation par le facteur tissulaire (FT) [8].

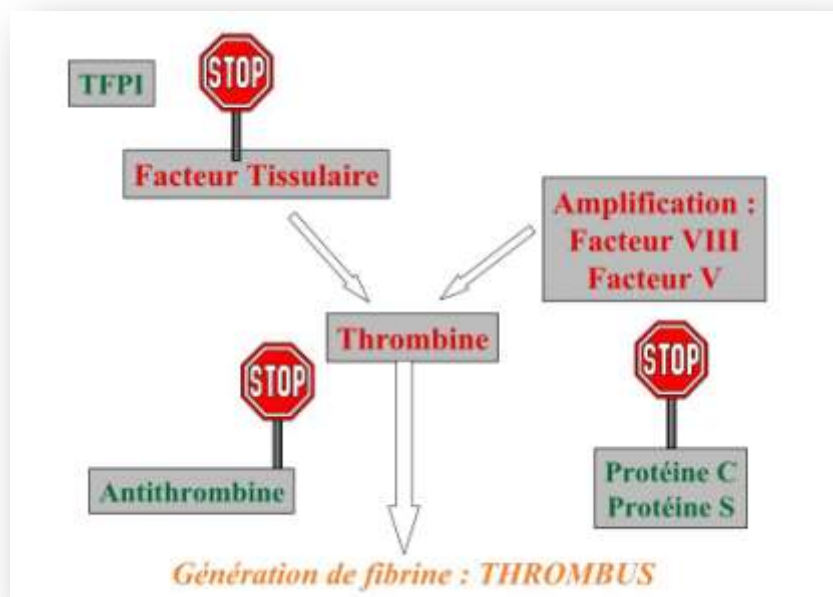


Figure 7 : Régulation de la coagulation [2]

3. La fibrinolyse

Cette dernière étape permet la perméabilisation vasculaire. Son rôle est de détruire progressivement le caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi de prévenir l'extension de ce caillot pour éviter l'occlusion du vaisseau. La plasmine est l'enzyme active qui va dégrader la fibrine. Elle dérive d'un précurseur inactif, le plasminogène, une glycoprotéine à synthèse hépatique ayant une forte affinité pour la fibrine.

La fibrinolyse est également régulée très finement, comme la coagulation, par des systèmes activateurs-inhibiteurs.

Il existe deux types d'activateurs :

- le T-PA (tissue plasminogen activator), synthétisé par les cellules endothéliales. Il est libéré au niveau du caillot de fibrine.
- l'urokinase provenant de l'activation d'une pro urokinase (scuPA), favorisé par le système contact (kallikreine).

Trois types d'inhibiteurs interviennent :

- L'inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1) régule négativement la fibrinolyse par une inhibition rapide de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase plasminogène activation (u-PA).
- Par ailleurs, l'alpha 2 anti plasmine, un autre inhibiteur de la fibrinolyse, est la principale protéine à activité anti plasmine.
- Le TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) ralentit la fibrinolyse par protéolyse des sites de fixation de la fibrine, ce qui entraîne une diminution de la fixation du plasminogène.

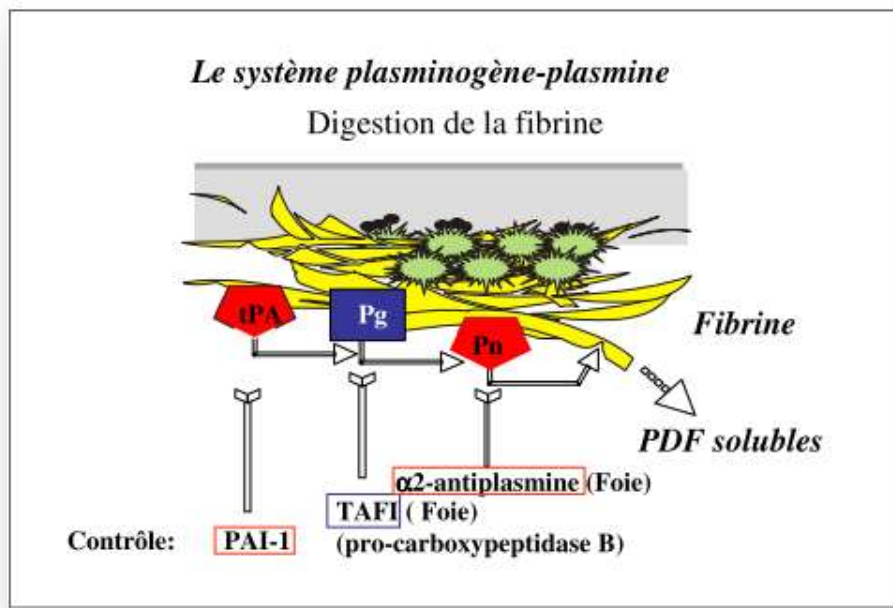


Figure 8 : Régulation de la fibrinolyse [3]

4. Exploration de l'hémostase

Il n'existe pas de test global de l'hémostase mais des tests qui explorent différents moments, c'est-à-dire l'hémostase primaire et la coagulation.

L'étude de l'hémostase débute d'abord par un interrogatoire, puis un examen clinique et biologique. L'objectif est d'évaluer le risque hémorragique ou au contraire le risque thrombotique lors de bilan, de pathologie du sang ou de la surveillance d'un traitement anticoagulant.

4.1. Hémostase primaire

4.1.1. Numération plaquettaire [1]

Elle est faite automatiquement à chaque bilan sanguin, c'est un examen capital. On utilise des automates de numération et le tube doit contenir un anticoagulant (ex : EDTA). Le nombre normal de plaquettes est de 150 à 400 G/L. La découverte d'une thrombopénie requiert un contrôle sur

lame pour la recherche d'agrégats plaquettaires et d'une numération sur anticoagulant citraté afin de valider la thrombopénie.

4.1.2. Temps de saignement (TS)

Il correspond au temps d'arrêt de saignement d'une plaie cutanée superficielle provoquée. C'est un test global de l'hémostase primaire car il explore la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur de Willebrand et le fibrinogène.

La méthode de référence est l'Ivy-incision car il s'agit d'un dispositif standardisé à usage unique améliorant la reproductibilité. Il s'agit d'une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mm Hg. Normalement, le temps de saignement doit être entre 4 et 8 min. Un TS normal n'exclut pas une anomalie de l'hémostase primaire.

4.1.3. Etude des fonctions plaquettaires.

Le PFA 100 (Platelet Function Analyzer) est un appareil spécialisé permettant surtout d'exclure une maladie de Willebrand. Il mesure le temps de passage de sang total à travers un capillaire recouvert d'agoniste plaquettaire jusqu'à l'occlusion. Cela permet de mesurer le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes. Par la suite, il est possible de faire des dosages du facteur VWF pour mesurer leur activité ou la quantité et détecter les anomalies.

4.2. Coagulation

Les tests se pratiquent sur le plasma (pauvre en plaquette) obtenu par un prélèvement de sang dans un tube contenant un anticoagulant. Tous les tests de coagulation se font avec l'apport de phospholipides anioniques et de calcium en plus des réactifs spécifiques. Les deux tests majeurs explorant l'activation de la coagulation sont le Temps de Céphaline Activé (TCA) et le Temps de Quick. En fonction des résultats précédents, il est possible de faire un dosage spécifique des facteurs de la coagulation.

4.2.1. Temps de Quick (TQ)/ Taux de Prothrombine (TP)

Il représente le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquette en présence de facteur tissulaire, de phospholipides et de calcium. Ce test explore les facteurs de coagulation de la voie exogène (facteurs VII, X, V, II) et le fibrinogène. Ce temps obtenu est comparé avec un témoin (12 secondes) mais il est plus fréquent que le résultat ne soit pas en seconde mais en pourcentage

d'activité sous le nom de taux de prothrombine (TP). La conversion est possible grâce à une droite d'étalonnage, la droite de Thivolle. La valeur physiologique est entre 70 et 100 % [3].

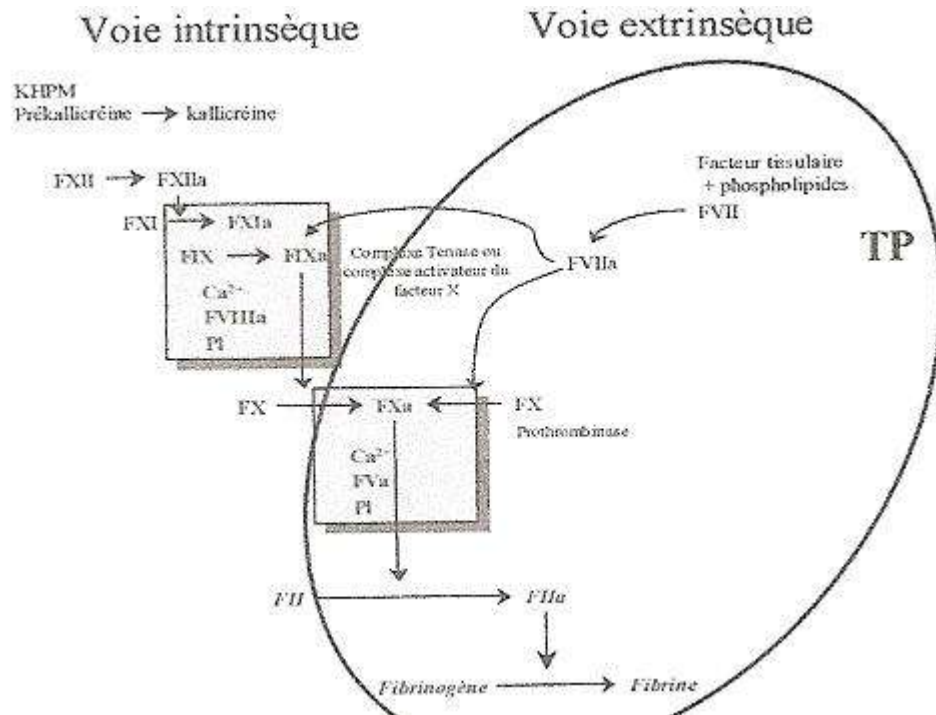


Figure 9 : Exploration de la voie extrinsèque [9]

Le temps de Quick permet une surveillance biologique des traitements anti-vitamine K grâce à l'INR (International Normalized Ratio). L'INR se définit selon : $INR = \frac{PT_{patient}}{PT_{normal}}$.

NB : ISI (indice de sensibilité international) permet de calibrer.

4.2.2. Temps de Céphaline Activé (TCA)

Il représente le temps de coagulation d'un plasma en présence d'un substitut de phospholipides plaquettaires (céphaline), d'un activateur du système contact (ex : kaolin) et de calcium. Cela permet l'exploration de la voie endogène et donc les facteurs du système contact (F XII, XI, KHPM, prékallicréine), les facteurs VIII, IX, V et le fibrinogène. Comme précédemment, le résultat est comparé à un témoin qui varie entre 30 et 40 secondes. Un TCA est allongé lorsqu'il dépasse de 6 à 8 secondes le témoin. Le résultat s'exprime en ration : $\frac{TCA_{patient}}{TCA_{normal}}$. La normale est de 1,2 [8].

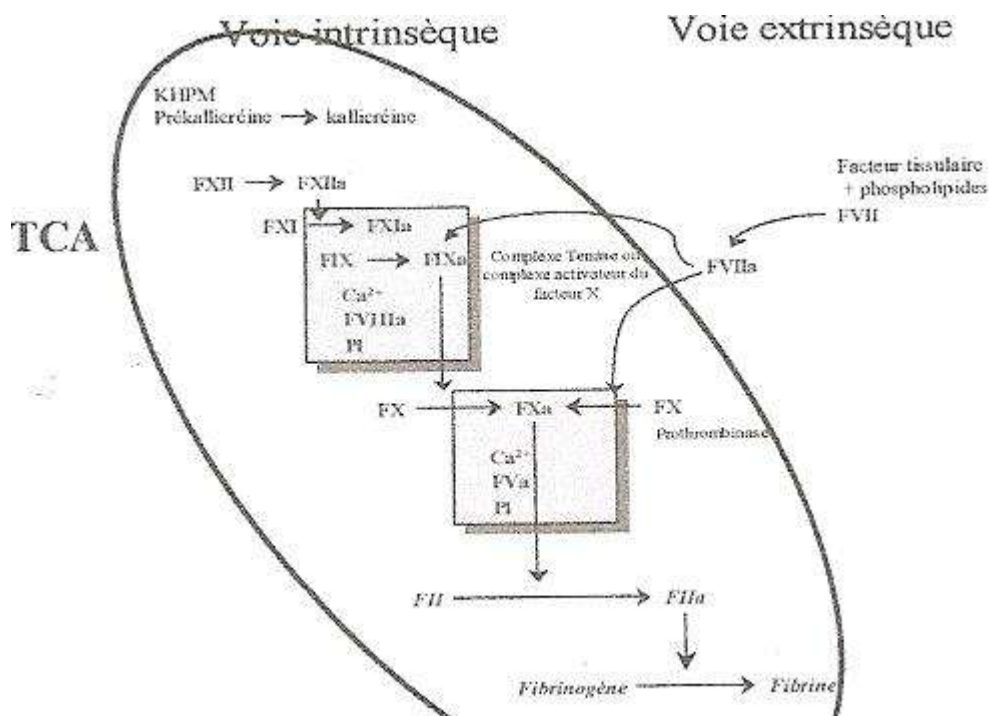


Figure 10 : Exploration de la voie intrinsèque [9]

4.2.3. Les anomalies

Un allongement isolé du temps de Quick (TCA normal) montre un déficit en facteur VII. Mais lorsque les deux tests sont anormaux, différentes possibilités sont envisageables :

- une hypovitaminose K : facteur II, VII et X diminués, mais pas le F V.
- une insuffisance hépatocellulaire impliquant les facteurs II, VII, X et V.
- un déficit isolé en fibrinogène, facteur II, V ou X.

Lorsque seul le TCA est allongé il est possible que ce soit lors d'un déficit isolé en facteur VIII, facteur IX ou facteur XI provoquant des hémorragies.

Un déficit en facteurs de la phase contact ne provoque pas de signes cliniques [3].

Partie II : Les traitements anticoagulants et les pathologies traitées

Partie commune avec Julien SELOSSE

1. Les traitements anti coagulants

Les anticoagulants sont des médicaments qui interviennent au niveau de la cascade de coagulation. Ils agissent à différents niveaux avec un seul et même objectif : empêcher la formation du caillot de fibrine.

Les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les anti vitamines K (AVK) constituent la référence des traitements anti thrombotiques.

1.1. Les héparines

Les héparines sont des molécules mucopolysaccharidiques extraites d'organes d'animaux (muqueuse intestinale porcine, poumon de bœuf). Elles existent sous deux formes : les HNF et les HBPM (obtenues par dépolymérisation chimique des HNF) qui diffèrent par leur structure et donc par leur activité anticoagulante [10].

1.1.1. Mécanisme d'action

L'héparine exerce son effet anticoagulant grâce à sa structure spécifique pentasaccharidique qui se lie avec une haute affinité à l'anti thrombine III (AT III). Cette liaison induit un changement de conformation de l'AT III et accélère (d'environ 1000 fois) l'inactivation des enzymes de la coagulation [11]. En fonction de la taille de la chaîne polysaccharidique, l'inhibition des facteurs IIa et Xa sera différente. Ainsi, les chaînes de masse moléculaire supérieure à 5400 Da ont une activité anti IIa et anti Xa alors que les chaînes de poids moléculaire inférieur ont une activité essentiellement anti Xa.

Les HNF possèdent des activités antithrombine et anti facteur Stuart à peu près équivalentes ; elles sont donc caractérisées par un rapport anti Xa/anti IIa égal à 1. En revanche, les HBPM n'interagissent que peu avec la thrombine du fait de leurs fragments plus courts et ont donc un rapport activité anti Xa/anti IIa toujours supérieur à 1. Celui-ci varie selon les molécules entre 2 et 4.

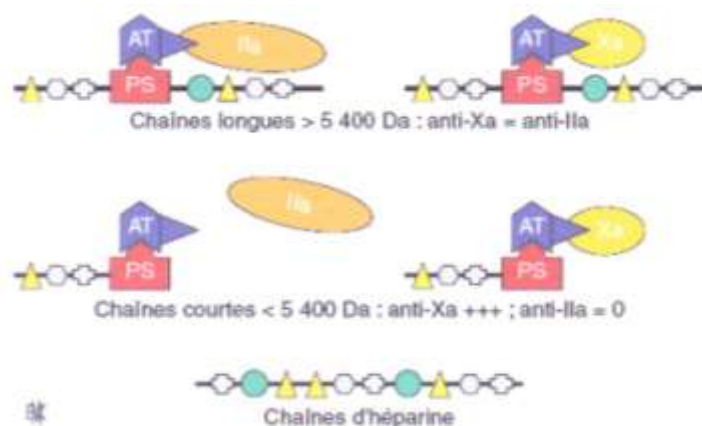


Figure 11 : Mécanisme d'action des HNF et des HBPM [10]

1.1.2. Utilisations thérapeutiques

Les indications de chaque HNF ou HBPM sont déterminées en fonction du dossier AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et sont propres à chacune en raison de leur composition, propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques différentes. Les principales indications sont les suivantes :

- Prévention de la maladie thromboembolique veineuse,
- Traitement des thromboses veineuses profondes,
- Traitement des embolies pulmonaires,
- Traitement des syndromes coronariens aigus (phase aigue de l'infarctus du myocarde, phase aigue de l'angor instable) [12].

Les différentes héparines commercialisées sont :

	DCI/Nom commercial	Rapport anti Xa/anti IIa
HNF	Héparine calcique Calciparine®	1
HBPM	Tinzaparine Innohep®	1,8
	Daltéparine Fragmine®	2,4
	Nadroparine Fraxodi®/Fraxiparine®	3,1
	Enoxaparine Lovenox®	3,5

Tableau 2 : Les différentes héparines

1.1.3. Propriétés pharmacocinétiques

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique éventuellement nécessaire.

	HNF	HBPM
Voie d'administration	Sous cutanée (HNF sodique) ou intraveineuse (HNF calcique)	Sous cutanée
Biodisponibilité	30 % (liaison à de nombreuses protéines plasmatiques et cellules)	100 % (faible liaison aux protéines plasmatiques)
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale
Demi-vie	30 à 90 min, dose dépendante	3 à 6 heures, non dose dépendante

Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des héparines

Une attention particulière est portée aux insuffisants rénaux en ce qui concerne les HBPM dont l'utilisation est contre indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Les propriétés pharmacocinétiques avantageuses des HBPM leur ont permis de supplanter les HNF : la meilleure disponibilité, la réduction du nombre d'injections, une clairance indépendante de la dose et une incidence moindre de thrombopénie en font des préparations dont l'activité anticoagulante est plus prédictible et plus sûre [10].

1.1.4. Conduite et surveillance du traitement

1.1.4.1. Les HNF

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, une surveillance de l'efficacité du traitement est obligatoire. Un contrôle du TCA (temps de céphaline + activateur) est donc réalisé et doit être compris entre 2 et 3 fois le témoin.

De plus, le contrôle de la numération des plaquettes doit être effectué avant chaque instauration de traitement puis chaque semaine en cas de traitement prolongé. Ceci permet de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine qui est une complication rare mais grave nécessitant l'arrêt immédiat de l'héparine [11].

1.1.4.2. Les HBPM

Un traitement par HBPM ne nécessite pas obligatoirement une surveillance de son efficacité (mesure de l'activité anti Xa) hormis quelques cas particuliers comme les poids extrêmes (obésité ou poids inférieur à 50 kg), l'insuffisance rénale légère à modérée et un risque hémorragique ou la survenue d'une manifestation hémorragique.

La surveillance du taux de plaquettes n'est pas systématique. Les recommandations sont résumées dans le tableau suivant.

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical/non traumatique (sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	Systématique	Non systématique
Dosage plaquettaire	Avant le traitement ou au plus tard 24h après le début du traitement Puis 2 fois par semaine pendant un mois Puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement (en cas de traitement prolongé)	Avant le traitement ou au plus tard 24h après le début du traitement En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine

Tableau 4 : Recommandations sur la surveillance plaquettaire [13]

1.1.5. Effets indésirables [12]

1.1.5.1. Risque hémorragique

Compte tenu de leur action pharmacologique, ce risque existe aussi bien pour les HNF que les HBPM. Néanmoins, il est plus élevé avec les premières citées. Les hémorragies peuvent être dues à de nombreux facteurs tels que l'âge avancé du patient, une plaie vasculaire ou une perfusion discontinuée. Mais le surdosage est le facteur le plus souvent incriminé.

En cas d'accident grave, le sulfate de protamine, à une dose de 1mg pour 1000 UI d'héparine, neutralise l'effet des héparines. Cependant, seules les HNF seront totalement neutralisées car ce produit agit uniquement sur les héparines dont le poids moléculaire est supérieur à 5400 Da.

1.1.5.2. Thrombopénie induite par les héparines (TIH)

Il existe deux types de thrombopénies sous héparine. La TIH de type II ne doit pas être confondue avec la TIH de type I qui est un effet indésirable fréquent mais bénin et qui ne nécessite pas d'interruption de traitement.

La TIH de type II, d'apparition classiquement retardée (J5 à J21, soit le temps du développement d'une réaction immunologique), est due à l'apparition d'anticorps antiplaquettaires héparino-dépendants. La conséquence est une baisse de 30 à 50 % de la numération plaquettaire initiale et un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L. Cette TIH peut être asymptomatique dans 10 à 20 % des cas. L'apparition de certains symptômes comme des manifestations hémorragiques (purpuras pétéchiaux, hématomes au point d'injection, hémorragies cutanéomuqueuses), des manifestations thromboemboliques veineuses et/ou artérielles, une nécrose cutanée au niveau du site d'injection, des douleurs abdominales ou des membres inférieurs doivent alerter le patient.

1.1.5.3. Autres

L'utilisation sur une longue durée (6 mois et plus) et à posologies élevées des héparines peut engendrer une ostéoporose. Ce risque est moindre pour les HBPM que pour les HNF.

Une hyperkaliémie est exceptionnelle et survient essentiellement chez des patients au terrain prédisposant (association avec d'autres traitements hyperkaliémants).

Des réactions cutanées très diverses sont possibles suite à l'administration d'héparine.

1.1.6. Interactions médicamenteuses

Les seules interactions médicamenteuses décrites concernent les associations avec les médicaments susceptibles d'accroître le risque hémorragique. Il s'agit de l'aspirine et des AINS. L'association de l'héparine avec ces derniers est classée comme déconseillée car elle augmente le risque d'hémorragie par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale.

1.1.7. Contre-indications

Les contre-indications communes aux héparines sont :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Saignement évolutif cliniquement actif,
- Endocardite aigüe bactérienne,
- Antécédent de thrombopénie induite par les HNF ou les HBPM,

- Hémorragie intracérébrale,
- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d'un traitement curatif [11].

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est une contre-indication spécifique des HBPM. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser une HNF.

1.2. Le fondaparinux [14]

1.2.1. Mécanisme d'action

Le fondaparinux, commercialisé depuis 2002 sous le nom d'Arixtra®, est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique dont la structure comprend des ressemblances avec celle des héparines. Il est capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa en se liant uniquement à l'AT III, n'inhibant pas la thrombine contrairement à l'héparine.

1.2.2. Utilisations thérapeutiques

Le fondaparinux possède des indications proches de celles des héparines à savoir : prophylaxie des évènements thromboemboliques, traitement des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes, prise en charge du syndrome coronaire aigu avec ou sans modification du segment ST.

1.2.3. Propriétés pharmacocinétiques

Il est administré par voie sous cutanée et a une biodisponibilité de 100 %. Sa longue demi-vie (17 à 21 heures) autorise une administration quotidienne. L'élimination se fait par voie rénale.

1.2.4. Conduite et surveillance du traitement

Théoriquement, aucun suivi biologique n'est nécessaire pour le fondaparinux. Pourtant, les rares cas de thrombopénies observés pourraient remettre en question l'absence de suivi biologique. De plus, une évaluation de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé, est indispensable en raison de son élimination rénale. Les interactions médicamenteuses à surveiller sont les mêmes que celles des héparines et décrites précédemment.

1.2.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont le risque hémorragique et le risque de thrombopénie.

1.3.2. Classification des AVK

Il existe deux familles d'AVK :

- Les dérivés de l'indanedione : fluindione Previscan®
- Les dérivés de la coumarine : acénocoumarol Sintrom®/Minisintrom® et warfarine Coumadine®

Ces différentes molécules présentent des demi-vies, des délais d'action et des durées d'action distincts [16].

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	Demi-vie (heures)	Délai d'action (heures)	Durée d'action (jours)
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan®	31	36-72	2-3
Dérivés de la coumarine	Acénocoumarol	Sintrom® Minisintrom®	8	24-48	2-3
	Warfarine	Coumadine®	35-45	36-72	3-5

Tableau 5 : Principales caractéristiques des AVK

Les AVK à durée de vie courte (acénocoumarol) présentent des avantages en cas de risque hémorragique et la posologie d'équilibre est plus rapidement trouvée. Néanmoins, en cas d'oubli de prise la demi-vie courte est un inconvénient.

Les AVK à durée de vie longue (warfarine, fluindione) ont un taux plasmatique plus stable mais sont moins maniables en cas de surdosage.

1.3.3. Utilisations thérapeutiques

Les AVK présentent les indications suivantes :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales ou prothèses valvulaires.
- Infarctus du myocarde : prévention des complications thromboemboliques et des récives.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire et prévention de leur récive.
- Prévention des thromboses sur cathéter [17].

1.3.4. Propriétés pharmacocinétiques

Contrairement aux héparines, les AVK s'administrent par voie orale. Ils sont rapidement absorbés par le tube digestif. Dans le plasma, ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (90 à 99 %) et seule la forme libre sera active et métabolisée par le foie (notamment par le cytochrome P450). La fraction d'AVK sous forme liée constitue un réservoir : lorsque la quantité de forme libre diminue, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient active. L'élimination se fait par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs [11].

Le délai d'action des AVK dépend de la demi-vie propre de chacun des facteurs vitamine K dépendant. Ainsi, le facteur VII et la protéine C, dont les demi-vies sont courtes, seront les premiers facteurs dont l'activité diminue tandis que la prothrombine, dont la demi-vie est longue, sera le dernier facteur dont le taux diminue. L'activité anticoagulante est en grande partie liée à l'effet sur le facteur II ce qui explique donc le délai d'action des AVK (environ 3 à 4 jours).

1.3.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des AVK sont des événements hémorragiques (gingivorragies, saignements des petites plaies, épistaxis pour les plus fréquents, ecchymoses, hématuries, ménorragies, hémorragie intra abdominale, hémorragie ou hématome intra cérébral...). Ce sont des effets indésirables très fréquents qui nécessitent une surveillance constante.

A ces manifestations indésirables fréquentes, s'ajoutent d'autres beaucoup plus rares : des diarrhées accompagnées ou non de stéatorrhée, des affections musculo-squelettiques (arthralgies isolées), des affections de la peau et des tissus sous cutanés (alopécie, nécroses cutanées), des événements immuno-allergiques aigus touchant divers organes notamment les reins (néphrite interstitielle) [18]. Ce dernier effet indésirable est plus fréquent avec la fluindione qu'avec les autres AVK ; il impose l'arrêt du traitement et contre indique sa reprise.

1.3.6. Interactions médicamenteuses et alimentaires

1.3.6.1. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacocinétique des AVK : certains les potentialisent tandis que d'autres diminuent leurs effets exposant de fait le patient à un risque hémorragique ou thrombotique accru [19].

Potentialisation			Inhibition
Contre indication absolue	Association déconseillée	Précaution d'emploi	
Acide acétyl salicylique à forte dose ($\geq 3\text{g/j}$) Miconazole Phénylbutazone Millepertuis	AINS et acide acétyl salicylique ($< 3\text{g/j}$) Fluoro-uracile, Tégafur et Capécitabine	Paracétamol (4g/j pendant au moins 4j) Antibiotiques (cyclines, céphalosporines, quinolones, macrolides) Glucocorticoïdes Hypolipémiant Allopurinol Antifongiques Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine) Anti infectieux (griséofulvine, rifampicine) Colestyramine

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses des AVK

Ainsi, toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament) chez un patient sous AVK doit systématiquement amener à renforcer la surveillance. Un contrôle de l'INR sera réalisé 2 à 3 jours après cette modification. En raison de ces nombreuses interactions médicamenteuses, il faut déconseiller au patient toute automédication.

1.3.6.2. Interactions alimentaires

L'effet anticoagulant des AVK varie avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Certains aliments riches en vitamine K (laitue, épinards, choux de Bruxelles, choux-fleurs, brocolis, avocats...) peuvent perturber l'INR. Cependant, lorsque ces aliments sont consommés de façon équilibrée et constante dans le temps, ce ne sont pas des freins à l'action des AVK [11].

Par ailleurs, la consommation d'alcool perturbe la coagulation. Il est donc déconseillé d'en consommer.

1.3.7. Contre-indications

Les principales contre-indications des AVK sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients,
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère,
- Grossesse et allaitement (ne concerne que les dérivés de l'indanedione, les coumariniques ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel),
- Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner : ulcère gastro duodéal évolutif,
- Hypertension artérielle maligne,
- Intervention neurochirurgicale ou intervention oculaire récente,
- Accident vasculaire cérébral récent (sauf embolie),
- Associations avec certains médicaments (voir interactions) [11] [16].

1.3.8. Conduite et surveillance du traitement

La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue par la réalisation d'un temps de Quick converti en INR. Le temps de Quick explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine K dépendants : les facteurs II, VII et X (le facteur IX n'est pas exploré par ce test). L'INR est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test. Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement. L'INR correspond au rapport :
——— [19].

L'initiation d'un traitement anticoagulant est fréquemment débutée par les héparines en raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK. L'instauration de l'AVK peut se faire très précocement dès le premier ou deuxième jour de l'héparinothérapie. Celle-ci sera stoppée après l'obtention de deux contrôles consécutifs de l'INR dans la cible [17].

Le premier contrôle de l'INR s'effectue 2 à 3 jours après la première prise de l'AVK. Il permet de dépister une hypersensibilité individuelle ; ce qui signifie qu'un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le second contrôle est réalisé entre 3 et 6 jours après le dernier contrôle et permet d'apprécier l'efficacité anticoagulante ; et éventuellement d'adapter la posologie. Les contrôles ultérieurs d'INR s'effectueront une à deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de la dose d'équilibre (4 à 8 jours en général). Lorsque celle-ci est trouvée, les

contrôles sont progressivement espacés jusqu'à un intervalle maximum de un mois. Dans certains cas, une alternance de deux doses un jour sur deux est nécessaire afin d'obtenir un équilibre satisfaisant [11].

1.3.9. Posologies et surdosage

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie du traitement AVK doit être strictement individuelle. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Puis, l'ajustement de posologie s'effectue par palier [17].

SINTROM 4 mg	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé à 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou ¼ de comprimé à 4 mg)
MINISINTROM 1 mg	Dose initiale : 4 mg (4 comprimés à 1 mg ou 1 comprimé à 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou ¼ de comprimé à 4 mg)
COUMADINE 2 mg	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg)
COUMADINE 5 mg	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg)
PREVISCAN 20 mg	Dose initiale : 20 mg (1 comprimé) Ajustement : palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé)

Tableau 7 : Dose initiale et palier d'ajustement des posologies par spécialité [17]

Chez certains patients comme les personnes âgées, les insuffisants hépatiques ou les patients faisant moins de 50 kg, la posologie initiale et d'équilibre sera plus faible.

En fonction de l'indication, la posologie est adaptée pour rentrer dans la valeur cible de l'INR. Dans la plupart des cas, celle-ci se situe entre 2 et 3 (l'INR est égal à 1 chez une personne saine). Une valeur inférieure à 2 reflète une dose insuffisante et, à l'inverse, une valeur supérieure à 3 peut correspondre à une dose trop forte avec un risque potentiel d'hémorragie (ce risque est maximal durant les premiers mois de traitement). Ainsi, un certain nombre de signes (en plus d'un INR supérieur de la zone thérapeutique) peuvent alerter le patient d'un possible surdosage :

- Les saignements visibles : épistaxis, gingivorragies, hématomes, sang dans les urines, selles noires, règles anormalement abondantes, vomissements ou crachats de sang, saignements ininterrompus.

- Les saignements internes non visibles : asthénie inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur, malaise inexplicé, maux de tête résistants au traitement [20].

Lors de la détection d'un de ces signes, le patient doit être dirigé le plus rapidement possible vers son médecin traitant qui prendra les mesures nécessaires. Selon la gravité du surdosage et l'estimation de risque hémorragique, trois mesures peuvent être adoptées :

- La suspension transitoire du traitement,
- L'administration de vitamine K1,
- La perfusion d'un concentré de facteur vitamine K dépendant (Kaskadil®) [19].

La conduite à tenir en cas de surdosage est résumée dans le tableau suivant :

Circonstances	Conduite à tenir
INR < 5, pas de saignement	Sauter la prochaine prise d'AVK puis réduire la dose, sous contrôle des INR suivants et rechercher la cause éventuelle du déséquilibre
5 < INR < 9, pas de saignement ou saignement minime	Arrêter les prises d'AVK, administrer 1 à 2 mg de vitamine K1 per os. INR quotidien. Reprendre l'AVK à dose plus faible lorsque l'INR se rapproche de la zone thérapeutique et ajustement de cette dose sous contrôle des INR suivants. Rechercher la cause éventuelle du déséquilibre
INR > 9, pas de saignement, bonne compréhension des consignes par le patient ou l'entourage	Arrêter les prises d'AVK, administrer 3 à 5 mg de vitamine K1 per os ou 1 mg en IV lente (risque de choc anaphylactique). INR 6 heures après (renouveler la vitamine K1 si l'INR n'a pas suffisamment diminué). Reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR se rapproche de la zone thérapeutique et ajustement de cette dose sous contrôle des INR suivants. Rechercher la cause éventuelle du déséquilibre.

<p>INR > 9, hémorragies même minimales ou doute sur la capacité à suivre les consignes</p>	<p>Idem ci-dessus + hospitalisation</p>
<p>INR > 20 et/ou saignement majeur</p>	<p>Hospitalisation. Vitamine K 10 mg en perfusion IV lente (risque de choc anaphylactique) et Kaskadil® (30 U/kg en équivalent facteur IX). Vitamine K1 selon l'INR 6 heures après. Réduire la dose d'AVK sous contrôle des INR suivants et rechercher la cause éventuelle du déséquilibre</p>

Tableau 8 : Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK [19]

1.3.10. Conseils au patient

Quelques conseils doivent être apportés au patient afin de s'assurer d'un bon déroulement du traitement :

- Il doit respecter la dose de médicament prescrite et les heures de prise. Il est conseillé de prendre son traitement AVK de préférence le soir afin de pouvoir adapter la posologie si nécessaire dès les résultats de l'INR réalisé le matin. En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, le patient saute la prise et prend la dose suivante sans la doubler. Si la posologie varie en alternance sur deux voire trois jours, il faut vérifier que le patient ait bien compris le schéma de prise.
- Il doit réaliser les contrôles d'INR prescrits par le médecin à la date indiquée. En général, ce contrôle se fait une fois par mois lorsque l'INR est bien stabilisé sauf lors d'un changement de dose, de trouble digestif ou d'introduction d'un nouveau médicament.
- Il faut qu'il signale à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...) qu'il prend un traitement AVK.
- En cas de saignements, il doit contacter rapidement son médecin ou aller aux urgences les plus proches.
- Il doit remplir son carnet de traitement à chaque INR : résultat de l'INR, dose journalière, éventuel incident.

- Il doit avoir une alimentation équilibrée et ne consommer de l'alcool que modérément.
- Il doit prendre l'avis de son médecin avant toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.
- Il lui est conseillé d'avoir sa carte AVK sur lui, dans son portefeuille. Par ailleurs, en cas de déplacement ou de voyage, il doit penser à se munir de son carnet et d'une ordonnance. Il devra également s'assurer au préalable qu'un laboratoire d'analyses médicales pourra effectuer son INR si besoin. Il doit partir de son domicile avec le double de la dose AVK nécessaire à son traitement pour faire face à tout réajustement de posologie. Le décalage horaire est à prendre en considération et détermine le nouveau moment de prise.
- Il ne doit jamais arrêter ou modifier son traitement sans l'accord préalable de son médecin.
- Il ne doit pas pratiquer de sport violent ou des travaux (bricolage, jardinage...) pouvant entraîner une coupure ou une chute.
- Il ne doit jamais prendre un autre médicament (même ceux sans ordonnance ou à base de plantes) sans en parler au préalable au médecin ou au pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances y compris lors de situations très banales telle que la survenue d'une douleur, d'une crise rhumatismale ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...).

2. Les principales pathologies traitées par anti coagulants

Les anticoagulants sont indispensables dans toutes les situations de thrombose ou de risque de thrombose. Cette thrombose peut affecter une artère située au niveau cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique ; pouvant être en lien avec un problème de fibrillation auriculaire) ou au niveau du cœur (angor, infarctus du myocarde...). Elle peut également toucher une veine à l'origine d'une thrombose veineuse profonde (TVP) dont la complication la plus grave est l'embolie pulmonaire (EP) où on retrouve un thrombus dans l'artère pulmonaire.

2.1. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) désigne l'ensemble des maladies où la formation d'un caillot sanguin obstrue les veines et s'oppose à la circulation du sang. La thrombose veineuse profonde constitue l'une des deux entités de la MTEV, l'autre étant l'embolie pulmonaire.

Cette pathologie est une urgence diagnostique et thérapeutique car elle peut mettre en jeu le pronostic vital en cas d'embolie pulmonaire. La MTEV, dont la survenue est fréquente en milieu hospitalier, peut aussi aboutir sur des complications tardives ; à savoir le syndrome post thrombotique et l'hypertension artérielle pulmonaire [21].

Trois éléments induisent la formation d'une TVP, il s'agit de la triade décrite par Virchow : la stase veineuse (alitement ou immobilisation prolongés, insuffisance cardiaque décompensée, compressions par plâtre, varice ou syndrome post phlébitique, voyage prolongé ...) ; les lésions de l'endothélium veineux sous l'effet de facteurs mécaniques (chirurgie, cathéter veineux central), biologiques ou infectieux ; l'activation des facteurs de la coagulation ou hypercoagulabilité (traumatisme, intervention chirurgicale, grossesse, déficits acquis ou congénitaux de l'hémostase ou de la fibrinolyse...) [20].

Une TVP survient généralement au niveau du membre inférieur : un caillot sanguin se forme au niveau du réseau veineux et peut engendrer une phlébite qui sera responsable d'une douleur ainsi que du gonflement de la jambe. Lorsque le caillot se détache de son site de formation et migre dans la circulation sanguine il peut venir se bloquer dans le réseau artériel pulmonaire à l'origine d'une EP. Il en résulte un arrêt du débit sanguin dans les poumons, ce qui peut être fatal.

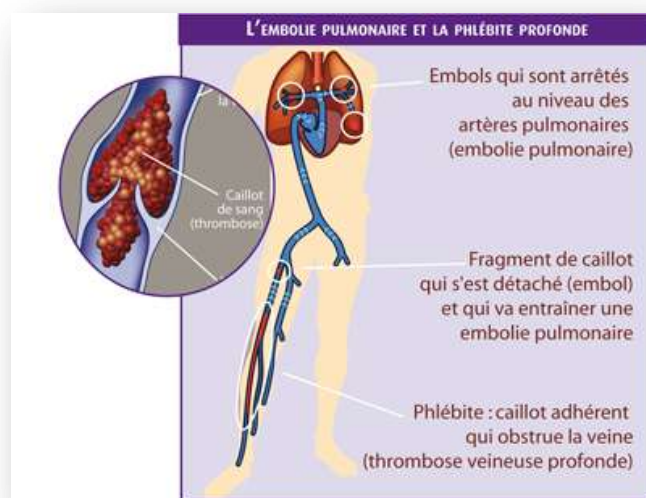


Figure 13 : De la thrombose veineuse à l'EP [22]

2.1.1. Les facteurs de risque des MTEV

De nombreux troubles et facteurs de risque peuvent contribuer à l'apparition d'une MTEV et, généralement, un même patient présente plusieurs facteurs. C'est donc une maladie multifactorielle. Dans 40 % des cas, il s'agit de facteurs de risque transitoires, permanents dans 20 %, et dans 30 à 40 % des cas, aucun facteur de risque n'est retrouvé : la thrombose est dite idiopathique [20]. Ces différents types de facteurs sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

Facteurs majeurs	
Chirurgie récente	Orthopédie (prothèse totale de hanche, prothèse totale de genou, fracture de hanche), neurochirurgie, abdominale lourde, carcinologique
Traumatologie	Fracture des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation	≥ 3 jours (AVC, insuffisance cardiaque aigue, décompensation respiratoire aigue, sepsis...)
Facteurs mineurs	
Obstétrique	Grossesse, accouchement, césarienne, post partum, avortement
Gynécologique	Contraception orale oestroprogestative, traitement hormonal substitutif oral
Voyage	Prolongé (avion > 5h)

Tableau 9 : Les facteurs déclenchant transitoires [21] [23]

Cancer	Cancer actif ou traité, syndrome myéloprolifératif, chimiothérapie
Antécédents personnels de MTEV	
Thrombophilie biologique acquise / constitutionnelle	Syndrome des anti-phospholipides, déficit en anti thrombine

Maladies inflammatoires	Lupus, syndrome néphrotique, maladie de Behçet, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Caractéristiques générales	Age (risque croissant), obésité (IMC > 30)
Médicaments	Nolvadex, chimiothérapies, syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Tableau 10 : Les facteurs de risque persistant [21] [23]

2.1.2. Les symptômes

La MTEV est souvent qualifiée de « maladie silencieuse » car de nombreux patients ressentent peu ou pas de symptômes alors qu'ils sont atteints d'une TVP ou d'une EP.

2.1.2.1. Signes cliniques d'une thrombose veineuse profonde

Une TVP atteint souvent les membres inférieurs et par convention, elles sont classées comme « distales » lorsqu'elles sont limitées au réseau veineux profond sous poplité (veine tibiale, péronière, soléaire, gastrocnémienne) et comme « proximales » lorsqu'elles siègent au niveau du réseau veineux profond poplité ou au dessus (veine fémorale, superficielle, veine cave inférieure...).

Les signes cliniques, isolément, ne permettent pas de confirmer le diagnostic de TVP. Il faut donc rechercher :

- Une douleur spontanée du membre affecté à la palpation (présente dans 60% des cas),
- Un œdème unilatéral dur et localisé (différence de circonférence avec le membre controlatéral de plus de 3cm),
- Une dilatation veineuse superficielle non variqueuse,
- Une rougeur et une chaleur au toucher,
- Des signes généraux sont parfois présents : fièvre, tachycardie, angoisse.

Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont survenus brutalement et sont unilatéraux [21].

2.1.2.2. Signes cliniques d'une embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire se définit comme l'oblitération brutale du tronc ou d'une branche de l'artère pulmonaire par un embolo provenant le plus souvent d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Le diagnostic d'EP prend en compte aussi bien le contexte que les données de l'examen clinique. Les symptômes sont les suivants :

- Une dyspnée avec tachypnée supérieure à 20/min,
- Une douleur thoracique de type pleural,
- Une toux avec expectorations de sang,
- Un pouls rapide (tachycardie).

Toutefois, ces signes sont souvent vagues ou même absents, et une mort subite inattendue est possible.

2.1.3. Diagnostic

Le diagnostic d'une TVP ou d'une EP repose sur l'évaluation des signes cliniques, du contexte de survenue et des facteurs de risque afin d'établir un score de probabilité clinique. Le score de Wells et le score de Genève classent respectivement la probabilité d'une TVP et d'une EP en forte, intermédiaire ou faible.

ELEMENTS		SCORE
<i>Contexte de survenue</i>		
Cancer en traitement actif ou palliatif		+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur		+1
Alitement > 3 jours ou chirurgie < 4 semaines		+1
<i>Signes cliniques</i>		
Sensibilité d'un trajet veineux		+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur entier		+1
Augmentation de volume d'un mollet > 3 cm		+1
Œdème unilatéral prenant le godet		+1
Collatéralité veineuse non variqueuse		+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP		-2
Score de probabilité clinique de TVP =		Somme des items
	<u>Score total</u>	<u>Probabilité</u>
Forte probabilité clinique de TVP	3 ou plus	70 % de TVP
Probabilité clinique intermédiaire de TVP	1 ou 2	30 % de TVP
Faible probabilité clinique de TVP	-1 ou 0	5 % de TVP

Tableau 11 : Calcul de score de probabilité clinique de TVP selon Wells [21]

ELEMENTS	SCORE	
<u>Facteurs de risque</u>		
Age \geq 65 ans	+1	
Antécédents de TVP ou EP	+1	
Chirurgie ou fracture de membres inférieurs dans le mois précédent	+1	
Cancer (ou hémopathie) active ou rémission < 1 an	+1	
<u>Symptômes</u>		
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	+1	
Hémoptysie	+1	
<u>Signes cliniques</u>		
Tachycardie 75-94 bpm	+1	
Tachycardie \geq 95 bpm	+1	
Douleur à la palpation d'un membre inférieur (trajet veineux) et œdème unilatéral	+1	
	<u>Score total</u>	<u>Probabilité</u>
Forte probabilité clinique d'EP	> 4	> 60 % d'EP
Probabilité clinique intermédiaire d'EP	2 - 4	30-40 % d'EP
Faible probabilité clinique d'EP	< 2	< 10 % d'EP

Tableau 12 : Calcul du score de probabilité clinique d'EP : Score de Genève « modifié et simplifié » [21]

2.1.4. Examens complémentaires

L'examen clinique n'étant pas suffisant pour affirmer le diagnostic de MTEV, des examens complémentaires sont donc réalisés pour évaluer la probabilité de survenue d'une MTEV.

2.1.4.1. Les D-dimères

Les D-dimères plasmatiques sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine et traduisent un état d'hypercoagulabilité puis de fibrinolyse exagérée, secondaire à la formation d'une thrombose. Les D-dimères sont toujours présents et constamment élevés en cas de MTEV. Ce test a une bonne sensibilité mais il est non spécifique car sa valeur peut également être augmentée dans d'autres circonstances (sujet âgé, athérosclérose, hématome, pathologie inflammatoire, cancer, traumatisme...). Le dosage des D-dimères se fait préférentiellement par la méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorben Assay). Son intérêt repose sur sa valeur prédictive négative (seuil inférieur à 500 ng/mL) en cas de faible probabilité clinique, permettant d'exclure une TVP ou une EP [24].

Cependant, en cas de probabilité clinique forte de TVP, il ne faut pas doser les D-dimères mais effectuer une échographie veineuse. A l'inverse, on effectue directement un angioscanner en cas de forte suspicion d'EP (sans doser les D-dimères).

2.1.4.2. L'échographie doppler veineuse

Elle consiste en l'étude de la compressibilité d'une veine en échographie. L'incompressibilité partielle ou totale de la veine signe la présence d'un thrombus. On peut décrire la structure du caillot, son caractère adhérent ou non à la paroi veineuse, ainsi que son extension et le degré d'obstruction de la veine.

L'échographie veineuse est considérée comme l'examen de première intention pour confirmer le diagnostic de TVP, avec une sensibilité et une spécificité de 95-98 % [21].

2.1.4.3. L'angioscanner ou tomodensitométrie hélicoïdale avec injection

C'est actuellement l'examen de première intention pour diagnostiquer l'EP. Bien que cet examen soit sensible et spécifique il entraîne une irradiation non négligeable et une injection de produit de contraste iodé [21].

En cas d'impossibilité de réalisation d'un angioscanner (indisponibilité, contre indication) des alternatives comme l'échographie cardiaque, l'échodoppler veineux et la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion peuvent être envisagées.

2.1.4.4. Les autres examens

Les examens suivants sont parfois réalisés mais non spécifiques et inconstants car leur normalité n'exclut pas le diagnostic. On retrouve la radiographie pulmonaire, les gaz du sang ainsi que l'ECG (Electro Cardio Gramme).

2.1.5. Traitement de la MTEV

2.1.5.1. Traitement préventif

L'apparition d'une MTEV est souvent associée à la présence de facteurs de risque. L'évaluation du risque thromboembolique veineux doit être systématique pour tout patient alité, médical ou chirurgical, hospitalisé ou à domicile. L'ensemble de ces éléments aboutit à la mise en route ou non d'une prophylaxie de la MTEV ; tout en tenant compte du risque hémorragique.

➤ En milieu médical

La décision de mettre en place une prévention est basée sur deux critères :

- La pathologie en cours : insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, insuffisance respiratoire aigue, pathologies aigues infectieuses, rhumatismales ou inflammatoires digestives.
- Le patient : âge > 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, obésité, varices, traitement hormonal en dehors des traitements substitutifs de la ménopause, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique [21].

Pour les patients médicaux, la durée recommandée du traitement par anticoagulant est de 6 à 15 jours. De préférence, on utilise les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) comme l'énoxaparine (Lovenox® à la posologie de 4000 UI par jour) et la dalteparine (Fragmine® à la posologie de 5000 UI par jour) ou un inhibiteur du sélectif du facteur Xa le fondaparinux (Arixtra® à la posologie de 2,5 mg par jour). Les HBPM sont donc préférées aux héparines non fractionnées (HNF) dans la prévention d'une MTEV car ils offrent des avantages significatifs en termes de commodité d'administration et de diminution de l'incidence des complications hémorragiques. Pourtant, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les HNF sont utilisées en première intention en raison de l'élimination rénale des HBPM. De manière générale, les héparines sont privilégiées aux AVK car elles induisent un risque hémorragique plus faible. A noter que l'aspirine ne doit pas être utilisée en prévention de la MTEV.

Chez les patients où les anticoagulants sont contre indiqués, des dispositifs mécaniques peuvent être envisagés tels que les bas de contention élastique (gradués le plus fréquemment) mais aussi les pompes plantaires, les dispositifs de compression pneumatique intermittente ou la kinésithérapie respiratoire.

➤ En milieu chirurgical

Le niveau de prévention est basé sur l'évaluation du risque hémorragique et thrombotique. Cette prévention prend en compte les caractéristiques du patient et le type d'intervention chirurgicale ; et repose sur des protocoles spécifiques.

2.1.5.2. Traitement curatif

Le traitement de la MTEV repose sur une anti coagulation rapide et efficace. C'est pour cela que le traitement débute par une héparinothérapie (de préférence de bas poids moléculaire) ou par le fondaparinux et sera ensuite relayé par un traitement par voie orale avec les AVK. Lorsque l'INR

est compris dans la cible thérapeutique, c'est-à-dire entre 2 et 3 pendant 2 jours consécutifs, le traitement parentéral est interrompu.

Chez les patients atteints de MTEV, il ne faut pas les immobiliser. Par contre, la compression élastique permet une amélioration rapide des symptômes et peut être utilisée en complément du traitement médicamenteux. Le patient doit alors porter des chaussettes ou bas de classe III dès que possible et ceci pendant au moins deux ans après l'épisode aigu.

2.1.5.3. Durée du traitement et suivi de la MTEV

La durée du traitement anticoagulant dépend de la localisation de la MTEV, des circonstances de survenue et du risque hémorragique.

En présence d'un premier épisode de TVP proximale ou d'EP déclenchée par un facteur transitoire majeur ou lors de thromboses veineuses profondes distales la durée de traitement préconisée est de 3 mois. Dans les autres cas, le traitement doit être prolongé durant au moins 6 mois. En cas de facteur de risque majeur persistant et en cas de récurrence proximale, les anticoagulants sont recommandés au long cours avec une surveillance régulière du rapport bénéfice-risque [21].

Un contrôle échographique veineux lors de l'arrêt du traitement est effectué afin d'évaluer les séquelles de la TVP.

2.2. La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Avec environ 2 % de prévalence dans la population adulte et plus de 8 % au-delà de 80 ans, le vieillissement de la population en fait une pathologie aux allures épidémiques (prévalence multipliée par 2,5 en 2050) [20]. Le risque de souffrir de ce problème de santé augmente donc avec l'âge et avec d'autres facteurs comme le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies du cœur sous-jacentes [25].

2.2.1. Généralités

La fibrillation auriculaire ou atriale, classée dans la catégorie des arythmies, est une tachycardie irrégulière née de l'oreillette ayant pour conséquence un rythme cardiaque rapide et irrégulier (tachyarythmie) et la paralysie mécanique des oreillettes source de stase sanguine, de thrombose et d'embolies. Elle est le plus souvent associée à une cardiopathie dont elle aggrave les conséquences.

On retrouve alors sur l'électrocardiogramme des ondes P remplacées par des oscillations de la ligne de base, irrégulières, rapides et variables par leur amplitude et leur morphologie [20].

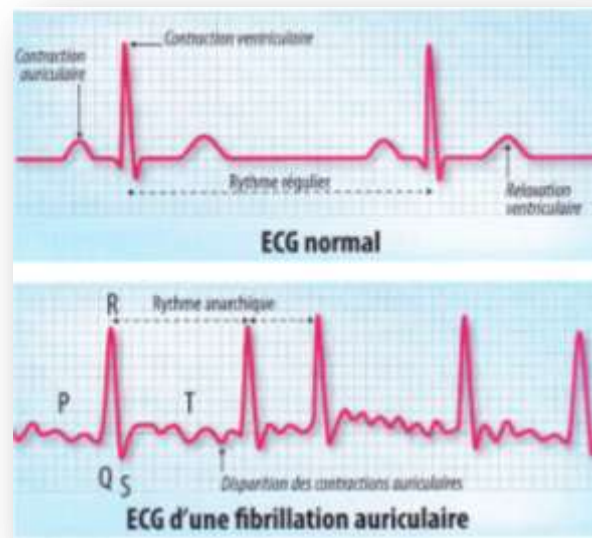


Figure 14 : ECG chez un patient sain et un patient en FA [20]

La FA peut prendre plusieurs formes :

- Paroxystique : ce type de FA est temporaire et parfois récurrente. Les épisodes de tachycardie peuvent se déclencher soudainement puis le cœur retrouve son rythme normal de lui-même ; en général en moins de 24 heures et sans aide médicale.
- Persistante : on parle de cette forme de FA lorsque le patient souffre de troubles du rythme depuis plus d'une semaine. Une intervention médicale ou électrique est nécessaire afin de revenir à un rythme normal.
- Permanente : ce cas est rencontré quand l'arythmie dure depuis plus d'une année et que les médicaments ou autres traitements ont échoué [25] [26].

La FA reste une pathologie relativement réfractaire aux traitements médicamenteux actuels.

2.2.2. Symptômes

Dans 1/3 des cas, les patients sont asymptomatiques et donc inconscients de leur problème de santé. Parfois, c'est une complication embolique ou une insuffisance cardiaque qui constitue la première circonstance de découverte de la FA [27]. Par ailleurs, la réalisation d'un électrocardiogramme pourra orienter le médecin vers une FA.

En revanche, pour 2/3 des patients, à l'examen clinique divers symptômes peuvent être présents tels que : des palpitations, une dyspnée, une asthénie, des précordialgies (douleur thoracique située devant le cœur), des lipothymies voire une syncope. Ces signes peuvent survenir aussi bien au repos qu'à l'effort [26].

2.2.3. Complications

Deux grands types de complications sont possibles : des complications thromboemboliques et des complications hémodynamiques.

2.2.3.1. Complications thromboemboliques

Le principal risque est celui d'AVC. En effet, lorsqu'un patient est atteint de FA, les oreillettes se contractent de façon chaotique et désorganisée à l'origine d'une stase sanguine qui peut engendrer la formation de caillots sanguins [25]. Ce thrombus auriculaire formé peut alors migrer dans les artères cérébrales et provoquer un AVC. Celui-ci peut être ischémique (infarctus cérébral, accident ischémique transitoire) ou hémorragique (hémorragie cérébrale). La FA est l'une des étiologies possibles de l'AVC (dans 20 % des cas) ; les autres étiologies étant l'athérosclérose des artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte, les autres types d'embolie d'origine cardiaque (infarctus du myocarde, valvulopathie...) et les maladies des petites artères cérébrales.

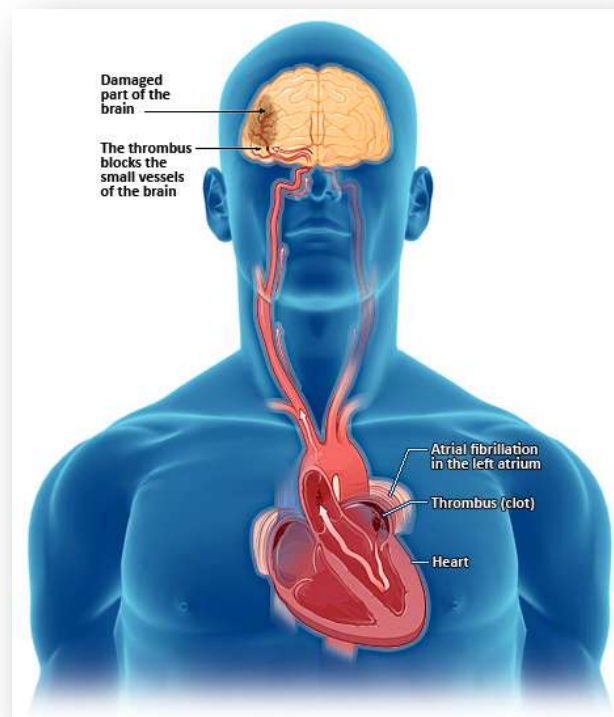


Figure 15 : De la FA à l'AVC [28]

Un score prédictif, le CHA₂DS₂-Vasc, est utilisé afin d'évaluer le risque thromboembolique de la FA et d'estimer l'incidence annuelle des AVC. Ce modèle détermine ensuite la stratégie du traitement anti thrombotique.

CHA ₂ DS ₂ -VAsc	
Stratification du risque thromboembolique	
Item	Valeur
Âge 65-74 ans	1
Âge ≥ 75 ans	2
AVC, événements thromboemboliques	2
Hypertension artérielle	1
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction ventriculaire gauche	1
Diabète	1
Pathologies Vasculaires (SCA, AOMI, plaque aortique)	1
Sexe féminin	1
Maximum	9

Figure 16 : Score CHA₂DS₂-Vasc [29]

Score	Taux d'AVC (%/an)
0	0
1	0,7
2	1,9
3	4,7
4	2,3
5	3,9
6	4,5
7	10,1
8	14,2
9	100

Figure 17 : Incidence des AVC en fonction du score de CHA₂DS₂-Vasc [29]

Lorsqu'un AVC survient chez un patient, une prise en charge spécifique par l'altéplase (Actilyse®) peut être réalisée en fonction du score de gravité clinique NIHSS (National Institute of Health Stroke Score), de l'absence de contre indication et du résultat de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou du scanner [30]. Cet antithrombotique a pour but de dissoudre le caillot formé et de rétablir un courant sanguin normal ce qui limitera l'endommagement du tissu cérébral et une éventuelle déficience. Il doit être utilisé le plus rapidement possible après

l'apparition des symptômes afin que son efficacité soit maximale. Au-delà de 4h30 après les premiers signes cliniques de l'infarctus cérébral, son usage n'est plus recommandé [31].

2.2.3.2. 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. La FA peut induire à elle seule une insuffisance cardiaque sévère [20].

2.2.4. Traitement

Le but de la prise en charge thérapeutique de la FA consiste à régulariser le rythme cardiaque (traitement de l'arythmie) et à prévenir les complications thrombo-emboliques (traitement antithrombotique) [32].

2.2.4.1. Traitement antithrombotique

Ce traitement est instauré afin de réduire leur risque d'AVC. L'anti coagulation est le pilier essentiel de la prise en charge du patient. En fonction du score CHA2DS2-Vasc obtenu, la thérapeutique sera différente :

Score CHA2DS2-Vasc	Risque thromboembolique	Traitement recommandé
0	Faible	Pas de traitement (de préférence) ou aspirine
1	Modéré	AVK (de préférence) ou aspirine
2	Elevé	AVK

Tableau 13 : Choix du traitement anticoagulant en fonction du score CHA2DS2-Vasc

2.2.4.2. Traitement de l'arythmie

➤ Traitement curatif

Lorsque l'arythmie est récente, le traitement est d'abord médicamenteux : les digitaliques, l'amiodarone, les antiarythmiques de classe I (propafénone, cibenzoline, flécainide) peuvent être envisagés. Si le patient reste en FA malgré le traitement anti arythmique, la cardioversion reste le seul moyen pour obtenir un retour en rythme sinusal [26]. Cependant, celle-ci est réalisée ou non en fonction de la tolérance de la FA et de la tendance probable à la récurrence après le choc ; qui elle-même dépend de l'ancienneté du trouble rythmique et de la cardiopathie causale.

➤ Traitement préventif

Afin de prévenir les récurrences de FA, un traitement médicamenteux anti arythmique est instauré [33]. Celui-ci est choisi selon le contexte clinique, les traitements associés, l'état de la fonction rénale et hépatique. Cette thérapeutique repose sur deux options non exclusives ; à savoir le contrôle du rythme et le contrôle de la fréquence cardiaque [34]. Il est possible de retrouver les anti arythmiques de classe IC et III, la digoxine, les inhibiteurs calciques ainsi que les bêta bloquants chez les patients souffrant de ce type de problème de santé.

Partie III : Les NACO : le dabigatran et le rivaroxaban

Partie commune avec Julien SELOSSE

1. Le dabigatran

1.1. Structure chimique

Le dabigatran etexilate (ou 3-[[2-[[4-(N'-[(hexyloxy)carbonyl]carbamimidoyl)phényl]amino]méthyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl](2-pyridinyl)amino}propanoate d'éthyle) est une prodrogue inactive dont la masse moléculaire est de 627,7 Daltons. Il est hydrolysé principalement sous l'action des estérases plasmatiques en dabigatran (ou 3-(2-[[4-(carbamimidoyl)phényl]amino)-méthyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl}-pyridin-2-yl-amino)-propionique acid) qui correspond donc à la forme active ; sa masse moléculaire est de 471,5 Daltons.

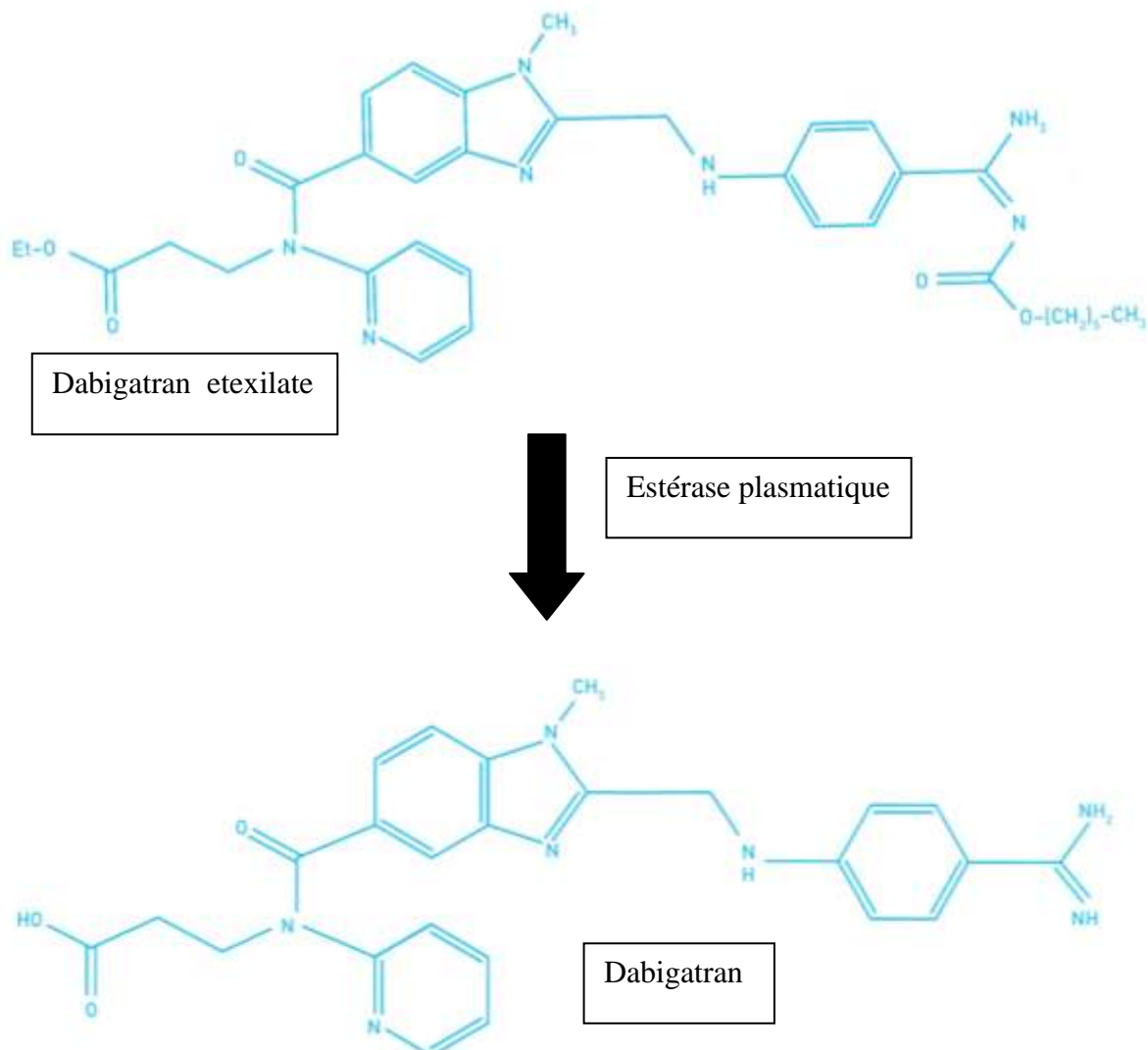


Figure 18 : Structure chimique du dabigatran et de sa prodrogue [35]

1.2. Pharmacodynamie

Le dabigatran est un anticoagulant à action anti IIa et actif par voie orale. C'est un inhibiteur direct, puissant, compétitif et réversible de la thrombine [36]. Il agit en se fixant sur le site actif de la thrombine ce qui bloque ainsi les effets pro coagulants de celle-ci et notamment : la conversion du fibrinogène en fibrine, l'activation plaquettaire et la régulation positive des facteurs de la coagulation V, VIII et XI. Le dabigatran inhibe à la fois la thrombine libre et la thrombine liée à la fibrine [37].

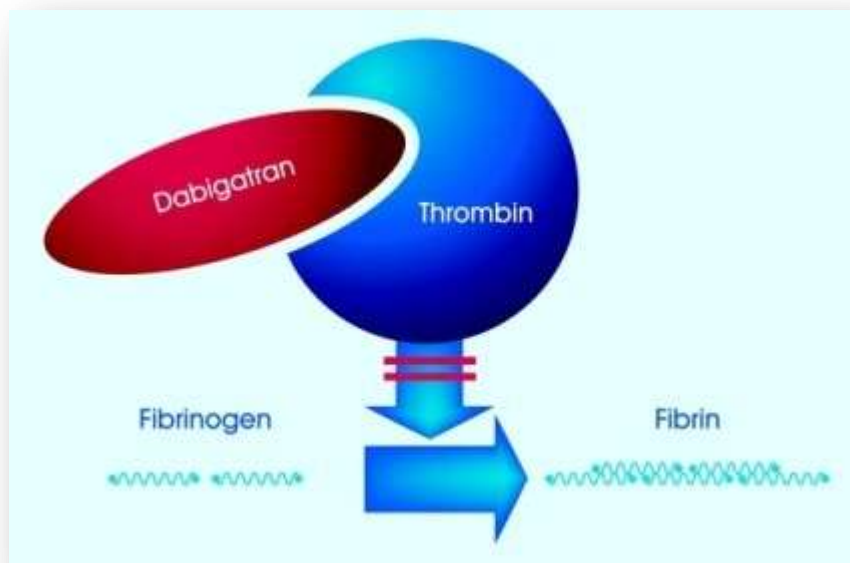


Figure 19 : Fixation du dabigatran à la thrombine [38]

1.3. Forme pharmaceutique

Le dabigatran etexilate est présenté en gélules qui renferment des granules jaunes organisés autour d'un noyau d'acide tartrique. La biodisponibilité de la molécule est alors favorisée grâce à l'acidité de celui-ci [39]. Les gélules génèrent leur propre microenvironnement acide ce qui augmente la dissolution et l'absorption du médicament. Ainsi, cette dernière est indépendante du pH gastrique [35].

Il est important que le patient prenne une gélule intacte afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran due à la rupture de l'enveloppe de la gélule.

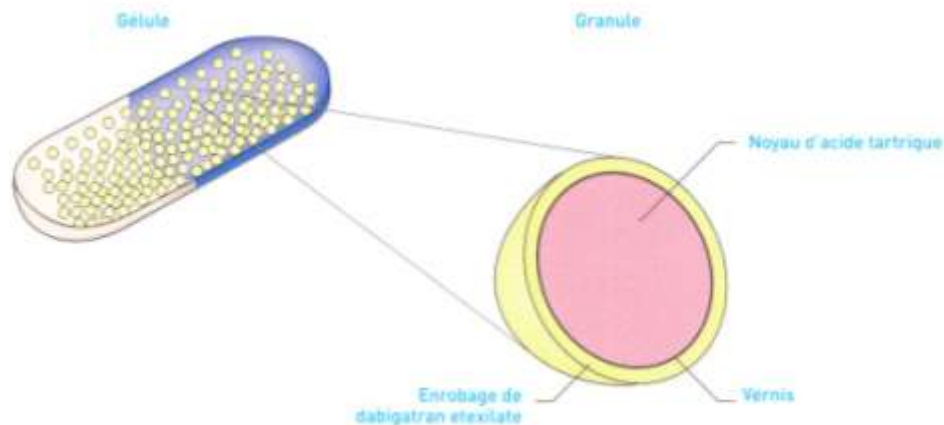


Figure 20 : Formulation en gélule du dabigatran etexilate [35]

Le dabigatran est développé par la compagnie allemande Boehringer Ingelheim et vendu sous le nom commercial de Pradaxa®. Il existe en 3 dosages : 75 mg, 110 mg et 150 mg [40].

1.4. Propriétés pharmacocinétiques

1.4.1. Absorption et distribution

Après administration par voie orale, la biodisponibilité absolue du dabigatran est de 6,5 % environ [41]. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament sont atteintes entre 0,5 et 2 heures après l'administration chez les sujets sains et environ après 4 heures chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale [37]; probablement du fait de l'anesthésie, de la parésie gastro-intestinale et des effets de la chirurgie. L'administration concomitante d'aliments n'influe pas sur la biodisponibilité du dabigatran mais entraîne un retard d'absorption ; le temps médian pour atteindre la C max passant de 2 à 4 heures . Par ailleurs, il a été montré que les concentrations plasmatiques augmentent linéairement en fonction de la dose. Sa pharmacocinétique est donc prévisible [35].

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques est faible (34 à 35 %) et indépendante de la concentration. Le volume de distribution est compris entre 60 et 70 litres ce qui indique une distribution tissulaire modérée du médicament [35]. La demi-vie est de 12 à 14 heures chez les sujets sains ; elle est légèrement prolongée à 14-17 heures chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique.

1.4.2. Métabolisation et élimination

Le dabigatran etexilate, la forme prodrogue, est essentiellement métabolisé par les estérases et aboutit à la formation de la forme active via deux intermédiaires. Le cytochrome P450 (groupe

d'enzymes jouant un rôle dans la dégradation de nombreux médicaments) n'intervient pas dans le processus de métabolisation [42].

Le dabigatran est sujet à une conjugaison aboutissant à des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites ont été uniquement détectables avec des méthodes analytiques hautement sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 ml/min correspondant au débit de filtration glomérulaire [35].

L'élimination se fait majoritairement par voie rénale (85 %). La fraction retrouvée dans les selles est de l'ordre de 6 %. Il est donc important de surveiller la fonction rénale chez les sujets à risques ; en particulier les personnes âgées.

1.5. Indications et posologies

Le Pradaxa® présente trois indications citées ci-dessous. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour les deux premières en 2008 et en 2011 pour la troisième.

« Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou »

La dose recommandée est de 220 mg par jour, soit deux gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La poursuite du traitement se fait à la posologie de deux gélules une fois par jour pendant 10 jours.

« Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche »

La dose recommandée est de 220 mg par jour soit deux gélules de 110 mg en une prise. Il est préconisé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule une à quatre

heures après la fin de l'instauration chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de deux gélules une fois par jour pendant 28 à 35 jours.

Pour l'une ou l'autre des chirurgies, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. De plus, si l'instauration du traitement ne se fait pas le jour de l'intervention, la posologie doit être de deux gélules une fois par jour, dès le début [43].

« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :

- antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA)
- âge ≥ 75 ans
- âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle. »

La dose quotidienne recommandée est de 300 mg/j en deux prises, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours [44].

1.5.1. Adaptation des doses

Une adaptation de posologie est nécessaire chez des populations ou situations particulières.

1.5.1.1. Les sujets âgés

Les patients âgés de plus de 75 ans doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour soit deux gélules de 75 mg en une prise pour les deux premières indications citées précédemment [43].

Dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FA, la dose quotidienne doit être de 220 mg soit une gélule de 110 mg deux fois par jour si les patients ont 80 ans ou plus (du fait du risque hémorragique accru dans cette population) ou s'ils ont entre 75 et 80 ans avec un risque thromboembolique faible et un risque hémorragique élevé [44].

1.5.1.2. Les insuffisants rénaux

Dans toutes les indications, le Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) [45].

Pour les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), une adaptation de posologie est parfois nécessaire. Ainsi, dans la prévention des ETEV pour les deux types de chirurgie, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour soit deux gélules de 75 mg en une prise. En revanche, dans la troisième indication citée ci-dessus la posologie ne change pas.

Dans tous les cas, la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par le dabigatran afin de repérer les sujets où la fonction rénale est altérée. Celle-ci fera l'objet d'une surveillance au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques (hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments). Une attention étroite des reins est indispensable chez les patients avec une insuffisance rénale [44].

1.5.1.3. Les patients à risque hémorragique

Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est également nécessaire et une adaptation de dose par le médecin est envisageable après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel. Chez les sujets ayant une FA, une dose quotidienne de 220 mg est possible s'il existe une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien (en raison d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal). En cas de saignements trop fréquemment relevés, le traitement doit être stoppé.

1.5.1.4. Les insuffisants hépatiques

L'administration du dabigatran n'est pas recommandée chez ces patients car ils ont été exclus des essais cliniques [43].

1.5.1.5. Les sujets de poids corporels inférieurs à 50 kg

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. Cependant, une surveillance clinique étroite est requise chez ces patients [45].

1.5.2. Relais avec les autres anticoagulants

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose du dabigatran lors du passage du Pradaxa® à un anticoagulant par voie parentérale. A l'inverse, lors d'un relais d'un anticoagulant par voie parentérale par ce NACO, celui-ci doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement.

Les AVK doivent être arrêtés lors du relais AVK-Pradaxa® et ce dernier peut être administré dès que l'INR est inférieur à 2. Ce type de relais est envisagé en cas de difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique ; il n'existe pas d'argument de le réaliser en cas d'INR stable, d'insuffisance rénale sévère, de patient coronarien ou de la présence de gastrite, dyspepsie, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien récurrent. L'initiation d'un traitement AVK après le dabigatran est adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

- Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min, l'AVK doit être débuté trois jours avant l'arrêt du dabigatran.
- Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min, l'AVK doit être débuté deux jours avant l'arrêt du dabigatran [44].

En cas d'oubli de prise, la dose peut être administrée jusqu'à six heures avant l'heure prévue de la prochaine prise. Dans le cas contraire, on saute cette dose et la dose suivante ne doit pas être doublée.

1.6. Principaux essais cliniques du dabigatran

1.6.1. Etude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy)

1.6.1.1. Objectif et méthodes

L'étude RE-LY est une étude prospective de non-infériorité, randomisée, multicentrique, de phase III, qui a pour but d'évaluer l'efficacité du dabigatran (110 mg et 150 mg deux fois par jour) avec un groupe contrôle warfarine (INR de 2 à 3) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et ayant un risque élevé d'AVC. Le critère principal d'efficacité était la fréquence d'AVC ou d'évènements thromboemboliques tandis que le principal critère de tolérance était la survenue d'hémorragies [46].

Cette étude s'est déroulée sur une période de deux ans (2007-2009) et a concerné 18113 patients (177 patients français inclus soit 1 % de l'effectif global). Ceux-ci étaient éligibles s'ils étaient atteints de FA et s'ils présentaient au moins l'une des caractéristiques suivantes : un antécédent d'AVC ou d'AIT, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, un stade de NYHA supérieur ou égal à 2 ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, un âge supérieur à 75 ans ou un âge compris entre 65 et 74 ans avec l'une des pathologies suivantes : un diabète de type 2, une coronaropathie ou une HTA. Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants : une grossesse,

une clairance de la créatinine < 30 ml/min, un sur risque hémorragique, une atteinte hépatique et un trouble sévère des valves cardiaques [48].

Chaque patient est ensuite réparti aléatoirement dans 3 groupes. On retrouve deux groupes où deux doses différentes de dabigatran à 110 mg ou 150 mg sont administrées deux fois par jour en double aveugle. Le troisième groupe comporte la warfarine administrée, en essai ouvert, en une seule prise par jour (sous forme de comprimés contenant 1, 3 ou 5 mg) et à une dose permettant d'obtenir un INR compris entre 2 et 3.

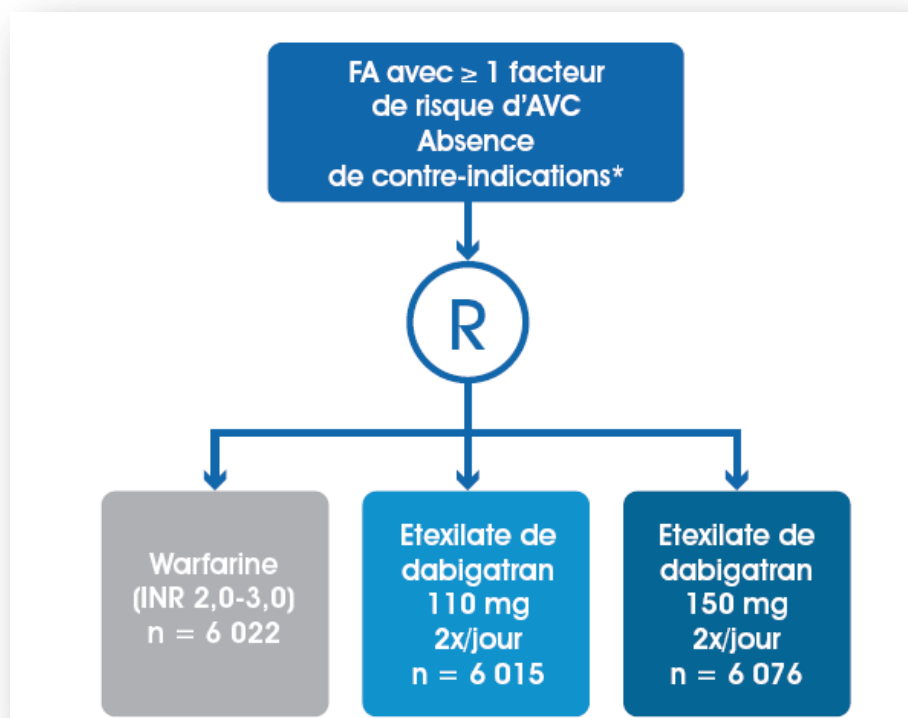


Figure 21 : Plan de l'essai RE-LY [47]

La première visite de contrôle des patients avait lieu 14 jours après randomisation puis, à 1 et 3 mois, puis tous les 3 mois lors de la première année d'étude, puis tous les 4 mois jusqu'à la fin de l'étude.

1.6.1.2. Résultats

➤ Efficacité

Les principaux résultats de l'étude RE-LY sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Dabigatran etexilate		Warfarine
	150 mg x 2	110 mg x 2	INR : 2 à 3
AVC (%/an)	1,11	1,53	1,69
AVC hémorragique (%/an)	0,12	0,10	0,38
IDM (%/an)	0,72	0,74	0,53

Tableau 14 : Principaux résultats de l'étude RE-LY [49]

L'étude démontre la non infériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à la warfarine en prévention de la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique (incidence d'AVC ou d'embolie systémique de 1,53 % pour le dabigatran vs 1,69 % pour la warfarine). En revanche, la dose de 300 mg/j est statistiquement supérieure à la warfarine (incidence d'AVC ou d'embolie systémique de 1,11 % pour le dabigatran vs 1,69 % pour la warfarine).

Néanmoins, le taux d'IDM a été plus élevé dans les deux groupes dabigatran (0,72 % à 0,74 % selon la dose) que dans le groupe warfarine (0,53 % d'IDM apparu). Pourtant, cette augmentation, non statistiquement significative, ne semble pas liée à la posologie du NACO [44].

➤ Tolérance

Il est à noter que le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été plus élevé avec le dabigatran (19 % avec dabigatran 220 mg/j, 20,5 % avec dabigatran 300 mg/j) qu'avec la warfarine (15,7 %) [44].

Lors de cette étude, le dabigatran a réduit le risque hémorragique global par rapport à la warfarine à l'exception du nombre d'hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes avec le NACO. Néanmoins, les patients âgés de plus de 80 ans (population à risque de saignements) n'ont représenté que 16 % des patients inclus dans l'étude ce qui ne permet pas de préciser si cette population bénéficiait le plus du dabigatran.

Les troubles digestifs (notamment la dyspepsie) ont été plus fréquemment rapportés avec dabigatran qu'avec warfarine. Ceci peut être expliqué par la composition riche en acide tartrique de la gélule de dabigatran.

1.6.1.3. Conclusion

A la dose de 220 mg/jour, seule la non infériorité du dabigatran a été démontrée par rapport à la warfarine. En revanche, à la posologie de 300 mg/jour, le dabigatran est plus efficace que la

warfarine dans la prévention de la survenue d'un AVC chez les patients ayant une fibrillation atriale et au moins un facteur de risque [50].

1.6.2. Programme REVOLUTION

1.6.2.1. Objectif et méthodes

Les études en prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique majeure font partie du programme REVOLUTION [51]. Celui-ci comporte trois études randomisées de phase III réalisées en double aveugle et double placebo : RE-NOVATE, RE-MODEL (études européennes) et RE-MOBILIZE (étude américaine). Tous les essais cliniques de ce programme testent la non infériorité du dabigatran (150 mg et 220 mg une fois par jour) par rapport à l'énoxaparine (une dose sous cutanée de 40 mg/jour).

Nous allons nous contenter d'étudier les deux études européennes. L'étude RE-NOVATE (3494 patients) compare l'efficacité et la tolérance du dabigatran par rapport à celles de l'énoxaparine pendant 28 à 35 jours chez des patients ayant subi une chirurgie de remplacement total de la hanche ; tandis que c'est sur une période de 6 à 10 jours après une chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale du genou lors de l'étude RE-MODEL (2101 patients) [52].

Chaque étude a comporté trois groupes de patients âgés de plus de 18 ans et ayant un poids supérieur à 40 kg :

- Groupe Pradaxa® 150 mg/jour : une dose unique de 75 mg le jour de la chirurgie puis passage à partir du lendemain à 150 mg/jour en une prise.
- Groupe Pradaxa® 220 mg/jour : une dose unique de 110 mg le jour de la chirurgie puis passage à partir du lendemain à 220 mg/jour en une prise.
- Groupe enoxaparine : une injection sous cutanée de 40 mg débutant la veille de la chirurgie [35].

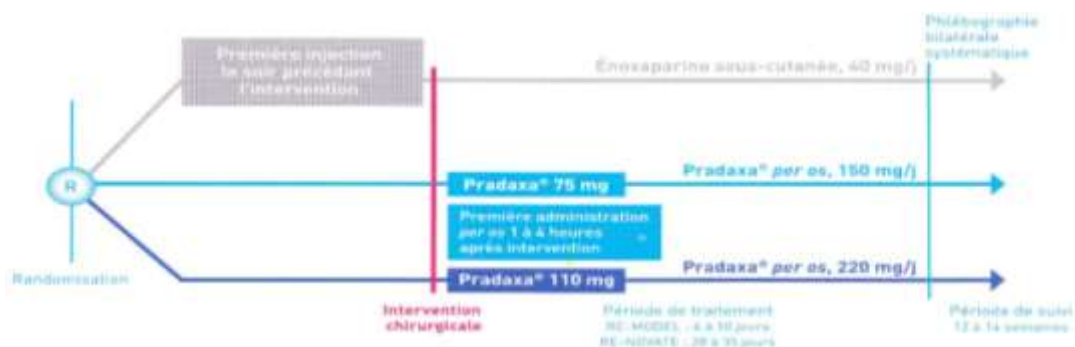


Figure 22 : Design des essais RE-MODEL et RE-NOVATE en prévention primaire des ETEV après PTG et PTH [35]

Le critère principal d'efficacité est la survenue de tous les ETEV (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie et EP) ainsi que tous les décès au cours de la période de traitement (dès la première prise de traitement). Le critère de tolérance était évalué sur l'apparition d'évènements hémorragiques (évènements majeurs, mineurs ou non majeurs cliniquement significatifs) [53].

1.6.2.2. Résultats

➤ Efficacité

Le critère principal d'efficacité a été retrouvé chez un certain pourcentage de patients résumé ci-dessous :

Evaluation du critère d'efficacité			
	Enoxaparine 40 mg/j	Dabigatran 150 mg/j	Dabigatran 220 mg/j
Etude RE-NOVATE	6,7 %	8,6 %	6,0 %
Etude RE-MODELE	37,7 %	40,5 %	36,4 %

Tableau 15 : Résultats du critère d'efficacité [52]

L'analyse des résultats montre une différence absolue de 2,8 % pour le groupe dabigatran 150 mg/j et de - 1,3 % pour le groupe dabigatran 220 mg versus enoxaparine au cours de l'étude RE-MODEL. Pour l'étude RE-NOVATE, la différence est respectivement de 1,9 % et - 0,7 % pour dabigatran 150 mg/j et dabigatran 220 mg/j versus enoxaparine [54].

➤ Tolérance

Evénements hémorragiques majeurs			
	Enoxaparine 40 mg/j	Dabigatran 150 mg/j	Dabigatran 220 mg/j
Etude RE-NOVATE	1,6 %	1,3 %	2,0 %
Etude RE-MODELE	1,3 %	1,3 %	1,5 %

Tableau 16 : Incidence des évènements hémorragiques majeurs [52]

Les résultats ne rapportent pas de différence significative entre les différents groupes quant au critère principal de tolérance. Par ailleurs, des augmentations faibles et transitoires des taux d'enzymes hépatiques (Alanine Amino Transférase) ont été observées mais sans aucune différence notable entre les groupes traités.

1.6.2.3. Conclusion

Les deux études cliniques ont prouvé la non infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine pour une chirurgie de hanche ou de genou ; ceci en raison du respect de la marge de non infériorité

fixée à 7,7 % pour l'étude RE-NOVATE et établie à 9,2 % pour l'étude RE-MODEL. En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée.

1.6.3. Etude RE-COVER

1.6.3.1. Objectif et méthodes

L'étude RE-COVER a pour but de comparer l'efficacité et la tolérance du dabigatran (dose fixe de 150 mg deux fois par jour) par rapport à la warfarine (dose permettant d'obtenir un INR compris entre 2 et 3) dans le cadre d'un traitement de la maladie thromboembolique veineuse aigue (TVP ou EP). Cette étude, de phase III, multicentrique et randomisée, a été réalisée en double insu et double placebo sur plus de 2500 patients pendant une période de six mois [55].

Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient soit une TVP aigue symptomatique du ou des membres inférieurs, soit une EP nécessitant un traitement anticoagulant d'une durée de six mois minimum. Un traitement anticoagulant par voie parentérale (HNF ou HBPM) était initié durant 4 à 11 jours, préalablement la répartition aléatoire en deux groupes, afin d'ajuster la valeur de l'INR à 2-3. Puis, selon son affection au groupe (warfarine ou dabigatran), le patient recevait soit un comprimé de warfarine et une gélule placebo de dabigatran soit un comprimé placebo de warfarine et une gélule de dabigatran ; d'où le nom d'étude double placebo.

Le critère principal d'efficacité comprend une récurrence des symptômes avec TVP des membres inférieurs ou EP prouvées et tout décès lié à une thromboembolie veineuse dans les six mois qui suivaient la répartition aléatoire. Le critère relatif à l'innocuité comporte l'apparition d'évènements hémorragiques de toutes sortes.

Une autre étude jumelle RE-COVER II, basée sur le même mode opératoire (critères d'efficacité et de tolérance identiques) mais avec des patients d'origines ethniques plus diverses, a été réalisée afin d'obtenir des résultats plus représentatifs qui confirmeraient ceux de RE-COVER [56].

1.6.3.2. Résultats

➤ Efficacité

Les résultats évaluant l'efficacité primaire du dabigatran et de la warfarine sont similaires dans les deux études :

Critère de jugement principal : ETE veineux et mortalité associée (pendant la période de l'étude)	Dabigatran	Warfarine
Etude RE-COVER	2,4 %	2,1 %
Etude RE-COVER II	2,4 %	2,2 %

Tableau 17 : Résultats de l'efficacité du dabigatran pour les essais RE-COVER et RE-COVER II [56]

➤ Tolérance

Le risque d'hémorragies majeures est légèrement inférieur dans le groupe dabigatran que dans le groupe warfarine mais ceci n'est pas très significatif (1,6 % vs 1,9 %) [57]. D'autre part, la dyspepsie est le seul effet indésirable montrant une différence remarquable entre les deux traitements ; celle-ci est en défaveur du dabigatran (incidence déjà observée dans l'étude RE-LY). Les autres manifestations indésirables de type hépatique ou autres sont similaires dans les deux groupes.

1.6.3.3. Conclusion

Les deux études RE-COVER concluent en une non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine mais pas en supériorité sur cette dernière [58]. En effet, une dose de dabigatran à 150 mg s'est montrée aussi efficace que la warfarine avec un profil d'innocuité similaire dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

1.7. Interactions médicamenteuses

Le Pradaxa® n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et par conséquent les interactions médicamenteuses liées à ce système de métabolisation ne sont pas attendues.

Le dabigatran étant un substrat d'efflux de la P-glycoprotéine (P-gp), des interactions sont susceptibles de survenir avec l'administration simultanée d'un puissant inhibiteur (kétoconazole, dronédarone, ciclosporine, tacrolimus ...) ou d'un puissant inducteur (rifampicine, anti épileptiques) de la P-gp [41].

Les interactions communes à l'ensemble des anticoagulants oraux sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	CONTRE-INDICATION - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/jour) - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou <3 g/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Association déconseillée avec : - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou <3 g/jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. <u>À prendre en compte avec :</u> - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour)	
+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	CONTRE-INDICATION - avec la phénylbutazone. Association déconseillée : - avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.	
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.	<u>Précaution d'emploi</u>	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
+ HBPM et apparentés (doses curatives et /ou sujet âgé)	Augmentation du risque hémorragique	<u>Précaution d'emploi</u>	Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Augmentation du risque hémorragique	<u>Précaution d'emploi</u>	Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses communes à tous les anti coagulants oraux [59]

Les interactions médicamenteuses propres au dabigatran sont :

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Ciclosporine, tacrolimus + Itraconazole, kétoconazole	Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	CONTRE-INDICATION	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	Association déconseillée	
+ Dronédarone	Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée	
+ Amiodarone, quinidine, vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<u>Précaution d'emploi</u>	Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mgj.

Tableau 19 : Interactions médicamenteuses spécifiques du dabigatran [59]

1.8. Effets indésirables

1.8.1. Risque hémorragique

Le risque hémorragique du dabigatran représente une complication fréquente d'un traitement anticoagulant. Des accidents graves voire mortels sont possibles, même avec cette nouvelle molécule. Ce risque est accru chez les patients âgés, en cas d'insuffisance rénale, de poids inférieur à 50 kg, de pathologies ou d'intervention associées à un risque hémorragique particulier [20]. Au cours des essais cliniques, les saignements sont survenus chez environ 14 % des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou et chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation auriculaire traités en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie pulmonaire [59].

1.8.2. Risque de thrombose

En cas d'anti coagulation insuffisante (mauvaise observance par exemple), une thrombose ou une récurrence de thrombose peut survenir. Dans le suivi post-commercialisation, les cas « d'inefficacité » du dabigatran faisaient partie des effets les plus fréquemment rapportés (22 %) [20].

1.8.3. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été mis en évidence au cours des essais cliniques. Les principaux rapportés sont les suivants :

- Des nausées, des diarrhées et des douleurs abdominales.
- Une anomalie de la fonction hépatique ce qui a fait l'objet d'une surveillance renforcée sachant que le premier antithrombine par voie orale (ximelagatran Exanta®) a été retiré du marché en 2006 en raison de sa toxicité hépatique.
- Une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde mais l'interprétation des données reste délicate à cause du manque de recul.
- Des réactions allergiques et d'hypersensibilité [20].

1.9. Contre-indications

Les contre-indications du dabigatran sont :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),

- Un saignement évolutif cliniquement significatif,
- Une lésion organique susceptible de saigner,
- Une altération spontanée de l'hémostase,
- Une insuffisance hépatique ou une maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie,
- Une association avec certains médicaments [35].

1.10. Suivi du traitement

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

- Les signes cliniques hémorragiques, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque.
- La survenue de troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée, nausées).
- La fonction rénale, au moins une fois par an, et plus fréquemment dans les situations cliniques pouvant être associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses), et chez les patients fragilisés. L'évaluation de cette fonction rénale se fait par l'intermédiaire de la formule de Cockcroft et Gault.
- Le niveau d'anti coagulation ; sachant qu'il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour [60].

Avec le développement des nouveaux anticoagulants oraux, certains pensaient à la fin programmée des AVK et à la fin de la surveillance de la coagulation. Même si les NACO ne nécessitent pas de suivi biologique des patients en routine en raison notamment de la bonne prédictibilité des réponses à la lumière des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et de l'absence de surveillance de la coagulation dans les essais cliniques, il est peut être nécessaire de réaliser un bilan d'hémostase, en plus du contrôle de la fonction rénale qui est toujours requis, chez ces patients dans certains cas particuliers : face à un accident thromboembolique ; en cas d'hémorragie active, spontanée ou traumatique ; en cas de surdosage (accidentel, volontaire ou criminel) ; en cas de chirurgie ou d'un acte invasif programmé ; chez des patients particuliers et fragiles (âgés, faible poids, insuffisants rénaux) ; lorsque le relais vers un autre anticoagulant est envisagé ou tout autre cas jugé utile par le prescripteur.

Certaines situations cliniques peuvent nécessiter un dosage du médicament (intoxication, intervention chirurgicale, observance...). Dans ce cas, le sang des patients doit être prélevé au moment de l'activité anticoagulante maximale soit deux à trois heures après la prise. Les NACO ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostase de routine [45]. En effet, les tests semi-globaux tels que le TCA ou le TQ sont allongés mais cet allongement varie avec le réactif utilisé ; ils ne sont donc pas recommandés pour le dosage du dabigatran [61]. La mesure de l'INR est donc à proscrire. Il est donc préférable d'utiliser soit le temps de thrombine modifié (test Hemoclot) [40], test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/ml), soit le temps d'écarine (ECT) qui fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs de la thrombine. Ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence [59]. D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anti coagulante fournissent des informations utiles pour évaluer le surdosage mais, en revanche, leurs sensibilités ne semblent pas suffisantes pour contrôler l'observance. De plus, il n'existe pas à ce jour de valeur cible pour adapter le traitement, ni de valeur pour lesquelles le risque hémorragique est jugé trop important. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse pourrait être une alternative intéressante pour réaliser un suivi biologique car seuls les résultats obtenus avec cette technique sont corrélés avec les événements thrombotiques ou hémorragiques [45].

1.11. Antidote au dabigatran

Il n'existe pas à ce jour d'antidote spécifique pour le dabigatran. De ce fait, en cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Certaines méthodes sont envisageables mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de ces approches sont limitées. Ainsi, l'utilisation du charbon activé dans les deux heures suivant l'administration du dabigatran devrait diminuer son absorption [40]. Il est également possible d'avoir recours à des techniques épuratrices ; notamment l'hémofiltration en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital [45]. De plus, des concentrés de complexes pro thrombiniques activés (par exemple le FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) ou le facteur VIIa recombinant (par exemple le Novoseven®) ou des concentrés de facteurs de coagulation peuvent court-circuiter l'action anticoagulante de ce médicament [37].

Cependant, un antidote spécifique pour le dabigatran est en cours d'évaluation . Il s'agit d'un anticorps humanisé : le aDabi-Fab [62]. Il a été montré que celui-ci présente de nombreuses similarités structurales avec la thrombine et a donc une capacité à se lier avec le dabigatran avec une forte affinité. C'est le groupe benzamidine du dabigatran qui est le principal acteur de cette

interaction avec l'anticorps ; la liaison faisant intervenir 3 résidus principaux : l'Asp35, l'His96 et l'Asp100D.

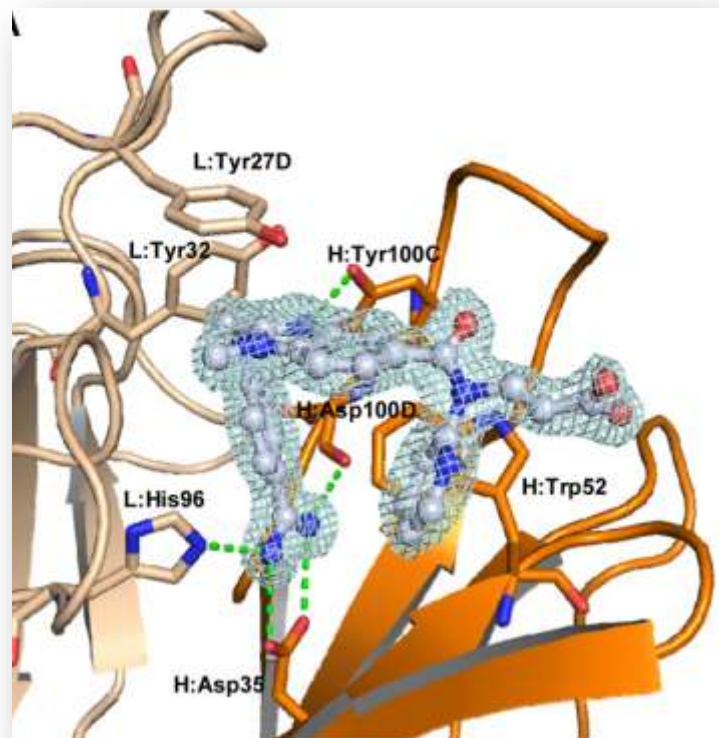


Figure 23 : Liaison du dabigatran à son antidote [62]

Pourtant, cet anticorps ayant de nombreuses ressemblances dans sa structure avec la thrombine, les essais cliniques se sont portés sur d'éventuelles interactions avec des substrats physiologiques car la thrombine interfère avec de multiples molécules. Aucune liaison entre le aDabi-Fab et les substrats de la thrombine (facteur V, facteur VIII, facteur XIII, fibrinogène, facteur Willebrand, protéine C) n'a été observé [63]. De plus, il a été montré que cet antidote ne modifie pas l'agrégation plaquettaire. Les études démontrent, à l'heure actuelle, que cet anticorps est un efficace antidote du dabigatran in vivo antagonisant rapidement son effet anticoagulant ; néanmoins des essais supplémentaires sont à réaliser sur des animaux atteints d'hémorragies (car les études existantes n'ont porté que sur des animaux n'ayant pas reçu de surdosage en dabigatran), essais qui devront éventuellement être extrapolés sur l'homme par la suite. Si jamais la sécurité de cette molécule est prouvée dans les essais cliniques humains, il s'agira d'une étape importante dans le développement et l'utilisation des ces nouveaux agents anticoagulants [62].

2. Le rivaroxaban

2.1. Structure chimique

Le rivaroxaban est une molécule chimique synthétisée par le laboratoire Bayer HealthCare et commercialisé sous le nom de Xarelto®. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur Xa de la cascade de coagulation.

Son nom IUPAC est le 5-chloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophene-2-carboxamide et sa masse moléculaire est de 435,89 Daltons.

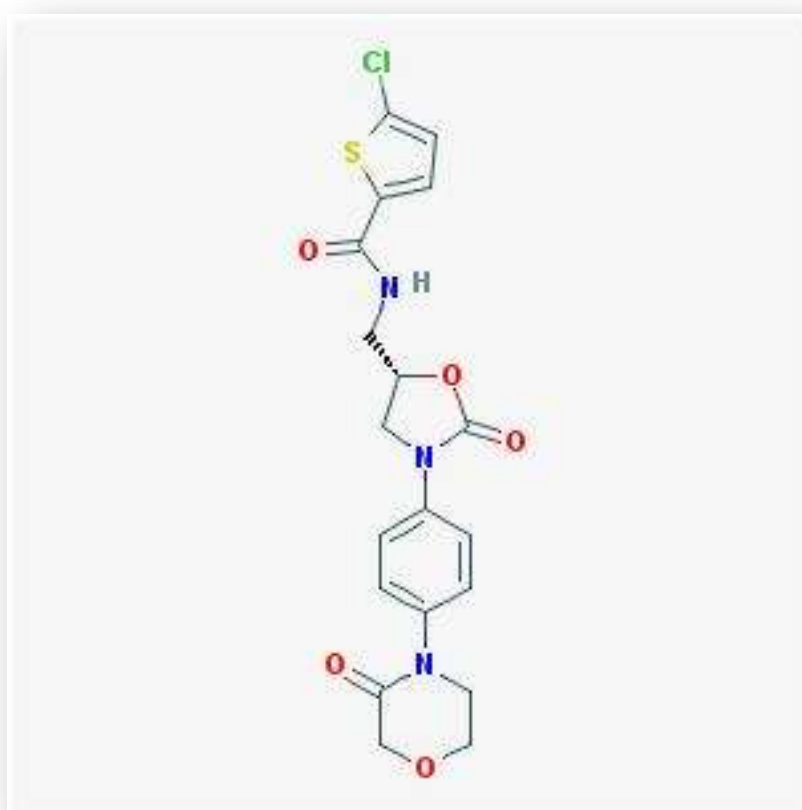


Figure 24 : Structure chimique du rivaroxaban [64]

2.2. Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa de la coagulation. Cette petite molécule agit de manière compétitive et réversible sur le facteur Stuart (qu'il soit sous forme libre, dans le complexe prothrombine ou encore au sein du caillot). Elle permet ainsi de bloquer efficacement l'amplification de la cascade de coagulation, car le facteur Xa a une place centrale. En

effet, ce NACO provoque l'interruption de la voie intrinsèque et extrinsèque, inhibant ainsi l'activation de la prothrombine et le développement du thrombus. Enfin, il n'engendre pas d'effet sur les plaquettes et donc sur l'hémostase primaire de façon générale compte tenu de son mécanisme d'action. Il pourrait donc être une alternative thérapeutique lors de thrombopénie induite par l'héparine [65].

Le rivaroxaban agit donc sans intermédiaire et s'administre par voie orale.

2.3. Forme pharmaceutique

Il existe 3 dosages commercialisés en France : 10 mg, 15 mg et 20 mg.

Pour ces trois formes, il s'agit d'un comprimé pelliculé, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face. Sur l'autre face, on retrouve un triangle et le dosage (10, 15 ou 20) ce qui permet de différencier les comprimés. De plus, la couleur de la pellicule varie du rouge clair pour le plus faible dosage au brun-rouge pour le dosage le plus élevé [65] [66].

2.4. Propriétés pharmacocinétiques

2.4.1. Absorption et distribution

Pour tous les dosages, le comprimé ne doit pas être écrasé.

Le rivaroxaban est administré par voie orale et sa biodisponibilité est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 10 mg, qui peut être pris pendant ou en dehors des repas. Celui-ci étant rapidement absorbé, la concentration maximale (C max) est atteinte 2 à 4 heures après la prise du comprimé. Cependant, lorsque le dosage augmente, l'absorption est moins importante, mais la biodisponibilité varie si le patient est à jeun ou non. Ainsi, les comprimés de rivaroxaban de 15 mg et 20 mg doivent être administrés au cours d'un repas. Les trois dosages ont des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose lorsqu'ils sont pris avec des aliments.

La variabilité interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques est modérée. Elle est comprise entre 30 et 40 % à l'exception du jour de l'intervention et le jour suivant (70%).

Enfin, le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine sérique, est élevé (92 % - 95 %). Le volume de distribution est de 50 litres, c'est à dire un volume de distribution tissulaire modéré.

2.4.2. Métabolisation et élimination

Lors de l'administration d'un comprimé de rivaroxaban, seul 2/3 est métabolisé par les cytochromes ; en particulier le CYP 3A4 et le CYP 2J2. Il est transporté dans les reins et l'intestin par la glycoprotéine-P (P-gp). Ainsi, son activité peut être modifiée en cas d'association avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs des CYP 3A4 et de la glycoprotéine-P. Le tiers restant est éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Le rivaroxaban est présent dans le plasma essentiellement sous cette forme. Sa clairance systémique est de 10 L/h et son temps de demi-vie est compris entre 7 et 11 heures environ. Il s'agit donc d'une élimination mixte:

- rénale sous forme active, inchangée (1/3),
- rénale sous forme de métabolites (1/3),
- fécale sous forme de métabolites (1/3).

Il est donc contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et non conseillé en cas d'insuffisance rénale sévère.

2.5. Indications et posologies

Le rivaroxaban présente quatre indications citées ci-dessous, dont trois identiques au dabigatran.

« Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou » (AMM le 30/09/2008)

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

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient. Lors d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de deux semaines est recommandée.

« Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche » (AMM le 30/09/2008)

Comme pour l'indication précédente, la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise quotidienne au cours ou en dehors des repas. Elle doit être prise dans les 6 à 10 heures après l'intervention. La différence est la durée du traitement qui dépend toujours du risque thromboembolique veineux individuel. Il est recommandé cinq semaines pour une intervention chirurgicale majeure de la hanche.

Dans les deux indications, en cas d'oubli du rivaroxaban, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain [65].

« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez le patient adulte présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire
- insuffisance cardiaque congestive
- hypertension artérielle, diabète
- âge > 75 ans. » (AMM le 09/12/2011)

La dose recommandée, qui est également la dose maximale, est de 20 mg en une seule prise par jour au cours des repas [66].

Ce traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement.

Si le patient se rend compte qu'il a oublié une dose le jour même, il doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement le lendemain. Il ne faut surtout pas doubler la dose le même jour pour compenser l'oubli de la veille.

« Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte » (AMM le 09/12/2011) [66]

La dose recommandée est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite des traitements et la prévention des récurrences. Dans les deux cas, le rivaroxaban doit être pris au cours des repas.

La durée du traitement est définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Elle peut être courte (3 mois) en cas de facteurs de risque transitoires (chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) ou plus longue en cas de facteurs de risque permanents ; ou lors d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

Durant la période de 2 prises par jour, si le patient oublie un comprimé, il doit le prendre immédiatement afin d'assurer une prise de 30 mg par jour et de poursuivre le lendemain à la dose recommandée. Il est possible de prendre les deux comprimés de 15 mg simultanément. Par contre pour la deuxième période, c'est comme précédemment ; il doit prendre immédiatement le comprimé oublié mais ne doit pas doubler la dose le lendemain pour compenser.

2.5.1. Adaptation des doses

Une adaptation de posologie est nécessaire chez des populations ou des situations particulières.

2.5.1.1. Les sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque leur fonction rénale est correcte. En effet, c'est la réduction de la clairance totale et rénale qui est la principale raison de l'adaptation des posologies chez une personne âgée.

2.5.1.2. Les insuffisants rénaux

Aucun ajustement n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) quel que soit le dosage journalier (10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg). En revanche, lors d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min), une adaptation de posologie s'impose dès que l'on dépasse les 10 mg de rivaroxaban par jour (c'est à dire pour les deux dernières indications citées précédemment).

Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour au lieu de 20 mg.

Pour le traitement des TVP, des EP et la prévention des récurrences, la dose recommandée pour les trois premières semaines ne change pas (15 mg deux fois par jour) mais une diminution de la dose de 20 mg à 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP.

Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est pas dialysable. Dans tous les cas, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence. Ainsi, l'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Comme pour le dabigatran, la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par le rivaroxaban afin de repérer les sujets où la fonction rénale est altérée (personnes âgées). Celle-ci fera l'objet d'une surveillance au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques (hypovolémie, déshydratation). Une attention étroite des reins est indispensable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

2.5.1.3. Les insuffisants hépatiques

L'utilisation de cette molécule est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, ainsi que chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.

2.5.1.4. Les patients à risque hémorragique

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive,
- ...

Chez ces patients, il faut une surveillance étroite des signes et/ou symptômes de complications hémorragiques et d'anémie une fois le traitement mis en place. Toute chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence d'un saignement.

Même si ce traitement ne nécessite pas une surveillance de routine des paramètres de la coagulation, il est possible de mesurer les concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés pour aider à la décision clinique.

2.5.1.5. Sexe et Poids

Aucune différence n'a été notée entre les hommes et les femmes. De même, pour les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg), il n'existe qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques de la molécule (- de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

Le tableau ci-dessous résume les posologies et les adaptations nécessaires :

indications	dosages	Rivaroxaban		
		10 mg	15 mg	20 mg
prévention des événements thromboemboliques veineux post chirurgies programmées pour > prothèse totale de genou > prothèse totale du hanche		1 prise par jour (2 semaines) 1 prise par jour (5 semaines)		
insuffisance rénale légère		aucune adaptation		
insuffisance rénale modérée		aucune adaptation		
insuffisance rénale sévère		non recommandée		
Prévention AVC et de l'ES chez les patients avec fibrillation atriale non valvulaire associé à un ou plusieurs facteurs de risque				1 prise par jour
insuffisance rénale légère				aucune adaptation
insuffisance rénale modérée				15 mg par jour
insuffisance rénale sévère				non recommandée
traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte			2 prises par jour pendant 3 semaines	puis 1 prise par jour
insuffisance rénale légère			aucune adaptation	
insuffisance rénale modérée			aucune adaptation	15 mg par jour
insuffisance rénale sévère			non recommandée	
patients cirrhotiques		prudence		
avec insuffisance hépatique modérée				
atteinte hépatique + coagulopathie + risque de saignement clinique significatif		contre-indiqué		
autres affections hépatiques		aucune adaptation		

Tableau 20 : Tableau d'adaptation de posologies en cas d'IR ou IH

2.5.2. Relais avec les autres anticoagulants

- rivaroxaban <==> anticoagulants parentéraux

La première dose d'anticoagulant parentéral est administrée à l'heure à laquelle la dose de rivaroxaban aurait dû être prise.

A l'inverse, pour débiter le nouvel anticoagulant, il faut commencer 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration du médicament parentéral. Si il s'agit d'un anticoagulant parentéral administré en continu, le rivaroxaban est débuté dès l'arrêt de celui-ci.

- AVK <==> rivaroxaban

Le relais d'un AVK par un nouvel anticoagulant oral n'est envisagé qu'en cas de difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique. Même en cas de mauvaise observance, aucun argument n'est en faveur pour ce type de traitement. Lors de ce relais, l'AVK doit être interrompu. Puis, dès que l'INR est inférieur à 2 - 2,5, le rivaroxaban peut être débuté dans le cas de la prévention des AVC et des ES. L'INR doit être inférieur à 2,5 dans le cas d'une TVP ou en prévention des récidives.

A l'inverse, il existe un risque d'anticoagulation inadéquate en passant aux anti vitamines K car le rivaroxaban peut contribuer à une élévation de l'INR. L'AVK doit être administré conjointement pour l'obtention d'un INR > 2. Ensuite, le nouvel anticoagulant oral est arrêté. Il faut commencer par une posologie initiale standard pendant deux jours puis adapter la dose en fonction de l'INR. Afin que cette mesure soit la plus précise possible, le prélèvement est à réaliser à distance de la précédente dose de rivaroxaban et juste avant la dose suivante.

2.6. Principaux essais cliniques du rivaroxaban

2.6.1. Programme RECORD [67] [68]

Ce programme "REGulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery Reducing risk of Deep vein thrombosis and pulmonary embolism" regroupe quatre études cliniques de phase III en double aveugle et double placebo, permettant d'évaluer le bénéfice clinique de ce médicament en prévention des maladies thromboemboliques veineuses après chirurgie orthopédique pour une prothèse de la hanche (PTH) ou du genou (PTG). Elles comparent le rivaroxaban à la posologie de 10 mg/j versus énoxaparine à la posologie de 4000 UI/j, après PTH ou PTG.

L'étude RECORD 1 et 2 concerne l'opération de la hanche et RECORD 3 et 4 concerne l'opération du genou. On ne parlera pas de l'étude RECORD 2 en raison d'une différence de la durée de la thromboprophylaxie, ni de l'étude RECORD 4 dont le schéma d'administration de l'énoxaparine diffère de celui de l'AMM (3000 UI x 2/j).

La méthodologie est commune pour ces deux études. L'objectif était de démontrer la non infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine.

- Efficacité primaire : tous les évènements thromboemboliques veineux totaux ; à savoir toutes les embolies pulmonaires (EP), les thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques (phlébographie) et les décès de toutes causes pendant la durée du traitement.
- Efficacité secondaire : tous les ETEV majeurs (EP, TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques et de décès liés à un ETEV) et les ETEV symptomatiques.

Le critère de tolérance est la survenue d'évènements hémorragiques majeurs et mineurs. Les hémorragies majeures sont les saignements :

- entraînant le décès, en dehors de l'intervention chirurgicale,
- nécessitant une transfusion supérieure à 2 culots globulaires,
- entraînant une chute de l'hémoglobine > 2 g/dl,
- survenant dans un organe vital,
- nécessitant un ré-intervention.

2.6.1.1. RECORD 1

Objectif :

On compare l'administration de 10 mg par jour de rivaroxaban 6 à 8 h après la fin de l'intervention versus 4000 UI par jour d'énoxaparine 12 h avant l'intervention, pendant 36 jours pour une PTH.

Résultats :

- Efficacité primaire : 1,1 % dans le groupe rivaroxaban versus 3,7 % dans le groupe énoxaparine.
- Efficacité secondaire : l'incidence des ETEV majeurs sont de 0,2 % dans le groupe rivaroxaban versus 2,0 % dans le groupe énoxaparine. Les ETEV symptomatiques sont survenus dans 0,3 % des cas dans le groupe rivaroxaban versus 0,5 % dans le groupe énoxaparine.

Conclusion :

Cette étude démontre la supériorité du rivaroxaban de manière significative selon les critères d'efficacité primaire, ce qui n'est pas le cas pour les critères d'efficacité secondaire. Cependant, on

peut observer au niveau de la tolérance, c'est-à-dire les saignements majeurs, une petite différence ; soit : 0,3 % des cas de saignement majeur dans le groupe rivaroxaban contre 0,1 % dans le groupe énoxaparine.

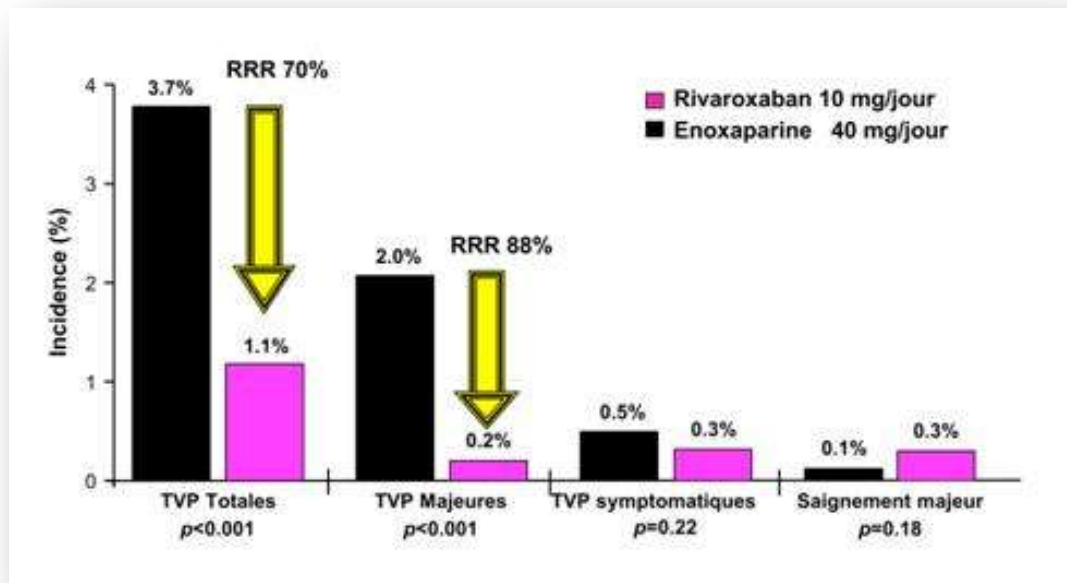


Figure 25 : Résultats de l'étude Record 1 ; RRR : Réduction du Risque Relatif [69]

2.6.1.2. RECORD 3

Objectif :

Il s'agit des mêmes posologies, mais après une PTG, pendant 13 à 17 jours.

Résultats :

- Efficacité primaire : 9,6 % sous rivaroxaban contre 18,9 % sous énoxaparine.
- Efficacité secondaire : des ETEV majeurs sont survenus dans 1,1 % des cas sous rivaroxaban contre 2,6 % sous énoxaparine. Des ETEV symptomatiques sont survenus dans 0,7 % des cas sous rivaroxaban contre 2,0 % sous énoxaparine.

Conclusion :

Dans les trois cas, la supériorité du rivaroxaban est démontrée vis-à-vis de l'énoxaparine. La tolérance est équivalente par rapport à l'étude précédente c'est-à-dire 0,6 % sous rivaroxaban contre 0,5 % sous énoxaparine.

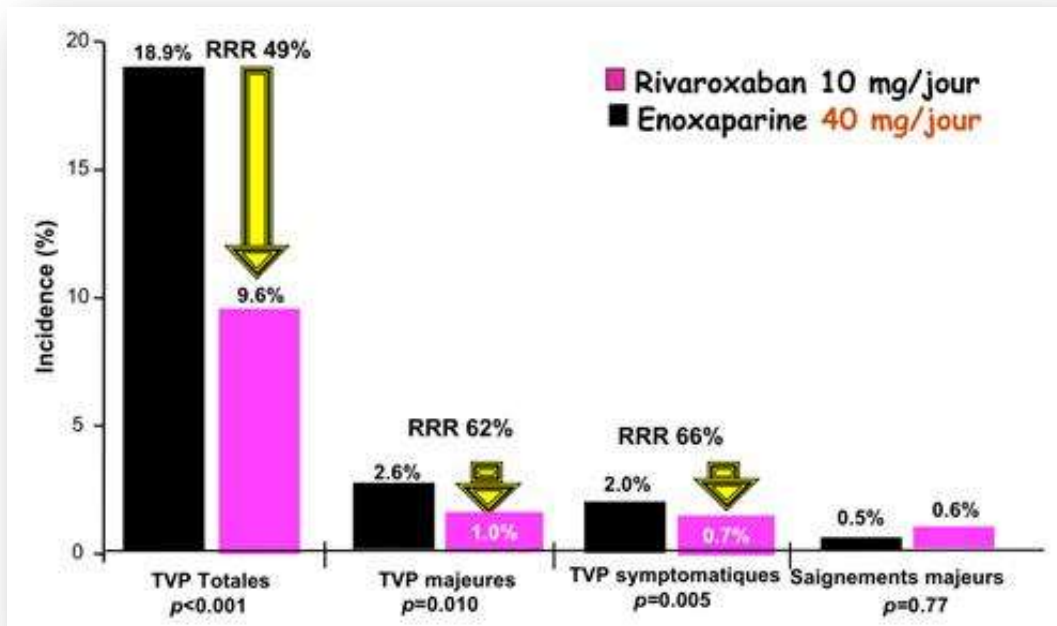


Figure 26 : Résultats de l'étude Record 3 ; RRR : Réduction du Risque Relatif [69]

Conclusion du programme RECORD :

Ces deux études montrent une efficacité supérieure du rivaroxaban 10 mg par rapport à une injection d'énoxaparine 4000 UI dans l'indication de réduction des événements thromboemboliques après une chirurgie orthopédique majeure. De plus, les risques de saignement ne semblent pas différents aux posologies et durées de traitement testées. L'augmentation des enzymes hépatiques et cardiaques est comparable pour les deux groupes traités.

Le problème se pose sur la transposabilité des résultats pour une population plus âgée. En effet, l'âge moyen était de 63 ans pour une PTH et de 68 ans pour une PTG. Les patients âgés de plus de 75 ans doivent être traités avec prudence.

Ce programme a permis au rivaroxaban 10 mg d'obtenir une AMM européenne en septembre 2008 dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

2.6.2. Etude Rocket-AF [70] [71]

Il s'agit d'une étude clinique internationale de phase III. Elle compare deux groupes parallèles, en double aveugle et double placebo. Cette étude permet d'évaluer le rivaroxaban dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

L'objectif est de comparer l'effet du rivaroxaban 20 mg par jour ou 15 mg par jour pour les insuffisants rénaux modérés (clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min) avec la warfarine dont la posologie varie pour obtenir un INR cible entre 2 et 3. La durée de traitement ne doit pas dépasser 32 mois.

- Le critère principal d'efficacité composite est l'incidence de survenue du premier des deux évènements suivants : un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou une embolie systémique.
- Le critère secondaire regroupe tous les AVC, embolies systémiques, les décès vasculaires et infarctus du myocarde.

Le critère de la tolérance est la survenue d'évènements hémorragiques majeurs et non majeurs nécessitant une intervention médicale.

2.6.2.1. Résultats

Cette étude se déroule sous deux angles :

- La non infériorité du rivaroxaban est testée en « Per protocole » (PP), c'est-à-dire que les patients ont été traités en conformité avec le protocole. Ainsi, le rivaroxaban s'est avéré non inférieur à la warfarine pour la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. En effet, le taux d'évènement est de 1,71 % sous rivaroxaban contre 2,16 % sous warfarine. La supériorité du rivaroxaban est démontrée chez les patient en PP.
- Par contre, l'analyse de sa supériorité est réalisée dans une population « en intention de traiter » (ITT), c'est-à-dire tous les patients randomisés même si il y a eu un écart au protocole (suivi incomplet par exemple). Ainsi, sur le critère d'efficacité secondaire, l'étude démontre la non infériorité du rivaroxaban. En effet, pour les infarctus du myocarde on retrouve 0,9 % d'incidence sous rivaroxaban contre 1,1 % sous warfarine ; de même pour les décès, les pourcentages sont de 1,9 % et 2,2 % respectivement pour le rivaroxaban et la warfarine.

Autres critères secondaires :	-----Rivaroxaban -----		----- Warfarine -----	
	N=7061 n (%)	Taux d'évènement (100 p-a)	N=7082 n (%)	Taux d'évènement (100 p-a)
Type d'AVC	184 (2,61)	1,65	221 (3,12)	1,96
Hémorragique	29 (0,41)	0,26	50 (0,71)	0,44
Ischémique	149 (2,11)	1,34	161 (2,27)	1,42
Inconnu	7 (0,10)	0,06	11 (0,16)	0,10
Conséquences de l'AVC	184 (2,61)	1,65	221 (3,12)	1,96
Décès	47 (0,67)	0,42	67 (0,95)	0,59
AVC invalidant	43 (0,61)	0,39	57 (0,80)	0,50
AVC non invalidant	88 (1,25)	0,79	87 (1,23)	0,77
Embolie systémique	5 (0,07)	0,04	22 (0,31)	0,19
Infarctus du myocarde	101 (1,43)	0,91	126 (1,78)	1,12
Mortalité globale	208 (2,95)	1,87	250 (3,53)	2,21
Décès vasculaire	170 (2,41)	1,53	193 (2,73)	1,71
Décès non vasculaire	21 (0,30)	0,19	34 (0,48)	0,30
Décès de cause inconnue	17 (0,24)	0,15	23 (0,32)	0,20

Figure 27 : Taux d'évènement des critères secondaires d'efficacité [70]

Remarque : Les patients sous warfarine ont un pourcentage de temps moyen passé dans la zone cible de l'INR (entre 2 et 3) de 55,16 %.

2.6.2.2. Conclusion

Le rivaroxaban est donc non inférieur à la warfarine en termes d'efficacité. Par contre, la supériorité n'est prouvée qu'avec les populations PP et non avec les populations ITT. Concernant la tolérance, l'incidence est comparable pour les deux groupes. Cependant, on retrouve un nombre réduit d'hémorragies intracrâniennes et fatales sous rivaroxaban.

2.6.3. Programme EINSTEIN [72]

Ce programme regroupe trois études cliniques de phase III menées sur les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires avec le rivaroxaban. On retrouve :

- EINSTEIN-EP : évaluation de l'intérêt du nouvel anticoagulant dans le traitement de l'embolie pulmonaire symptomatique.
- EINSTEIN-DVT : évaluation du rivaroxaban dans les TVP.
- EINSTEIN-extension : évaluation de la tolérance du rivaroxaban prescrit à long terme.

Les critères d'évaluation sont communs :

- Le critère principal d'efficacité : il s'agit de récurrence sous forme de TVP ou d'EP, fatale ou non.
- Les critères secondaires d'efficacité regroupent la mortalité globale et les récurrences sous forme de TVP ou d'EP.

Le critère de la tolérance est la survenue d'évènements hémorragiques majeurs et non majeurs nécessitant une intervention médicale.

2.6.3.1. EINSTEIN-EP et DVT [73] [74]

Ces études testent la non infériorité du rivaroxaban par rapport à un AVK et la comparaison du risque hémorragique. Le suivi a lieu sur une période de 3, 6 ou 12 mois selon la cause de la TVP.

L'objectif est de comparer le rivaroxaban à la posologie de 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg par jour avec le traitement de référence c'est-à-dire deux injections d'énoxaparine par jour pendant au moins 5 jours relayé par un AVK dont la posologie est adaptée pour obtenir un INR entre 2 et 3.

Einstein-EP vise les patients ayant une EP avec ou sans TVP alors que la seconde étude vise des patients présentant une TVP sans signe clinique d'EP.

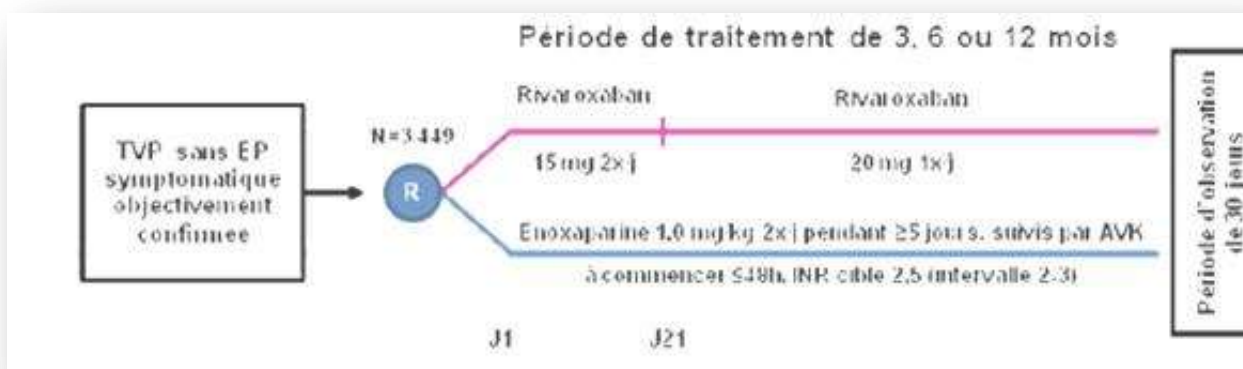


Figure 28 : Méthodologie de l'étude EINSTEIN-DVT [72]

Résultats :

Dans les deux études, il est conclu que le rivaroxaban est non inférieur par rapport au traitement par énoxaparine.

	EINSTEIN- EP (HBPM/AVK)	EINSTEIN-DVT
ETE rivaroxaban (2,1%)	1,8 %	2,9 %

Tableau 21 : Efficacité des deux études

Pour ces deux études, on retrouve des saignements cliniquement significatifs à des taux similaires dans les deux groupes. En revanche, l'étude Einstein-EP prouve que le taux d'hémorragies majeures est moins important dans le groupe rivaroxaban avec un ratio de 1,1 % contre 2,2 % pour l'enoxaparine/AVK.

Conclusion :

- Einstein-EP : le rivaroxaban est non-inferieur et diminue les hémorragies majeures comparé au traitement de référence, dans le cadre du traitement des embolies pulmonaires.
- Einstein-DVT : il est également non inférieur mais il est aussi bien toléré que le traitement enoxaparine /AVK.

2.6.3.2. EINSTEIN-EXTENSION [75]

Il s'agit d'une étude de supériorité en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du rivaroxaban chez des patients déjà traités pour une TVP dans les 6 à 12 mois. La moitié de ces patients sortaient de l'étude Einstein-DVT.

L'objectif est de comparer l'efficacité et la sécurité clinique du rivaroxaban à la posologie de 20 mg par jour pendant 6 à 12 mois avec un placebo chez des patients ayant déjà eu un évènement thromboembolique veineux.

Le principal critère de jugement est la récurrence sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non.

Résultats :

Le rivaroxaban, à ce dosage, diminue le risque d'ETEV récurrents symptomatiques avec un taux de 1,3 % comparé à 7,1 % pour le groupe du placebo. Le taux d'hémorragies majeures est très faible dans les deux groupes.

Conclusion :

D'un point de vue statistique, cette étude démontre la supériorité du rivaroxaban versus placebo dans la prévention secondaire du traitement anticoagulant après une TVP ou une EP.

2.7. Interactions médicamenteuses

Le rivaroxaban est le substrat d'efflux de la P-glycoprotéine (P-gp), tout comme le dabigatran. Des interactions sont donc communes et des modifications possibles de concentration sanguine du rivaroxaban sont envisageables lors de l'administration simultanée d'un inducteur (kétoconazole) ou d'un inhibiteur enzymatique puissant (rifampicine).

Cependant, il est aussi métabolisé en grande partie par une enzyme du cytochrome P 450 : le CYP 3A4. Celle-ci est liée à beaucoup d'interactions médicamenteuses. Cela peut provoquer soit une augmentation de la concentration plasmatique lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de cette enzyme (kétoconazole, inhibiteur de protéase ...) ou à l'inverse une diminution de concentration plasmatique avec un inducteur enzymatique (rifampicine, carbamazépine, millepertuis ...).

Les interactions communes à l'ensemble des anticoagulants oraux sont résumées dans le tableau 18 vu précédemment dans la partie dabigatran. Les interactions médicamenteuses propres au rivaroxaban sont :

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	

Tableau 22 : Interactions médicamenteuses spécifiques du rivaroxaban [59]

Bien sûr, on peut ajouter à cette liste, les médicaments provoquant une diminution de l'élimination rénale (augmentation des concentrations du rivaroxaban) :

- les diurétiques, les anti inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans : insuffisance rénale fonctionnelle.
- les cytologiques (méthotrexate), les produits de contrastes iodés ... : insuffisance rénale organique.

Néanmoins, ce nouvel anticoagulant n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les cytochromes en particulier le CYP 3A4. Il n'existe donc pas de changement de concentration quand il est administré avec d'autres traitements concomitants.

2.8. Les effets indésirables fréquents

On retrouve :

- Des saignements et des hémorragies.
- Des anémies, vertiges et céphalées.
- Une fièvre, des nausées, des œdèmes périphériques.
- Des anomalies du bilan hépatique.
- Des réactions allergiques.

2.9. Contre-indications

Les contre-indications sont :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (lactose),
- Un saignement évolutif cliniquement significatif,
- Une lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur (ulcère gastro-intestinal, malformations artério-veineuse ...),
- Un traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant sauf en cas de relais,
- Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- Une grossesse ou un allaitement (les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par rivaroxaban).

2.10. Suivi du traitement

2.10.1. L'hémostase

Grâce aux études de phase III, les NACO ont obtenu l'AMM en l'absence de suivi biologique de routine. Mais certaines situations cliniques peuvent nécessiter le dosage du médicament (intoxication, observance, intervention chirurgicale, etc.).

Le rivaroxaban étant un inhibiteur direct et puissant du facteur Xa, il modifie les résultats des tests basés sur la mesure d'un temps de coagulation. Il rend donc difficile l'interprétation des tests, surtout aux concentrations maximales. La prise de décision est délicate en cas d'urgence.

La relation est linéaire entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et l'allongement du temps de Quick (TQ). Ce test correspond à la mesure de l'activité anticoagulante de la voie exogène, c'est-à-dire les facteurs II, V, VII, X. Cela se traduit aussi par la diminution du taux de prothrombine. De plus, le temps de céphaline avec activateur (TCA) s'allonge modérément lors de l'administration du nouvel anticoagulant. Ce test représente la voie endogène de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs VIII, IX, XI et XII. Le rivaroxaban cause donc la sous-estimation du taux des facteurs lorsque sa concentration plasmatique est importante (C max ou surdosage). Il faut donc faire ces tests à distance de la dernière prise de ce médicament.

Par ailleurs, il est possible de mesurer des paramètres de la coagulation par méthode immunologique (D-dimères, facteurs ...) car le rivaroxaban n'interfère pas dans cette situation.

Enfin, il est possible de mesurer l'activité anti-Xa pour détecter la présence du rivaroxaban (contrôle de l'observance) ou son élimination complète (lors d'un acte invasif).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse pourrait être une alternative. C'est une méthode directe, spécifique et plus sensible pour mesurer les concentrations de ces molécules [76].

2.10.2. La fonction rénale

Avant toute prescription du rivaroxaban, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault. Plus récemment, il a été recommandé d'utiliser d'autres formules telles que MDRD ou CKD-EPI. En effet, il s'agit de la formule utilisée dans les études cliniques et celle-ci diminue systématiquement les valeurs de clairance de la créatinine pour les patients de plus de 75 ans. Cette dernière raison permet une prescription du NACO plus sécurisée. Il est préconisé de surveiller annuellement ou plusieurs fois par an la fonction rénale chez les patients à risque [76].

2.11. Antidote

Il existe deux types d'antidotes :

- Antidote ayant une activité spécifique dirigée contre le médicament (la vitamine K pour les AVK),

- Antidote ayant une activité non spécifique pour restaurer l'activité coagulante du sang (concentrés de complexe prothrombinique).

L'administration de concentrés de complexe prothrombinique peut être envisagée mais il existe peu d'information et cela entraîne aussi un coût important. Aujourd'hui, aucun antidote spécifique au rivaroxaban n'est disponible mais ils sont en cours d'évaluation. Il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure ces fonctions [45].

3. Les autres NACO

3.1. L'apixaban

L'apixaban, commercialisé sous le nom d'Eliquis® par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, fait également partie de la famille des nouveaux anticoagulants oraux. Il est actif par voie orale et se présente sous deux dosages : 2,5 mg et 5 mg. C'est un inhibiteur direct, puissant, réversible et hautement sélectif du facteur Xa. Ainsi, il prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. Il possède deux indications :

- La prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. La posologie recommandée est de deux prises quotidiennes de 2,5 mg. La durée du traitement est de 32 à 38 jours chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour arthroplastie de hanche et de 10 à 14 jours chez les patients opérés pour arthroplastie du genou.
- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique. La posologie dans cette indication est de deux prises quotidiennes de 5 mg. La dose peut être diminuée à 2,5 mg deux fois par jour si les patients présentent au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) [77].

D'un point de vue pharmacocinétique, l'apixaban présente un rapport dose-réponse prévisible et une clairance rénale qui compte pour environ 27 % de la clairance totale ; ce qui permet une

utilisation sans ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Les effets indésirables retrouvés dans les études sont semblables à ceux décrits précédemment avec le dabigatran et le rivaroxaban. Il n'existe pas à ce jour d'antidote spécifique à l'apixaban et la surveillance du degré d'anti coagulation n'est pas mesurable en pratique courante [78].

3.2. NACO en cours de développement

L'edoxaban, inhibiteur du facteur Xa, est commercialisé au Japon depuis juin 2011 sous le nom de Lixiana® dans l'indication prévention des évènements thromboemboliques à la suite d'une prothèse de hanche ou de genou. Cependant, il est encore en phase III d'essais cliniques en Europe [79].

Un autre inhibiteur du facteur Xa, le betrixaban, est actuellement dans un programme d'études de phase III. Il présente des caractéristiques pharmacologiques qui méritent d'être mentionnées : demi-vie de 15h (plus longue que celle des autres substances), une élimination rénale quasi nulle et un métabolisme hépatique faible [80].

Partie IV : Discussion autour des anticoagulants

Partie commune avec Julien SELOSSE

1. L'anticoagulant idéal

A l'heure actuelle, l'objectif des industries pharmaceutiques est de développer une molécule avec des caractéristiques proches de l'anticoagulant idéal, c'est-à-dire :

- Une administration par voie orale avec une bonne biodisponibilité. Afin de faciliter l'observance, l'administration par voie orale en une dose fixe quotidienne est préférable.
- Une large fenêtre thérapeutique. Ainsi, les risques hémorragiques liés à un surdosage et les risques thrombotiques dus à un sous dosage sont diminués.
- Une absence d'interactions médicamenteuses et alimentaires de manière à augmenter la sécurité d'utilisation de l'anticoagulant.
- Une action anticoagulante immédiate et rapidement réversible à l'arrêt du traitement (dans l'éventualité d'une intervention chirurgicale ou pour pouvoir parer aux situations d'hémorragie).
- Un effet anticoagulant stable et prévisible.
- Une efficacité dans toutes les pathologies thromboemboliques.
- Un rapport bénéfice/risque favorable c'est-à-dire une bonne efficacité avec un risque hémorragique faible.
- Une absence de surveillance biologique. Ceci réduit la contrainte pour le patient et diminue le coût du traitement.
- Peu d'effets indésirables.
- Un antidote spécifique disponible. Celui-ci permettra une bonne prise en charge en cas de surdosage.
- Un coût de revient raisonnable. Celui-ci comprend le coût du médicament ainsi que les coûts éventuels liés à son administration et au suivi biologique [49] [81].

2. Evolution des ventes des anticoagulants

Dans le domaine de l'anticoagulation, les AVK sont prescrits en masse depuis plus de 50 ans dans le traitement de la maladie thromboembolique et dans la prévention des accidents thromboemboliques artériels chez les patients en fibrillation auriculaire. En raison de leurs inconvénients, de nouvelles molécules ont été développées. Les NACO sont arrivés sur le marché

en France en 2008 et représentent un enjeu de santé publique majeur en raison des pathologies qu'ils traitent et des conséquences potentielles des événements thromboemboliques sur le plan médical, social et économique. Ainsi, on estime que 4 % de la population française reçoit un traitement anticoagulant par an.

Les indications des NACO, d'abord restreintes, se sont élargies et ont donc touché un plus grand nombre de patients. Même si l'on constate un large recours à ces nouvelles molécules en initiation de traitement, les AVK restent largement majoritaires (plus de 1 million de patients traités contre 265 000 pour les NACO) [82]. On remarque avec le graphique ci-dessous l'évolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. La vente des médicaments est mesurée en nombre de doses définies journalières (DDJ) afin de rendre comparable le niveau de ventes des médicaments entre eux.

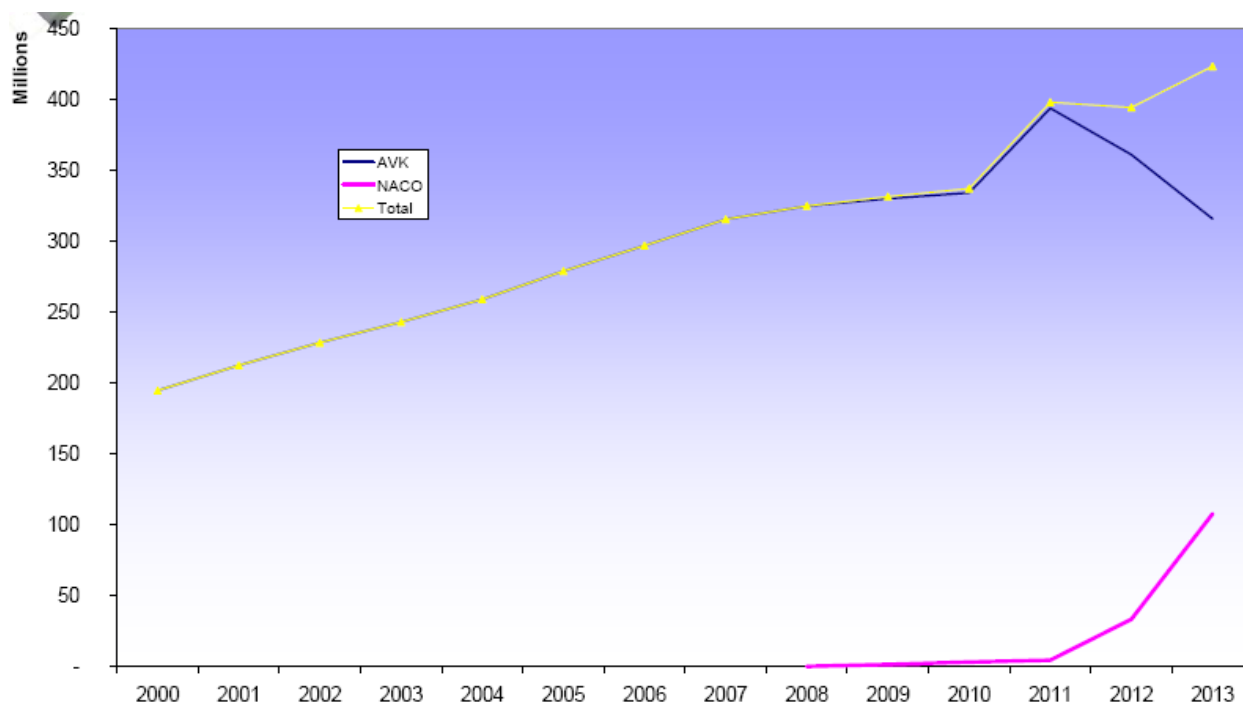


Figure 29 : Evolution de la consommation des NACO et des AVK en nombre de DDJ [83]

On constate que la dispensation d'AVK a doublé entre 2000 et 2011. A partir de la deuxième partie de l'année 2011, la vente des NACO a rapidement progressé pour atteindre jusqu'à presque 30 % des ventes totales d'anticoagulants dans le troisième trimestre 2013 alors qu'elle n'était que de 2,8 % des ventes totales au second trimestre 2012. Cette évolution s'est parallèlement accompagnée d'une baisse de la consommation d'AVK depuis 2012 (70,7 % des ventes au

troisième trimestre 2013). On estime que d'ici 2015, les deux classes d'anticoagulants oraux se partageraient le marché à la hauteur de 50 % chacun.

D'autre part, cette consommation d'AVK et de NACO augmente avec l'âge ; augmentation qui peut être expliquée par le fait que la fibrillation auriculaire est également fortement liée à l'âge. Ainsi, 37,5 % des patients sous AVK ont plus de 80 ans et 32,6 % des patients sous NACO sont âgés de 80 ans ou plus.

3. Pharmacoeconomie des anticoagulants

Le prix des médicaments anticoagulants en France au premier janvier 2014 était le suivant :

- Préviscan® : 3,85 € (boite de 30 comprimés).
- Coumadine® : 2,43 € (boite de 20 comprimés à 2 mg) à 6,75 € (boite de 30 comprimés à 5 mg).
- Minisintrom® : 1,94 € (boite de 20 comprimés à 1 mg).
- Sintrom® : 2,98 € (boite de 30 comprimés à 4 mg).
- Pradaxa® : 14,10 € (boite de 10 gélules à 75 mg) à 75,78 € (boite de 60 gélules à 150 mg).
- Xarelto® : 14,10 € (boite de 5 comprimés à 10 mg) à 71,02 € (boite de 28 comprimés à 20 mg).

On constate donc un coût par molécule bien supérieur pour les NACO par rapport aux AVK. Cependant, il faut également prendre en compte le coût du suivi biologique (INR avec les AVK) et le coût de prise en charge lors de la survenue d'effets indésirables. Différentes études ont été réalisées afin de quantifier cette économie.

Une étude suédoise a cherché à mesurer le rapport coût-efficacité du dabigatran par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC et des évènements thromboemboliques veineux chez des patients atteints de FA. Ceux-ci étaient âgés de 65 ans ou plus, et le prix, par jour, du dabigatran en Suède est de 2,42 € et de 1,58 € pour la warfarine. Un modèle de simulation a été utilisé afin de déterminer le coût et les effets des différents traitements au long cours (20 ans). Les critères d'évaluation étaient les suivants : le nombre d'AVC évités, le nombre d'années de vie gagnées et le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité. Cette étude tend à affirmer que le NACO a un

impact économique positif. En effet, les résultats montrent un gain de 7742 € par année de vie ajustée sur la qualité en faveur du dabigatran. Celui-ci est donc rentable financièrement parlant versus warfarine [84].

Une autre étude menée aux Etats-Unis a cherché à quantifier l'impact financier du rivaroxaban versus warfarine chez des patients à risque d'AVC et ayant une FA. Le modèle de simulation était basé ici sur 35 ans. Aux Etats-Unis, le coût par jour de la warfarine revient à 1,30 \$ alors qu'il est de 6,83 \$ pour le rivaroxaban. Même si le coût médicamenteux strict est supérieur pour le NACO, les résultats démontrent un gain de 27498 \$ en terme de nombre d'années ajustées sur la qualité de vie. Le rivaroxaban est donc une alternative rentable par rapport à la warfarine. Le coût médicamenteux supérieur est compensé par les économies réalisées en matière de surveillance d'INR, de diminution des évènements cliniques secondaires et d'augmentation du nombre d'années de vie ajustées sur la qualité [85].

Une méta analyse regroupant plusieurs études conduites en Europe, au Canada et aux Etats-Unis a cherché à comparer l'impact financier des NACO par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC chez des patients atteints d'une FA. Les résultats étaient exprimés en ratio coût-efficacité selon les différentes molécules. Ainsi, le gain était compris entre 4084 \$ et 21466 \$ pour le dabigatran en posologie séquentielle ; entre 3547 \$ et 86000 \$ pour le dabigatran 150 mg ; entre 20713 \$ et 150000 \$ pour le dabigatran 110 mg et entre 23065 \$ et 57470 \$ pour le rivaroxaban. Tous ces résultats sont en faveur des NACO [86].

L'ensemble des résultats des différentes études convergent tous dans le même sens : le coût global des NACO est inférieur à celui de la warfarine, au moins dans la prévention des AVC chez des patients atteints de FA. Néanmoins, ces données basées sur des statistiques extrapolées et provenant de systèmes de soin étrangers, sont difficilement exploitables.

4. Avantages et inconvénients des anticoagulants

4.1. Elimination rénale

L'insuffisance rénale favorise à la fois la thrombose et l'hémorragie ; or, près de 60 % des patients sous NACO sont âgés d'au moins 70 ans. De plus, ils sont polymédicamentés, d'où une probabilité élevée de fonction rénale altérée. Le dabigatran a une élimination rénale à 80 % et le rivaroxaban à 35 %. En conséquence, une insuffisance rénale même légère expose à un risque de surdosage. Il est donc important d'évaluer la fonction rénale avant toute prescription d'un NACO et de respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) de l'AMM de ces médicaments. En effet, sur le dernier trimestre 2012, près de 10 % des patients débutant un NACO étaient des patients où la surveillance de la fonction rénale n'était pas réalisée. De plus, on estime que 5 à 10 % des prescriptions de ces molécules correspondent à des indications non validées et sont donc éventuellement dangereuses [87].

Les diverses études cliniques réalisées dans le but de prouver l'efficacité du dabigatran ou du rivaroxaban ont exclu les patients souffrant d'insuffisance rénale et les patients âgés de plus de 75 ans ; population plus facilement victime d'une IR. Comme très peu de données cliniques existent chez ces patients à risque, ces derniers doivent être traités avec prudence. Pour les insuffisances rénales légères, quelque soit la molécule, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. En revanche, le dabigatran est contre indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min tandis que l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée. Une adaptation de posologie, au cas par cas, sera envisagée en fonction de l'indication et de l'état rénal [88].

4.2. Antidote

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'agent de réversion spécifique d'efficacité prouvée en cas d'hémorragie grave liée à l'action de ces médicaments. Certaines stratégies thérapeutiques sont envisageables comme la dialyse, le charbon activé (utile pour limiter l'absorption en cas de surdosage), les produits sanguins frais, le facteur VII activé recombinant (Novoseven®), le complexe prothrombinique activé (Feiba®) ou un concentré de complexe contenant quatre facteurs de coagulation (Beriplex®). Néanmoins, ces produits ne sont pas disponibles dans tous les services, sont très coûteux et l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits est très limitée [89].

L'absence d'antidote pour ces molécules constitue un inconvénient majeur. Les AVK ont pour leur part, un antidote spécifique : la vitamine K. Pourtant, celle-ci n'a pas une action immédiate en raison de la pharmacodynamie du médicament. De plus, en cas d'hémorragie importante, des concentrés de complexe prothrombinique associés à la vitamine K permettent de restaurer l'activité coagulante du sang.

Cependant, les industries pharmaceutiques tentent de répondre à cette demande : un anticorps humanisé pour neutraliser le dabigatran et une protéine recombinante dans le but de stopper l'activité du rivaroxaban sont en cours d'évaluation.

4.3. Atouts des NACO par rapport aux AVK

Les NACO se rapprochent des caractéristiques de l'anticoagulant idéal hormis l'absence d'antidote rapide et spécifique. Ils ont démontré leur efficacité et leurs bénéfices dans certains domaines par rapport aux AVK. En effet, on peut leur accorder :

- Une forte tendance à une baisse de la mortalité dans la FA, ce que les AVK n'ont pu démontrer.
- Une baisse très significative des hémorragies cérébrales qui restent la grande crainte du prescripteur des AVK.
- Une franche tendance à une efficacité supérieure à celle des AVK dans la prévention des AVC de la fibrillation atriale.
- Une grande facilité d'utilisation dans la TVP et l'EP (actuellement pour le rivaroxaban seulement, probablement pour les autres aussi) [90].

Le tableau suivant relève différents critères comparatifs des deux classes d'anticoagulants et soulève les avantages des NACO vis-à-vis des AVK :

Anti Xa/anti IIa	AVK
Large fenêtre thérapeutique	Fenêtre thérapeutique étroite
Peu d'interactions médicamenteuses et absence d'interaction de l'alimentation	Interactions médicamenteuses fréquentes et influence de l'alimentation
Rapidité de l'apparition et de la disparition de l'activité	Délai d'action à l'introduction et à l'interruption
Absence ou faible influence génétique sur le métabolisme	Cyt P450 : polymorphismes influant sur le métabolisme

Doses fixes, absence de surveillance de la coagulation en routine	Doses qui peuvent varier, surveillance de la coagulation indispensable
-------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

Tableau 23 : Comparaison NACO-AVK

Cependant, les AVK restent la référence dans le domaine de l'anticoagulation et il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral. Ainsi, la prescription des NACO peut être envisagée :

- Chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte.
- Chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
- Chez les patients qui n'ont pas encore eu d'anticoagulant [91].

4.4. Plan de Gestion de Risque (PGR)

L'Agence des Médicaments Européenne (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sont particulièrement vigilantes à la surveillance de ces molécules. En effet, les NACO sont associés, comme tout autre traitement anti coagulant, à un risque hémorragique. De plus, il n'existe pas de recommandations validées de réversion rapide de l'activité anticoagulante, ni de test biologique spécifique validé. Des études sont donc en cours ou à venir dans le cadre des PGR européens [92].

Le PGR du dabigatran comprend :

- Un recueil exhaustif d'information pour les cas de saignement et d'hépatotoxicité issus de la notification spontanée ou des essais cliniques en cours ;
- Des études observationnelles et pharmacocinétiques chez les patients recevant du dabigatran dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ;
- Des études observationnelles chez des patients atteints d'une fibrillation atriale ;

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

Le PGR du rivaroxaban comprend :

- Des études de cohorte internationales non interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi du rivaroxaban en pratique courante ;
- Une étude de surveillance active des prescriptions en Angleterre ;
- Des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays Bas et au Royaume-Uni ;
- Des enquêtes auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination de prescripteurs et des patients.

La surveillance renforcée ne remet pas en cause le rapport bénéfice-risque de ces produits.

5. Avenir des NACO

Après plusieurs années de prescription, deux problèmes majeurs subsistent : l'absence, du moins partielle à ce jour, de certification sur les tests de suivi et l'absence d'antidote spécifique.

Pour le premier inconvénient, des tests sont disponibles mais ne sont pas spécifiques. Ce suivi peut être intéressant et utile chez les patients à risque ou lors de situations particulières. D'un autre côté, l'absence de suivi apporte un certain confort de vie chez les patients contrairement à ceux sous AVK qui doivent réaliser une prise de sang une fois par mois au minimum afin de suivre l'INR. Ces derniers, lorsque l'INR est stable, n'ont aucun intérêt à passer aux NACO. Néanmoins, ces nouvelles molécules sont envisageables chez les personnes débutant un traitement anticoagulant par voie orale. En effet, au cours de l'année 2013, près de la moitié des patients ayant besoin de ce type de traitement ont eu recours aux NACO.

Le second cas est le principal problème actuel des NACO. Ceci l'est encore plus ici car ce sont de nouvelles molécules où il existe peu de recul. A cet égard, les effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient ; les populations cibles sont âgées et donc possiblement confuses avec une observance parfois limitée ; les indications sont précises et particulières. Le vrai risque est

le mésusage et les prescriptions des NACO hors AMM. L'absence d'antidote ne pose pas véritablement de problème aux prescripteurs mais plutôt lors de situations urgentes. Ainsi, les urgentistes, les chirurgiens et les anesthésistes sont très peu friands de ces NACO car ils n'ont aucun moyen de contrer l'effet anticoagulant de manière rapide et spécifique des ces nouvelles molécules [93].

Cependant, les NACO viennent étoffer l'offre thérapeutique existante dans ces indications et présentent un certain nombre d'avancées (meilleure observance, moins d'interactions, inhibition spécifique de la coagulation ...). Ces avancées pourraient être encore plus poussées avec le développement et l'arrivée prochaine de « nouveaux NACO » dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pourraient améliorer la balance bénéfice-risque.

Le bénéfice concerne également le prescripteur qui a la possibilité de mettre en route un traitement qui sera efficace au bout de deux heures. De plus, un gain de temps sera apprécié car il ne devra plus gérer les soubresauts des INR et particulièrement en début de traitement. Les spécialistes (cardiologues, angiologues) se déclarent plus à l'aise dans leur prescription a contrario des généralistes qui manifestent le désir de plus d'informations et se limitent en majorité (70 %) au renouvellement [94].

6. Conseils au patient

Le conseil au patient est d'autant plus important que ces molécules sont nouvelles. Elles nécessitent l'adhésion du patient pour obtenir une bonne observance et donc un effet thérapeutique optimal. L'éducation thérapeutique est essentielle et doit être réalisée de façon permanente lors de la prise en charge du patient. Il faudra donc veiller à informer le patient sur :

- L'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action,
- La posologie (dose, rythme des prises),
- Les effets indésirables potentiels,
- Les risques d'interactions médicamenteuses ; notamment avec les médicaments disponibles sans ordonnance : aspirine, anti inflammatoires (augmentation du risque hémorragique), millepertuis et cimétidine (inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome 3A4 responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et par conséquent d'une majoration des risques de saignement),

- Les signes évocateurs d'un saignement (selles noires, sang dans les urines, vomissements sanglants, pâleur, fatigue, dyspnée, hématomes survenant spontanément au niveau de la peau ...) nécessitant une consultation médicale,
- La conduite à tenir en cas d'accident hémorragique,
- Les sports ou activités où le risque de se blesser ou de saigner est important (sports de combat, ski, travaux de jardinage ou bricolage, manipulation d'objets tranchants),
- La conduite à tenir en cas d'oubli de prise. Pour le dabigatran, en cas d'oubli, la dose peut être prise jusqu'à 6 heures avant le prochain comprimé. Pour le rivaroxaban, l'administration du comprimé oublié peut se faire dans la journée ; ce délai passé, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Dans tous les cas, il ne faut jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée. Il conviendra également de lui expliquer que tout oubli de prise affecte l'efficacité de son traitement.
- La nécessité de signaler systématiquement à tout professionnel de santé son traitement par anticoagulant,
- Le besoin de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence,
- La nécessité d'un suivi biologique de la fonction rénale (au moins une fois par an voire plus chez les sujets à risque).

Eventuellement, il est possible d'établir avec le patient un rythme de suivi et de l'orienter si besoin vers les documents d'informations existants [60].



Figure 30 : Visuel du carnet « Vous et votre nouveau traitement anti coagulant » [95]

Partie V : Cas cliniques

Partie commune avec Julien SELOSSE

1. Cas clinique concernant le dabigatran

Introduction

On s'intéresse à un patient de 55 ans, ancien aide-soignant, en arrêt de travail et vivant avec sa femme. Il a chuté de son siège le 21 novembre 2012 à 18h. Sa famille décrit une hémiparésie droite d'apparition brutale ainsi que des troubles du langage avec manque du mot et dysarthrie. Après prise en charge par le SAMU, il est admis aux urgences où un bilan clinique et biologique sont rapidement réalisés.

Examen d'entrée

Clinique :

Le premier examen effectué aux urgences est le NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) car les symptômes orientent vers une suspicion d'AVC. Il est coté à 11 avec une main creuse droite et une chute de 10 cm du membre inférieur droit. On retrouve également une HLH (hémianopsie latérale homonyme) droite, des troubles phasiques francs mais non mutique. Il obéit aux ordres simples et a quelques troubles sensitifs discrets du membre supérieur droit.

Le NIHSS est une échelle qui code la gravité de l'accident vasculaire cérébral (de 0 = pas de séquelles à 42 = score maximal).

Biologie :

A l'entrée, le TCA est à 42 secondes/32 secondes avec les facteurs VIII-IX-XI normaux, la kaliémie à 5,2 mmol/L, les VGM (100.9 fl, N : 82-92) et TCMH (33.3, N : 27-32) sont augmentés.

Examen complémentaire :

Suite aux symptômes, une demande d'IRM est faite. L'hypothèse d'infarctus sylvien gauche par occlusion M1 gauche est posée.

Antécédents médicaux :

Ce patient présente :

- un syndrome dépressif,

- un alcoolisme,
- un infarctus du myocarde.

Antécédents chirurgicaux :

Double pontage en 2010, appendicectomie, méniscectomie bilatérale, hernie inguinale droite.

Antécédents familiaux :

Embolie pulmonaire avec décès de sa sœur.

Facteurs de risque vasculaires :

- Hypertension artérielle traitée et équilibrée,
- Pas de diabète,
- Hypercholestérolémie,
- Tabagisme actif à 5/6 cigarettes par jour soit 50 paquets année.

Traitement habituel :

- Ramipril 10 mg : un comprimé le soir.
- Tahor® 40 mg : un comprimé le soir.
- Esoméprazole 20 mg : un comprimé le soir.
- Amiodarone 200 mg : un comprimé le matin.
- Ezetrol® : un comprimé le soir.
- Bisoprolol 5 mg : un comprimé le matin et un comprimé le soir.

Le 21/11/2012

A 20H05, le laboratoire d'hématologie informe le médecin du TCA à 42/32. Il y a donc hésitation à la thrombolyse car le TCA est supérieur à 40. Mais finalement, on décide de la réaliser à 20H15.

Ensemble d'arguments favorables à la thrombolyse :

- Anamnèse et notamment l'heure du début (argument majeur) : délai < 3h par rapport à l'heure où le patient a été vu la dernière fois sans déficit,
- Sévérité du déficit : score NIHSS > 6,

- Déficit neurologique focal d'apparition soudaine,
- Age >18 ans,
- IRM où on retrouve un infarctus sylvien gauche,
- La TA OK. Si PAS > 185 mm Hg ou PAD > 110 mm Hg, la thrombolyse est contre indiquée d'où l'administration du labétalol (Trandate®) ou nicardipine (Loxen®) pour diminuer la tension artérielle.

Protocole thrombolyse :

Injection par voie intraveineuse de l'Actilyse® (altéplase) qui est un thrombolytique dans le but de dissoudre le caillot de sang qui s'est formé au niveau cérébral. Son efficacité est d'autant plus importante que le caillot est récent. La posologie est de 0,9 mg/kg. Ici le patient reçoit 67 mg.

Conditions de surveillance :

- Contrôle de la TA toutes les 15 minutes pendant 3h puis toutes les 30 minutes pendant 3h puis toutes les heures pendant 18h.
- Surveillance en milieu spécialisé : Unité de Soins Intensifs.
- Pas d'antithrombotique pendant 24h.

A 21h00 : disparition de l'hémianopsie latérale homonyme droite ainsi qu'une récupération du membre inférieur droit mais encore un très léger déficit moteur du membre supérieur droit.

A 22h15 : deux heures après la thrombolyse, le score NIHSS est à 1 car la main droite est encore creuse.

Ce jour, prescription également par voie injectable de : vitamine B1 1g, B6 500mg et PP 500mg (posologies élevées car la consommation est d'alcool importante). D'autre part, un litre de poly ionique est aussi instauré afin d'hydrater le patient.

Des bilans biologiques supplémentaires sont demandés : TSH, T3, T4, bilan de carence et la suite du bilan d'entrée.

Le 22/11/2012

A 1h20 : son amie appelle pour confirmer son traitement à domicile et informer le médecin de garde qu'il prend du Pradaxa® 150 mg 1/j depuis les alentours du 10 novembre en remplacement

du Duoplavin ®. De plus, le patient présente une douleur au mollet droit mais le ballant reste conservé. Une simple surveillance est demandée.

Etat clinique :

Le NIHSS (H 24) est à 0. Ainsi, le patient a tout récupéré sur le plan clinique et neurologique. Il persiste seulement une lourdeur du membre inférieur droit sans déficit.

Pas de céphalées, pas de cervicalgies, pas de traumatisme aux cervicales, pas d'infection récente, pas de fièvre ni de frissons. Par ailleurs, il a toujours une douleur au mollet droit avec, cette fois-ci, une possible diminution du ballant du mollet difficile à diagnostiquer. C'est pourquoi le médecin demande la réalisation d'un bilan biologique contenant les D dimères et un gaz du sang ainsi qu'un écho-doppler veineux de ce membre.

Afin d'affiner l'hypothèse d'infarctus sylvien gauche d'origine cardioembolique sur fibrillation auriculaire, il demande une échographie trans-thoracique (ETT), un échodoppler des troncs supra-aortiques (EdTSA), une IRM de contrôle et une angiographie par résonance magnétique (ARM).

Examens radiologiques :

Sur l'IRM à H24 de la thrombolyse, on n'observe pas de transformation hémorragique ni de majoration de l'ischémie sylvienne superficielle et profonde gauche.

Bilans biologiques :

- Bilan d'anémie : folates sériques, folate érythrocytaire, vitamine B12 normal.
- Dosage des vitamines : B1 normal.
- Bilan lipidique : Cholestérol total, HDL-C, LDL-C, TG normal.
- Bilan sanguin : glucose, urée, créatinine, Na, K, Cl, protéines plasmatiques, albumines, Ca, P, bilirubine totale, acide urique, TGO, TGP, PAL normal.

Par contre les GGT 181U/L (N=10-50) ce qui est dû à la consommation excessive d'alcool,

CPK 1026U/L (N=2-195),

CRP 12mg/L (N<6) : léger syndrome inflammatoire,

- Immunoanalyse : troponine =10ng/L d'où risque d'infarctus du myocarde très peu probable.
- Bilan thyroïdien : THS = 1,60uUI/ml (N=0,4-3,6),

T 3 libre = 3,1pmole/L (N=3,8-5,8),

T 4 libre = 15,1pmole/L (N=8,6-16,6).

Traitement :

Réintroduction de son traitement habituel, à savoir : ramipril 10 mg 1/j, atorvastatine 40 mg 1/j, ésoméprazole 20 mg 1/j, bisoprolol 5 mg 2/j, ezétrol® 10 mg 1/j, amiodarone 200 mg 1/j.

➤ *A 24 heures de la thrombolyse :*

Prescription de Speciafoldine® 5 mg 2-1-0, tout en poursuivant les vitamines B1, B6, PP et 11 poly ionique /24h.

Il y a également mise en place du Kardegic® 300 mg par voie orale en une prise le soir pour une durée de deux jours.

L'acétylsalicylate de lysine est utilisé en prévention secondaire après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose transitoire ou constitué. Cet antiagrégant plaquettaire diminue également le risque d'embolie en cas de fibrillation auriculaire. Il bloque par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire et inhibe la synthèse du thromboxane A2.

Le 23/11/2012

➤ *48 heures après la thrombolyse :*

Etats clinique et biologique :

Suite aux signes cliniques et aux résultats biologiques, une injection sous-cutanée de Lovenox® 4000 UI anti-Xa/0,4 ml est administrée au patient en prévention d'une thrombose veineuse profonde. En effet, le patient présente des douleurs du mollet droit et une diminution du ballant de celui-ci. Les gaz du sang révèlent une alcalose avec un pH à 7,47, une PaO2 à 81, une PaCO2 à 35,8 et le dosage des D-dimères est supérieur à 500 ng/ml (1670 ng/ml). Ceci oriente le diagnostic vers une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit qu'il faudra confirmer par un échodoppler veineux du membre inférieur droit. Il est nécessaire de confirmer ce diagnostic car les D-dimères ne sont pas spécifiques des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires car les affections inflammatoires peuvent élever leur taux.

Traitement :

Le Lovenox®, l'énoxaparine sodique, est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'injection sous-cutanée de l'énoxaparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine.

Mais par la suite, l'échodoppler veineux du membre inférieur droit s'avère normal ce qui permet d'écartier la phlébite et de mettre fin au traitement prophylactique par le Lovenox® 0,4mg/ml.

Par ailleurs, le traitement vitaminique par voie injectable est arrêté. Un relais par voie orale est mis en place : Vitamines B1-B6® 3/j et Nicobion® 2/j (traitement de l'alcoolisme chronique).

Interactions médicamenteuses :

Notre patient ayant moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives à l'acide acétylsalicylique, agissant à divers niveaux de l'hémostase, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique car elle majore le risque de saignement.

Le temps de saignement est allongé d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Examens radiologiques :

ETT : en conclusion, on peut dire que le patient est en fibrillation auriculaire, ce qui peut être à l'origine d'un caillot (AVC ischémique).

ARM / EdTSA : on observe une plaque athéromateuse qui peut être la source de l'AVC. Cependant, il n'y a pas de sténose.

ETO (Echographie Trans Œsophagienne) : elle est normale.

Examens biologiques :

D'un point de vue biologique, le séro diagnostic syphilitique est négative. Les protéines sont normales ce qui permet de déduire qu'il n'y a pas de dénutrition. La NFS (Numération de Formule

Sanguine) est normale et le bilan de l'hémostase est également normal. Le TP et le fibrinogène sont normaux et le rapport TCA est à 1,25.

Le 24/11/2012

➤ 72 heures après la thrombolyse :

Etat clinique :

Le patient est stable.

Traitement :

Les traitements médicamenteux par Lovenox® et Kardegic® sont arrêtés et il y a un relais par un comprimé matin et un comprimé soir de Pradaxa® 150 mg au long court, avec une prise unique le soir pour cette première journée.

Pour effectuer ce changement de traitement, le Pradaxa a été administré à l'heure prévue d'administration de l'anticoagulant.

Le Pradaxa® est utilisé en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. Les facteurs de risque de notre patient sont un antécédent d'AVC et une hypertension artérielle.

La fonction rénale a dû être évaluée en calculant la clairance de la créatinine avant l'initiation du traitement par Pradaxa® afin de détecter une éventuelle insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) qui est une contre-indication à son utilisation. Notre patient ne présente pas de problèmes rénaux particuliers selon la formule de Cockcroft & Gault. ($Cl_{Cr} = 85$ ml/min)

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{Age}}{[Cr]} \times Poids \times k$$

- Cl_{Cr} : estimation de la clairance de la créatinine en ml/min ;
- $[Cr]$: créatinémie en $\mu\text{mol/l}$;
- \hat{Age} : âge en année ;
- Poids : masse corporelle en kg ;
- k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Le patient a comme traitement habituel un comprimé d'amiodarone 200 mg le matin qui est un inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine (P-gp) mais dans la prévention des AVC liés à la fibrillation auriculaire aucune adaptation de la dose de Pradaxa® n'est nécessaire avec cette association médicamenteuse (car ce NACO est un substrat du transporteur d'efflux P-gp).

Le 25/11/2012

Maintien du patient sous surveillance clinique afin de vérifier la tolérance du PRADAXA®.

Le 26/11/2012

Le patient est autorisé à sortir à midi.

Conclusion

Notre patient a présenté un infarctus sylvien gauche d'origine cardio embolique (ACFA) sur une inobservance thérapeutique du Pradaxa®.

Son traitement de sortie est le suivant :

- Ramipril 10 mg 1 le matin.
- Tahor® 40 mg 1 le soir.
- Inexium 20 mg 1 le soir.
- Bisoprolol 5 mg 1 le matin et 1 le soir.
- Ezetrol® 10 mg 1 le soir.
- Amiodarone 200 mg 1 le matin.
- Speciafoldine® 5 mg 2 le matin et 1 le midi.
- Vitamines B1-B6® 3/jour pendant 2 mois.
- Nicobion® 2/jour.
- Pradaxa® 150 mg 1 le matin et 1 le soir.

Le plan de prise est le suivant :

MEDICAMENTS	MATIN	MIDI	SOIR
Ramipril (Triatec®) 10 mg	1		
Bisoprolol (Cardensiel®) 5 mg	1		
Atorvastatine (Tahor®) 40 mg			1
Ezetimibe (Ezetrol®) 10 mg			1
Esomprazole (Inexium®) 20 mg			1
Amiodarone (Cordarone®) 200 mg			1
Acide folique (Speciafoldine®) 5 mg	2	1	
Vitamine B1 B6®	1	1	1
Vitamine PP (Nicobion 500®)	1		1
Dabigatran (Pradaxa®) 150 mg	1		1

Lors de la dispensation du traitement, il faut préciser au patient qu'il est préférable de suivre le plan de prise et de prendre son traitement à heure fixe afin qu'il soit le plus efficace.

De plus, nous devons insister sur l'importance de son observance pour le Pradaxa®. En effet, son hospitalisation est certainement due à l'oubli de ce traitement. En cas d'oubli, la prise peut être rattrapée au maximum six heures après l'heure habituelle. Au-delà de ce délai, il faut prendre la prise suivante à l'heure habituelle sans la doubler. Par ailleurs, l'automédication est à éviter (AINS).

Afin de prévenir les récurrences, il est important que le patient corrige certaines habitudes d'hygiène de vie. Il faut donc lui conseiller de faire de l'exercice physique chaque jour selon ses possibilités, perdre du poids si nécessaire, manger moins salé (5 à 6 g par jour), utiliser de préférence des épices ou des herbes aromatiques pour rehausser le goût, remplacer les graisses animales par des graisses végétales et adopter un régime riche en fruits et légumes (éviter charcuterie, plats cuisinés...).

Il faut qu'il arrête le tabac (mettre en place les patches de nicotine) et limiter sa consommation d'alcool.

Enfin, il faut informer le patient qu'il devra plusieurs fois dans l'année faire des bilans sanguins et évaluer sa tension artérielle lors de ces visites régulières chez le médecin. Lorsqu'il y a des hémorragies, il devra consulter son généraliste car il y a peut-être un surdosage en Pradaxa®. Pour finir, ce patient et son entourage doivent connaître les signes d'alerte de l'AVC à savoir : perte de

force ou engourdissement du visage ou du membre supérieur ou trouble de la parole, afin d'appeler le 15 le plus rapidement possible.

2. Cas clinique concernant le rivaroxaban

Introduction

Nous nous intéressons à une patiente de 82 ans, retraitée, qui vit à domicile avec son mari et qui est autonome pour la totalité des activités de la vie quotidienne. Elle présente comme antécédents : une arthrite microcristalline à type de chondrocalcinose et de goutte, une hypertension artérielle, une prothèse totale de genou droit, une intervention pour hernie hiatale avec œsophagite (juin 1997), un canal lombaire étroit et un glaucome.

Le 11/06/2003

Le 11 juin 2003 est découvert, fortuitement, une arythmie complète par fibrillation auriculaire. La patiente est donc placée sous AVK (Préviscan®) et bêta bloquant (Sotalex® 80 mg). Un relais de l'AVK par le Plavix® est effectué 5 semaines après l'instauration du traitement initial (la patiente présentant une contre-indication digestive à l'aspirine). En plus de ces deux médicaments, le traitement comporte de l'Aprovel® 75 mg. Un contrôle rythmique est réalisé 6 mois après et révèle que la patiente reste cliniquement en rythme sinusal. Pourtant, la tension artérielle est insuffisamment maîtrisée ce qui incite le cardiologue à substituer l'Aprovel® 75 mg par l'Aprovel® 150 mg. De plus, un traitement par le Préviscan® est mis en route en raison de sa fibrillation auriculaire.

Le 10/01/2011

Le 10 janvier 2011, la patiente est hospitalisée en neurochirurgie pour prise en charge d'une hydrocéphalie. Le scanner effectué retrouve une hydrocéphalie associée à une hémorragie méningée avec contamination ventriculaire d'allure post traumatique. Malgré la réalisation de plusieurs ponctions lombaires à visée déplétive, la symptomatologie réapparaît et une indication de dérivation ventriculo-péritonéale est retenue. L'intervention se déroule sans complication et la patiente

présente une franche amélioration de la symptomatologie et est autorisée à rentrer à son domicile avec son mari et des aides extérieures. Le traitement de sortie est le suivant : Sotalol 80 mg 2/j, Aprovel® 150 mg 1/j, Seroplex® 5 mg 1/j, Cacit D3® 1/j, Inexium® 40 mg 1/j, Imovane® 7,5 mg 1/j, Xalatan® 1 goutte dans chaque œil 2/j, Préviscan 20 mg $\frac{3}{4}$ - $\frac{1}{2}$. La reprise des AVK est autorisée en raison des antécédents de fibrillation auriculaire et de CPC post-embolique. Par ailleurs, les scanners de contrôle montrent une évolution clinico-radiologique favorable ; la patiente sera donc revue de façon systématique chaque année.

Le 27/04/2011

Le 27 avril 2011, le cardiologue décide de poursuivre le traitement à l'identique.

Le 13/12/2011

Le 13 décembre 2011, la patiente est revue pour son contrôle cardiovasculaire semestriel chez le cardiologue. La situation rythmique est bien maîtrisée sous bêta bloquants mais la patiente conserve des difficultés à équilibrer son INR.

Le 29/03/2012

A la demande de la patiente, le cardiologue la revoit le 29 mars 2012. Elle reste en arythmie complète bien bétabloquée mais a toujours un essoufflement ce qui la limite dans ses activités usuelles. La constatation de la persistance des œdèmes des membres inférieurs et une tension artérielle un peu labile à 157/97 est à l'origine de la mise en place d'un traitement par l'Aldactone® 25 mg en plus de son traitement habituel. En revanche, le dosage de l'Aprovel® passe de 150 à 75 mg par jour. Un régime sans sel strict est recommandé ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale et de l'ionogramme.

Le 28/08/2012

Le 28 août 2012, devant les difficultés persistantes à équilibrer l'INR en raison de son inobservance et étant donné que les anti-thrombine de nouvelle génération ont l'AMM dans la

fibrillation auriculaire, le cardiologue décide de remplacer le Préviscan® 20 mg par le Xarelto® 15 mg un le soir ce qui ne justifie pas de surveillance biologique particulière de l'hémostase. Le traitement anti hypertenseur reste inchangé, la tension artérielle étant excellente à 12/7.

Le 14/02/2013

Le 14 février 2013, la patiente est hospitalisée dans le service de néphrologie pour une insuffisance rénale aigue hémodynamique compliquant une déshydratation. Le traitement d'entrée était le suivant : Xarelto® 15 mg 1/j, sotalol 80 mg ½ 2/j, Aprovel® 75 mg 1/j, Seroplex® 5mg 1/j, Xalatan® 2/j, Actonel® 35 mg 1/semaine, Aldactone® 25 mg 1/j, zopiclone 7,5 mg 1/j.

Histoire de la maladie :

La patiente présente une altération de l'état général depuis environ 10 jours dans le cadre d'un épisode vraisemblablement viral. Il existe une réduction des apports hydriques sans nausée ni vomissement ou diarrhée associée. Un bilan réalisé en ville révèle une insuffisance rénale aigue avec une créatinémie à 35 mg/L associée à une hyperkaliémie modérée à 5,3 mEq/L. La patiente a donc consulté aux urgences et a été prise en charge par le service de néphrologie.

Etat clinique :

La tension artérielle est de 130/70, il n'existe pas de signe de sepsis (température à 36°C). Par contre, au niveau néphrologique, il est observé une déshydratation extracellulaire avec un pli cutané et une sécheresse des muqueuses. La bandelette urinaire est négative (pas de protéinurie, pas d'hématurie, pas de leucocyturie).

Sur le plan cardio-pulmonaire, il n'existe pas de signe fonctionnel ni de signe de décompensation cardiaque gauche ou droite. Les bruits du cœur étaient irréguliers sans souffle perceptible. Par ailleurs, l'examen clinique est sans particularité au niveau abdominal, neurologique et cutané-articulaire.

Examens radiologiques :

L'échographie réno-vésicale objective des reins de taille et de morphologie normale (9,7 cm à droite, 9 cm à gauche) avec une bonne différenciation cortico-médullaire. Il n'y a donc pas de signe en faveur d'une obstruction.

Il n'a pas été mis en évidence de foyer pleuro-parenchymateux lors de la radiographie de thorax.

Bilans biologiques :

La biologie retrouve une insuffisance rénale aigue avec une créatininémie à 31 mg/L, une urée à 2,12 g/L associée à une hyperkaliémie à 5,1 mEq/L. La natrémie est à 130 mEq/L. Les leucocytes à 7000/mm³ et la CRP (Protéine C Réactive) à 7 mg/L traduisent l'absence de syndrome inflammatoire. On note une hémococoncentration avec une hémoglobine à 15,3 g/dl et une protéinémie à 77 g/L.

La décroissance de la créatininémie a été lentement progressive après arrêt de l'Aprovel® et de l'Aldactone® ainsi qu'une réhydratation IV. A la sortie, le taux de créatinine dans le sang est de 18 mg/L.

La patiente a donc été hospitalisée pour une insuffisance rénale aigue hémodynamique dans un contexte de traitement par ARA 2 (Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2) et anti-aldostérone. L'évolution a été lentement favorable après réhydratation. Des bilans biologiques réguliers sont à effectuer afin de contrôler la décroissance de la créatininémie jusqu'à normalisation (créatininémie de base à 8 mg/L). Le traitement de sortie est le suivant : Xarelto® 10 mg 1/j, sotalol 80 mg ½ /j, Seroplex® 5 mg 1/j, zopiclone 7,5 mg 1/j, Xalatan® 2/j.

Après sa sortie d'hospitalisation le 22 février 2013, le médecin traitant décide de la placer sous furosémide 20 mg 1/j en remplacement de son traitement antihypertenseur précédent et en raison de la présence d'œdèmes au niveau des membres inférieurs.

Février-Mai 2013

Les contrôles biologiques suivants révèlent une créatininémie de 15,4 mg/L (clairance de la créatinine à 34,42 ml/min) le 28/02/2013 et de 15,7 mg/L (clairance de la créatinine à 33,66 ml/min) le 23/04/2013. Devant ces résultats, le médecin préfère arrêter le Xarelto® et reprendre le Préviscan® 20 mg à raison d'un demi comprimé par jour tout en vérifiant l'INR.

Le 28 mai 2013, la patiente est revue par son cardiologue dans le cadre de son suivi cardiovasculaire. La tension artérielle étant de 161/88, le Zanidip® 10 mg est prescrit. Par ailleurs, le tracé ECG atteste d'une tendance brady-arythmique lui stoppant le sotalol.

Juin-Aout 2013

Les bilans biologiques du 10/06/2013 et du 06/08/2013 montrent une légère amélioration de la fonction rénale : la créatininémie et la clairance de la créatinine se stabilisent respectivement autour de 12 mg/L et 45 ml/min.

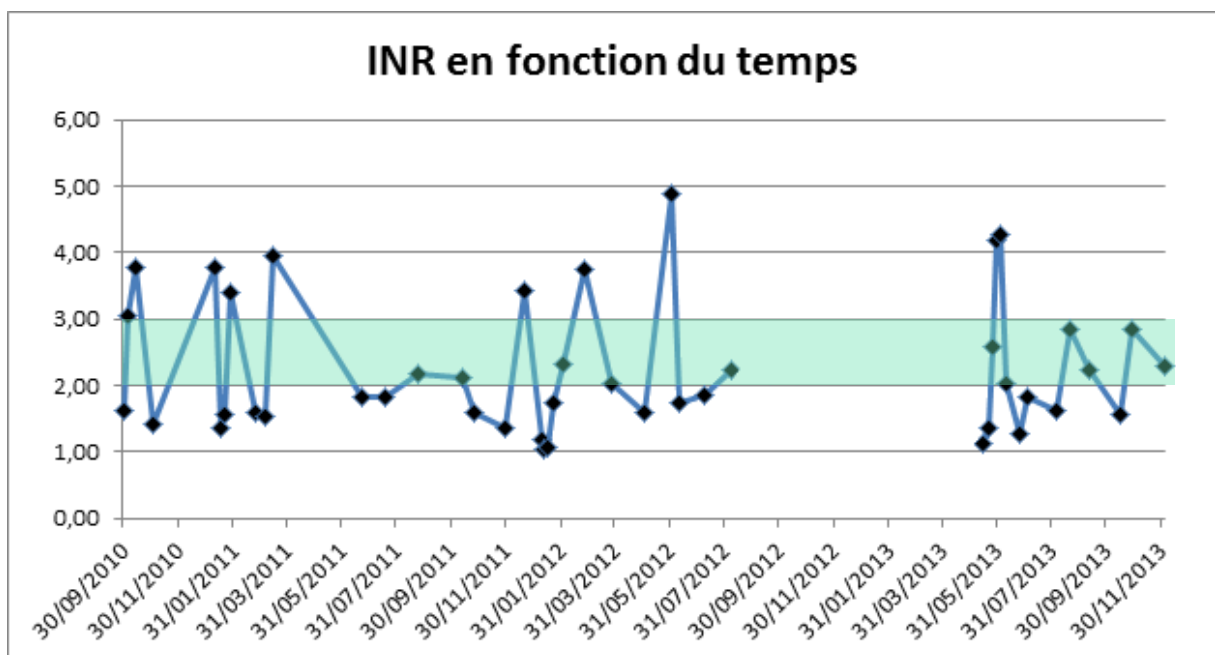
Octobre-Décembre 2013

La consultation du 25 octobre 2013 chez le cardiologue révèle que la patiente va bien. Le contrôle tensionnel est bien meilleur (149/89) et le tracé ECG confirme une bonne maîtrise de la FA permanente sans traitement bêta bloquant. Le traitement reste donc inchangé.

La prise de sang du 5 décembre 2013 montre que le taux de créatinine dans le sang est de 10,9 mg/L et la clairance est de 51,16 ml/min. Ceci traduit une amélioration progressive de la fonction rénale par rapport aux résultats biologiques précédents.

Le traitement actuel de la patiente est le suivant : Prévisan® 20 mg ½ J1 – ¼ J2, furosémide 20 mg 1/j, zolpidem 10 mg 1/j, Xalatan® 2/j, lercanidipine 10 mg 1/j, Uvedose® 1/mois.

Le graphique ci-dessous permet de se rendre compte de la difficulté à équilibrer le traitement AVK. L'absence de dosage de l'INR correspond à la période où la patiente est sous Xarelto®.



Conclusion

Les anticoagulants historiques, à savoir les héparines et les anti vitamines K, ont montré leur efficacité mais aussi quelques contraintes à prendre en considération (utilisation de la voie injectable et risque de thrombopénies pour les héparines, surveillance biologique des AVK nécessaire pour l'adaptation des posologies à chaque patient). Ces dernières ont poussé l'industrie pharmaceutique à rechercher de nouveaux anticoagulants qui répondraient aux caractéristiques de l'anticoagulant idéal. Les NACO, et en particulier le dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine) et le rivaroxaban (inhibiteur direct du facteur Xa), sont apparus en 2008 sur le marché afin de répondre au maximum à ces attentes. D'abord uniquement utilisés en orthopédie, ils ont ensuite obtenus une extension d'AMM dans le domaine de la cardiologie : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse, prévention des AVC et des embolies après fibrillation auriculaire. Actuellement, leurs indications restent encore restreintes par rapport à celles des AVK.

Ceux-ci apportent un intérêt thérapeutique incontestable par rapport à leurs prédécesseurs. En effet, ils présentent une pharmacocinétique prévisible et reproductible, une administration par voie orale, une rapidité d'action et une absence de surveillance biologique en routine. L'ensemble de ces éléments sont bénéfiques pour le patient en termes de qualité de vie. Néanmoins, l'absence d'antidote spécifique et l'élimination rénale (notamment pour le dabigatran) sont deux réels inconvénients.

De ce fait, le prescripteur devra prendre en compte les caractéristiques de chacun de ses patients afin de trouver l'anticoagulant le plus adapté, selon les critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

De plus, le pharmacien aura un rôle majeur à jouer dans l'éducation thérapeutique du patient en raison du caractère nouveau de ces molécules. Comme toujours, le conseil aux patients (indication, posologie, interactions, suivi, ...) permettra d'améliorer l'observance, la compliance au traitement et de réduire la survenue d'effets indésirables évitables. Enfin, à l'heure de la formation continue et des entretiens pharmaceutiques (mis en place uniquement pour les AVK pour le moment), il sera d'autant plus important et utile pour les équipes officinales de jouer pleinement leur rôle de conseil.

Bibliographie

- [1] : REVEL T, DOGHMI K. The Normal Haemostatic Process. EMC-Dentisterie, volume 1, Issue 1, February 2004, P 71-81.
- [2] : DUPONT A. Physiologie de l'hémostase. 2010. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.
- [3] : BEZEAUD A, GUILLIN MC. Physiologie et exploration de l'hémostase. 2010. P2 Hématologie. UFR de médecine Paris 7-Denis Diderot.
- [4] : La rigidité artérielle. <http://collettemathieu.blog.lemonde.fr/category/cours-sur-la-rigidite-arterielle>, consulté le 02/10/2013.
- [5] : ELALAMY I, SAMAMA MM. Physiologie de l'hémostase. Encycl Méd Chir (éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Angéiologie, 19-0100,2001, 6p.
- [6] : TROSSAERT M. Aspirine et thiénoxyridines dans la maladie cardiovasculaire ; La biologie peut-elle aider à optimiser le traitement ? Vol 12. N° Spécial, décembre 2006. http://www.jle.com/e-docs/00/04/2F/0E/vers_alt/VersionPDF.pdf, consulté le 04/10/2013.
- [7] Hello AC. L'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires. 2008.
- [8] : Société Française d'hématologie. Partie 2, Hémostase. Abrégés connaissances et pratique hématologie-transfusion. 3^{ème} ed. Elsevier/Masson ; 2011. P 183-193.
- [9] : Dr FIALON. Hémostase-coagulation. CHU de Bordeaux.
- [10] : I ELALAMY. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. 2010. 13-022-D-10.
- [11] : Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. 2010-2011. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/175.pdf, consulté le 10/11/2013.
- [12] : SCHIELE F. Anticoagulants : Principes et règles d'utilisation des héparines. Novembre 2001. <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>, consulté le 09/11/2013.

- [13] : ANSM. Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire. Octobre 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf, consulté le 09/11/2013.
- [14] : GARCIA C, GARCIA HEJL C, THEFENNE-ASTIER H, SERVONNET A, SAMSON T, FOISSAUD V. Fondaparinux : mise au point et perspectives. Pathologie biologique. 2008 ; 56 (2) : 97-103.
- [15] : SIGURET V, GOUIN-THIBAUT I. Surveillance des traitements anticoagulants : dérivés hépariniques et anti vitamine K. Biologie médicale. 2012 ; 7 (2).
- [16] : Guide pratique des médicaments. Dorosz 29^e édition 2010. 992-993.
- [17] : ANSM. Antivitamines K (AVK). Juillet 2008. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbe448.pdf, consulté le 13/11/2013.
- [18] : SCHIELE F. Anticoagulants : Principes et règles d'utilisation des anti-vitamines K (AVK). Octobre 2001. <http://www.besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php>, consulté le 12/11/2013.
- [19] : SIMONNET V, CAMBUS JP, LEGER P, BONEU B. Antivitamines K : utilisation pratique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 13-022-D-50. 2003.
- [20] : Le Moniteur des pharmacies, Formation. AVK et nouveaux anticoagulants oraux 1^{re} partie. Cahier 2 du n° 2966 du 19 janvier 2013.
- [21] : Collège des enseignants de chirurgie et de médecine vasculaire. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Juin 2012. http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135_mte.pdf, consulté le 14/10/2013.
- [22] : Ligue française contre la maladie veineuse thrombo-embolique. Qu'est ce que la maladie veineuse thrombo-embolique ? <http://www.live-mvte.org/spip.php?article41>, consulté le 08/11/2013.
- [23] : Référentiel du Collège National de Chirurgie et de Médecine Vasculaire. N°135 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. <http://www.med.univ->

montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/ECN/MT9/135A_TVP_et_EP_Diagnostic_angioweb.pdf, consulté le 14/10/2013.

[24] : ARMAND-PERROUX A, BARRELIER M-T. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation. 2008. 17 (8) : 736-744.

[25] : Fondation des maladies du cœur. La fibrillation auriculaire. 2011. http://www.fmcoeur.com/site/c.ntJXJ8MMIqE/b.5052191/k.764F/Maladies_du_coeur_La_fibrillation_auriculaire.htm, consulté le 05/11/2013.

[26] : FAUVEL JM. Fibrillation auriculaire. 2009. http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/item_236/poly/236_Fibrillation_auriculaire.pdf, consulté le 06/11/2013.

[27] : LEVY S, GUIZE L. Fibrillation auriculaire. http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/236.pdf, consulté le 06/11/2013.

[28] : WatchBP. Atrial fibrillation. 2012. <http://www.watchbp.com/patients/afib/>, consulté le 08/11/2013.

[29] : OMRANI S, BRUTEL A, FAURE R. Rapport bénéfice-risque de l'association anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé : revue de la littérature. 2013.

[30] : DEGOS V, GUIDOUX C. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux à la phase aiguë. Anesthésie-Réanimation.

[31] : HAS. Recommandations de bonne pratique. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf, consulté le 12/11/2013.

[32] : BREMBILLA-PERROT B. Fibrillation auriculaire. Cardiologie. 2011.

[33] : BRIAND F, BASSAND JP. Fibrillation atriale. Pole cœur-poumons. 2002. <http://www.besancon-cardio.org/cours/30-fibrillation-atriale.php#08>, consulté le 08/11/2013.

[34] : HAS. Fibrillation auriculaire. Juillet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf, consulté le 05/11/2013.

[35] : Monographie du Pradaxa®. Transformer l'anticoagulation. Boehringer Ingelheim.

- [36] : DI NISIO M, MIDDELDROP S, BULLER HR et al. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med, 2005 ; 353 (10) : 1028-40.
- [37] : MEDDAHI S, SANAMA MM. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. Journal des maladies vasculaires. 2011 ; 36 : 24-32.
- [38] : Mechanism of Action. Boehringer Ingelheim. <http://vte.pradaxa.com/what-is-pradaxa/mechanism-of-action.html>, consulté le 25/11/2013.
- [39] : SANAMA MM, CONARD J, FLAUJAC C, COMBE S, HORELLOU MH. Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. Journal des maladies vasculaires. 2011 ; 36 : S10-S15.
- [40] : KORTCHINSKY T, VIGUE B, SANAMA MM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013 ; 32 : 37-49.
- [41] : GRAEME J, EIKELBOOM J. Dabigatran etexilate : a new oral thrombin inhibitor. Journal of the American Heart Association. 2011; 123 : 1436-1450.
- [42] : EBNER T, WAGNER K, WIENEN W. Dabigatran acylglucuronide, the Major Human Metabolite of Dabigatran : in vitro formation, stability and pharmacological activity. 2010 ; 38 (9) : 1567-1575.
- [43] : HAS. Avis de la commission de la transparence sur le PRADAXA – séance du 16 juillet 2008. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa_-_ct-5528.pdf, consulté le 14/12/2013.
- [44] : HAS. Avis de la commission de la transparence sur le PRADAXA – séance du 29 février 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf, consulté le 25/11/2013.
- [45] : DELAVENNE X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. La Presse Médicale. 2013 ; 42 : 1206-1212.
- [46] : STERNOTTE A, DOUXFILS J, CHATELAIN B. Dabigatran dans la fibrillation auriculaire : études cliniques, intérêts et limites. Journal de Pharmacie de Belgique. 2012.
- [47] : Essai RE-LY : Evaluation randomisée du traitement anticoagulant à long terme. Boehringer Ingelheim.<http://www.boehringer->

ingelheim.fr/content/dam/internet/opu/fr_FR/documents/Pradaxa/Rely%20web.pdf, consulté le 23/12/2013.

[48] : STUART J, EZEKOWITZ D. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 ; 361 : 1139-1151.

[49] : SANAMA MM, CONARD J, HORELLOU MH, LE FLEM L, GUINET C, DEPASSE F. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 – dabigatran etexilate et rivaroxaban : progrès attendus – problèmes posés. 2010 ; 68 : 359-369.

[50] : BRIAN GAGE F. Can we rely on RE-LY ? *The New England Journal of Medicine.* 2009.

[51] : ROSENCHER N, BELLAMY L. Dabigatran (Pradaxa®) : efficacité et tolérance. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2009. S15-S22.

[52] : DUPONT C. Dabigatran pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. 2009. http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/dabigatran_Eval_somm_20090226.pdf, consulté le 30/12/2013.

[53] : ERIKSSON BI, DAHL E, ROSENCHER N. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 ; 370 : 949-56.

[54] : ERIKSSON BI, DAHL OE, ROSENCHER N, KHURT AA, VAN DIJK CN, FROSTIK SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007 ; 5 : 2178-2185.

[55] : VAILLANT F, SPINEWINE A, SNEYERS B. Dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse aigue : Etude RECOVER. *Pharmactuel.* 2010 ; 43 (3).

[56] : DEAN L. RECOVER II confirms dabigatran efficacy in VTE. *Medwirenews.* 2011. http://www.medwirenews.com/62/96550/Thrombosis/RECOVER_II_confirms_dabigatran_efficacy_in_VTE.html, consulté le 31/12/2013.

[57] : TERRY KW, YAN P, LAM YY. Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice ? A review of clinical data. *Pharmacology & Therapeutics.* 2011.

- [58] : SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, MISMETTI P, SCHELLONG S, ERIKSSON H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2009 ; 361 (24) : 2342-2352.
- [59] : ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : états des lieux et surveillance. Juillet 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf, consulté le 30/12/2013.
- [60] : AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf, consulté le 28/12/2013.
- [61] : SIGURET V, GOUIN-THIBAUT I, SIE P. Dabigatran etexilate et examens de biologie médicale. Mars 2013. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf, consulté le 15/12/2013.
- [62] : MILLAR M, LANE D. Blocking direct inhibitor bleeding. Blood. Thrombosis & hemostasis. Mai 2013 ; 121 : 3554.
- [63] : SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K et al. A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization. Blood. American Society of Hematology. Juillet 2013.
- [64] : PubChem Compound. Rivaroxaban-Compound. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9875401&loc=ec_rcs, consulté le 10/12/2013.
- [65] : Mentions légales du XARELTO 10 mg, Bayer HealthCare, http://81.93.3.45/www_espace-bsp_fr/produits/ml/xarelto_ml.pdf, consulté le 22/12/2013.
- [66] : Mentions légales du XARELTO 15 mg et 20 mg, BayerHealthCare, http://81.93.3.45/www_espace-bsp_fr/produits/ml/xarelto15_ml.pdf, consulté le 22/12/2013.
- [67] : HAS. Avis de la commission de la transparence sur le XARELTO 10 mg – séance du 21 janvier 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/xarelto_-_ct-6017.pdf, consulté le 22/12/2013.

- [68] : ROSENCHER N, ARNAOUT L, CHABBOUH T, BELLAMY L. Rivaroxaban (Xarelto) : efficacité et tolérance. Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 (3) : S22-27.
- [69] : ROSENCHER N. Les nouveaux anticoagulants. 2009. <http://www.jarp.fr/Doc/JARP09/5-Rosencher.pdf>, consulté le 04/01/2014.
- [70] : HAS. Avis de la commission de la transparence sur le Xarelto 15 mg et 20 mg dans la prévention des AVC et des ES – séance du 14 mars 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf, consulté le 22/12/2013.
- [71] : PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 883-9.
- [72] : HAS. Avis de la commission de la transparence sur le Xarelto 15 mg et 20 mg dans le traitement des TVP et en prévention des récurrences – séance du 14 mars 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_tvp_14032012_avis_ct11891.pdf, consulté le 22/12/2013.
- [73] : The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1287-1297.
- [74] : The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2010 ; 363 : 2499-2510.
- [75] : ROMUALDI E, DONADINI MP, AGENO W. Clinical Trial Report Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism : the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). Expert Rev Cardiovasc Therapy 2011 ; 9 (7) : 841-844.
- [76] : GOUIN-THIBAUT I, SIE P. Rivaroxaban et tests de biologie médicale V1. Octobre 2012. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf, consulté le 04/01/2014.
- [77] : HAS. Commission de la transparence, Eliquis 2,5 mg et 5 mg. Avis du 12 juin 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf, consulté le 18/01/2014.
- [78] : FOURCADE M. Apixaban (Eliquis®), nouvel anticoagulant oral. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux. 2012.

- [79] : Daiichi Sankyo. La gazette du laboratoire. Juin 2011. <http://www.gazettelabo.fr/breves/breves11.php?id=1641>, consulté le 19/01/2014.
- [80] : CHAN NC, HIRSH J, GINSBERG JS, EIKELBOOM JW. Betrixaban : pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future Cardiol.* 2014.
- [81] : GODIER A, SAMAMA CM. Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne ? *Journal des Maladies Vasculaires.* 2010 ; 35, 146-154.
- [82] : ANSM. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). Novembre 2013. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communiqué/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communiqué/(language)/fre-FR), consulté le 22/01/2014.
- [83] : ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. Novembre 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d419e7a7701d85130dcc03f6e4895c9.pdf, consulté le 22/01/2014.
- [84] : DAVIDSON T, HUSBERG M, JANZON M, OLDGREN J, LEVIN LÅ. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European Heart Journal* 2013 ; 34 (3) : 177-83.
- [85] : S. LEE, M.W. ANGLADE, D PHAM et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 110 (6) (2012), pp. 845–851.
- [86] : LIMONE BL, BAKER WL, KLUGER J, COLEMAN CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PLoS One* 2013 ; 8 (4).
- [87] : Consensus cardio n°86. XXIIIes JESFC. Nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale : évaluer la fonction rénale. 2013. http://www.consensus-online.fr/IMG/article_PDF/article_a1966.pdf, consulté le 28/01/2014.
- [88] : ANSM. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Communiqué de presse. Novembre 2013. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/(offset)/0), consulté le 18/01/2014.

[89] : MARLU R, HODAJ E. Effect of non specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban : a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost. Oct 2012 ; 108 (2) : 217-224.

[90] : FERRARI E. Les nouveaux anticoagulants oraux. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, Pratique. Juin 2013.

[91] : HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire : quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K. Juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum?xtmc=&xtr=1, consulté le 20/01/2014.

[92] : ANSM. Plan d'action de l'ansm sur les nouveaux anticoagulant oraux en 2013-2014. Octobre 2013. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/(offset)/0), consulté le 17/01/2014.

[93] : ANSM. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Communiqué de presse. Novembre 2013. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux/Actualite/(offset)/0), consulté le 18/01/2014.

[94] : Le Moniteur des pharmacies, Cahier I – Hebdomadaire. Tour de France des pharmacies en difficulté. N°3017 du 1^{er} février 2014.

[95] : Conseil et comité scientifiques de la LIgue française contre la maladie VEineuse thrombo embolique (LIVE) et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA) : « Vous et votre nouveau traitement anticoagulant ». http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf, consulté le 25/01/2014.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom(s) et prénom(s) : SENAME Anaïs

Titre de la thèse : Des anti vitamines K aux nouveaux anti coagulants oraux : le dabigatran et le rivaroxaban appliqués à deux cas cliniques.

Mots-clés : *anticoagulant, dabigatran, rivaroxaban, NACO, AVK.*

Résumé :

Depuis plus d'un demi-siècle, les seuls anticoagulants disponibles par voie orale sont les anti-vitamines K (AVK) et ils constituent donc la référence des médicaments utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses. Cependant, leur iatrogénie fréquente et sévère ainsi que leur maniement délicat ont poussé les laboratoires pharmaceutiques à développer de nouvelles molécules : les nouveaux anti-coagulants oraux (NACO) et notamment le dabigatran et le rivaroxaban. La vente de ces deux médicaments progresse petit à petit depuis leur autorisation de mise sur le marché en 2008. Une analyse pharmacologique et pharmacocinétique permettra de mieux comprendre la place qu'ils occupent dans le monde de l'hématologie et de la cardiologie. Ces deux molécules présentent un certain nombre d'avantages comme une administration par voie orale, une rapidité d'action, une pharmacocinétique linéaire et prévisible et l'absence de suivi biologique. Néanmoins, deux éléments majeurs posent problèmes : l'absence de test biologique permettant une surveillance de l'activité anticoagulante et l'absence d'antidote spécifique ce qui impose une utilisation très minutieuse de ces NACO.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie de LILLE.

Assesseur(s) : THUILLIER-HOUSSIN Pascale, Professeur d'Hématologie, Maître de Conférences – Faculté de Pharmacie de LILLE.

Membre(s) extérieur(s) : DELAHAYE Marie-Christine, Docteur en Pharmacie – WAVRIN.
ELOY Caroline, Docteur en Pharmacie.