

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

**Soutenue publiquement le 3 septembre 2014
Par M. Milhamont Christian**

**NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX
ET RISQUE HEMORRAGIQUE :
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Membres du jury :

Président :

M. Thierry Dine

Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Haubourdin

Assesseur :

M. Bertrand Décaudin

Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille 2
Praticien Hospitalier, Pharmacie du CHRU de Lille

Membre extérieur :

M. Benjamin Richet

Docteur en pharmacie
Pharmacien titulaire d'officine à Beuvry



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

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

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

Liste des 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

Aux membres du jury :

A Mr Dine, vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Recevez ce travail en témoignage de mon profond respect.

A Mr Décaudin, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Vos conseils m'ont été très précieux. Je vous remercie également pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez accordé lors de la préparation de cette thèse.

A Benjamin Richet, tu as accepté de juger ma thèse et je t'en remercie. Je te remercie également de la confiance que tu me témoignes depuis le premier jour où je vêtis ma blouse au sein de ton officine. Tu m'as permis de développer mes compétences professionnelles et as fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A ma famille :

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de vous être sacrifié pour me permettre de faire ces six années d'études. Vous avez su me soutenir dans les moments difficiles et me conseiller lors de décisions importantes à prendre.

Je n'oublierai jamais toutes ces merveilleuses années passées aux côtés de notre très belle famille.

J'espère aujourd'hui vous apporter autant de fierté pour moi que j'en éprouve pour vous. Merci pour tout. Je vous aime.

A Elodie, tellement de choses à te dire grande sœur. Je te remercie pour le temps que tu as pu m'accorder durant toutes ces années et surtout pendant mes deux premières années de fac. Je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui sans toi.

Je suis très fier de ton parcours et te félicite de ton courage.

J'espère maintenant pouvoir passer plus de temps avec toi et avec mon petit neveu Augustin.

A Kévin, Mélody, Delphine, Léa et Lisa, certains ont déjà pris leur envol, d'autres ont encore quelques belles années à passer proches de nos parents.

Merci d'avoir animé mes week-ends de révisions. Je suis content d'avoir grandi à vos côtés. Je vous embrasse.

A tous les autres membres de ma famille, grands-parents, marraine, oncles et tantes, cousins et cousines.

A mon parrain, Christian tu me manques énormément. J'aurais aimé passer plus de temps avec toi et te voir fier de moi aujourd'hui.

A Annie, merci pour ta joie de vivre.

A ma belle-famille, merci à vous Guy et Catherine. C'est grâce à vous si aujourd'hui je mène une vie heureuse auprès de votre fille. Un gros bisou à toi aussi Antho et à toute ta petite famille.

A mes amis :

A Lolotte et Louis alias Jean-Pierre, je suis très heureux de vous compter parmi mes meilleurs amis. La vie étudiante se termine pour nous mais une autre débute avec je l'espère toujours autant de fous rires et de délires plus fous les uns que les autres. Gros bisous à vous deux.

A Christophe, mon binôme depuis maintenant 7 ans et pas uniquement pour les TP...

Merci pour cette complicité et j'espère que notre vie professionnelle ne nous éloignera pas.

A Thibault, comment oublier nos parties de poker et soirées football ? Merci pour tous ces bons moments Dr Hot.

A Tof, tu es la première personne que j'ai rencontrée en 2^{ème} année. On a toujours pu compter l'un sur l'autre. Merci pour cette belle amitié. Et à quand notre prochaine après-midi Playstation ou virée auprès des concessions automobiles ???

A toutes les autres personnes rencontrées pendant mon cursus universitaire.

A mes collègues :

A Christophe Mahieu alias Pépère et à toute son équipe, et notamment à vous trois la blonde, la brune et grand bazar. Quel bonheur de travailler avec une si bonne ambiance au sein de cette officine. Je suis très heureux de faire partie de cette équipe de fous.

Une pensée également pour toi Raphaël alias la couenne, tu nous manque mais je suis content pour toi que tu aies pu prendre ton envol.

A Loulou :

Que serais-je sans toi ? Cela fera bientôt six ans que tu me combles de bonheur ma puce (mis à part tes nuits blanches à cause des exams). Celles-ci sont passées tellement vites. Mais bien plus encore nous attendent. J'ai des projets plein la tête qui n'attendent que nous. "Quoi, qu'est-ce que tu dis Gaufrette ?" Ah oui, j'oubliai, notre petite lapine veut un grand frère et je sais que tu l'attends de pied ferme. Nous agrandirons bientôt notre petite famille avec le gros toutou que tu désires tant. En attendant, je suis là pour t'aider avec grand plaisir dans la rédaction de ta thèse. J'ai hâte de poursuivre notre chemin. Je t'aime.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	1
INTRODUCTION.....	4
PARTIE I : PHARMACOLOGIE ET RISQUE HEMORRAGIQUE ASSOCIE	6
I. LES NACO	6
A. ANTI IIa.....	9
1. Mécanisme d'action	9
2. Utilisations	10
a. Indications	11
b. Posologie.....	12
3. Dose oubliée.....	13
4. Mode d'administration.....	14
B. ANTI Xa	14
1. Mécanisme d'action	14
2. Rivaroxaban	15
a. Pharmacocinétique.....	15
b. Utilisations	16
c. Mode d'administration	18
d. Dose oubliée	18
3. Apixaban.....	18
a. Pharmacocinétique.....	18
b. Utilisations	19
c. Dose oubliée	20
4. Autres anti-Xa.....	20
C. Effets indésirables.....	21
D. Contre-indications	21
1. Dabigatran	22

2.	Rivaroxaban	23
3.	Apixaban.....	23
E.	Interactions médicamenteuses	24
1.	Avec les autres médicaments à effet anticoagulant :.....	25
2.	Avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) :	25
3.	Avec les inducteurs de la P-gp :	26
4.	Avec les inhibiteurs des cytochromes hépatiques	27
5.	Avec les inducteurs des cytochromes hépatiques	27
F.	Grossesse et allaitement	27
G.	Relais NACO-AVK	28
1.	Relais d'un AVK par un inhibiteur direct	28
2.	Relais d'un inhibiteur direct par un AVK	28
3.	Relais d'un anticoagulant parentéral par un inhibiteur direct	29
4.	Relais d'un inhibiteur direct par un anticoagulant parentéral	29
H.	Comparaison AVK/NACO	30
I.	Comparaison des NACO dans la FANV	30
II.	PRISE EN CHARGE DU RISQUE HEMORRAGIQUE.....	32
A.	Le risque hémorragique	32
1.	Evaluation du risque de saignement d'un patient	32
2.	Evaluation du risque thromboembolique.....	33
a.	Scores CHADS2 ou CHA2DS2-VASc	33
b.	Recommandations nationales, européennes et nord-américaines.	34
c.	Perception du risque thromboembolique par les médecins	34
3.	Comité technique de pharmacovigilance (12/11/2013).....	35
a.	Dabigatran.....	35
b.	Rivaroxaban	36
4.	Quel type d'hémorragies ?.....	37

B.	Identification des patients à risque	38
1.	Patients insuffisants hépatiques	38
2.	Patients insuffisants rénaux.....	38
3.	Patients âgés.....	40
4.	Patients de faible poids.....	43
5.	Interactions médicamenteuses	43
6.	Environnement	45
7.	Polymorphisme génétique	45
C.	Prévention du risque	46
1.	Avant de prescrire	46
a.	Précautions	46
b.	Prescrire une innovation thérapeutique.....	48
c.	Perception du risque thromboembolique par les patients :.....	48
d.	Décider avec le patient.....	49
2.	A l'officine	50
3.	Conseils associés.....	51
4.	Adhésion au traitement.....	52
5.	Suivi du patient	54
6.	Suivi biologique	54
a.	Surveillance biologique	56
b.	Situations cliniques particulières pouvant nécessiter une étude de la coagulation.....	56
c.	Retentissement des NACO sur les tests de coagulation	57
d.	Quels tests	57
e.	Quand prélever le sang des patients ?.....	61
7.	Plan de gestion des risques.....	62
a.	Dabigatran.....	62

b.	Rivaroxaban	63
c.	Apixaban	64
8.	Plan d'action NACO de l'ANSM.....	65
9.	Pharmacovigilance	66
10.	Carnet de suivi	68
D.	Prise en charge de l'hémorragie	68
1.	Généralités	68
2.	Chirurgie programmée.....	70
a.	Situations à faible risque hémorragique :	71
b.	Situations à risque hémorragique modéré ou majeur	72
3.	Chirurgie urgente	74
a.	Pradaxa	75
b.	Xarelto	77
4.	Hémorragie sous Rivaroxaban	78
5.	Hémorragie sous Dabigatran	79
6.	Hémorragie sous Apixaban	81
7.	Avenir	82
	PARTIE II : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	82
I.	ORGANISMES D'AIDE A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE.....	83
A.	A l'étranger.....	84
1.	En Australie	84
2.	Autres pays.....	85
B.	En France	85
1.	Description.....	85
2.	Fonctionnement d'une CAC.....	86
a.	L'entretien individuel.....	87
b.	La séance éducative de groupe	88

3. Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)	88
4. Programme "PHARM-ACO"	90
5. Efficacité des CAC.....	91
6. Etat des lieux	92
II. L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE	93
A. Mise en place et buts de l'entretien.....	94
B. Recueil des informations complémentaires	94
1. Informations générales	94
2. Identification des besoins	95
C. Evaluation des acquis du patient	95
D. Adhésion au traitement.....	97
1. Score de Girerd	97
2. Tolérance du traitement.....	98
3. Patient polymédiqué	99
4. Défaut d'autonomie.....	100
E. Iatrogénie.....	101
1. Automédication.....	102
2. Informations des professionnels de santé	103
F. Conduite à tenir en cas d'hémorragies	104
G. Informations	106
1. Informer	106
2. Expliquer.....	107
3. Conseiller.....	107
4. Programmer.....	107
5. Orienter.....	108
CONCLUSION	108

BIBLIOGRAPHIE..... 110

ANNEXES 115

LISTE DES ABREVIATIONS

AVK : Antivitamine K
IDT : Inhibiteur Direct de la Thrombine
IDXa : Inhibiteur Direct du facteur Xa
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
INR : International Normalized Ratio
FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
FDA : Food and Drug Administration
MTEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse
PTG : Prothèse Totale de Genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
FA : Fibrillation Auriculaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AIC : Accident Ischémique Cérébral
ES : Embolie Systémique
AIT : Accident Ischémique Transitoire
NYHA : classification de New York Heart Association
ETEVEV : Evènement Thrombo Embolique Veineux
ClCr : Clairance de la Créatinine
TP : Taux de Prothrombine
TCA : Temps de Céphaline Activée
IDM : Infarctus Du Myocarde
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
EP : Embolie Pulmonaire
AAS : Acide Acétyl Salicylique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
HNF : Héparine Non Fractionnée

CYP : Cytochrome P450
P-gp : Glycoprotéine P
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
Cmax : Concentration Maximale
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
IR : Insuffisance Rénale
IM : Interaction Médicamenteuse
EI : Effet Indésirable
CI : Contre-Indication
ClCr : Clairance de la Créatinine selon Cockroft & Gault
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CES 1 : CarboxyEstérase
TQ : Temps de Quick
AT : Anti-Thrombine
ECT : Temps d'Ecarine
TT: Temps de Thrombine
HPLC: Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
PGR : Plan de Gestion des Risques
PSUR : Rapports Périodiques actualisés de pharmacovigilance
SNIRAM : Système National d'informations Inter Régions d'Assurance Maladie
CNATMS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
HAS : Haute Autorité de Santé
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
ESA : Société Européenne d'Anesthésie
Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax
CCP : Concentré de Complexes Prothrombiniques
CAC : Clinique des AntiCoagulants
HMR : Home Medicines Review
CSCTA : Centre de Suivi et de Conseils des Traitements Anticoagulants
FAQS : Fonds d'Aide à la Qualité des Soins

JO : Journal Officiel

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

DP : Dossier Pharmaceutique

PDA : Préparation des Doses à Administrer

INTRODUCTION

Les antivitamine K (AVK) sont la première cause d'hospitalisation iatrogène en France. Ils représentent entre 12 et 13% des hospitalisations pour effet indésirable soit environ 17 000, et 5000 accidents hémorragiques d'évolution fatale par an. [1]

Depuis longtemps ils sont la référence par voie orale dans le traitement anticoagulant au long cours. Les études cliniques ont confirmé leur efficacité dans le traitement de la maladie thromboembolique et des cardiopathies emboligènes (fibrillation atriale, valvulopathie et certaines cardiomyopathies).

Mais tous les AVK (warfarine, fluindione ou acénocoumarol) ont les mêmes inconvénients : un décalage entre l'administration et l'effet, une marge thérapeutique étroite, le besoin d'une surveillance biologique régulière et d'une adaptation des doses selon les résultats, de nombreuses interactions avec des médicaments et des aliments.

Ces inconvénients des AVK sont souvent problématiques chez les personnes âgées, pouvant conduire à une non-indication de ce traitement et à une perte de chance thérapeutique.

Depuis des années, chercheurs et industrie pharmaceutique étudient très activement des alternatives aux AVK. Finalement, des candidats sérieux sont apparus. Il s'agit de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT), dont la dénomination commune se termine par « -gatran »
- Les inhibiteurs directs du facteur X activé (IDXa), avec une dénomination commune terminée par « -xaban »

Ces deux classes sont des molécules administrables par voie orale, avec un mécanisme d'action direct et rapide sur la coagulation, et une pharmacologie plus prédictible permettant leur administration à des doses fixes, sans besoin de contrôle de la coagulation.

Ces nouveaux anticoagulants oraux (NACO) peuvent-ils remplacer les AVK ?
Peuvent-ils être utilisés avec sécurité chez les sujets âgés, ou faut-il prendre des précautions particulières ? Faut-il abandonner les AVK ?

Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) et Eliquis® (apixaban)) sont arrivés sur le marché depuis 5 ans. Leurs indications ne cessent de s'étendre au fil du temps.

Ils sont tout d'abord intervenus dans la prévention du risque de maladie thromboembolique veineuse dans les suites d'une chirurgie orthopédique puis leurs indications ont été élargies en 2012 à la prévention d'accidents thromboemboliques, notamment aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire.

Leur service médical rendu est important, les pathologies qu'ils préviennent mettant souvent en jeu le pronostic vital.

Si les traitements anticoagulants oraux par AVK restent largement majoritaires (plus d'1 million de patients traités contre 265 000 pour les NACO), on constate actuellement un large recours à ces nouveaux médicaments en initiation de traitement. Ainsi, en moins d'un an, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'est vu prescrire un traitement par NACO. [2]

Selon les dernières données de ventes, 30 % des anticoagulants utilisés en 2013 sont des NACO. [3]

Ces nouveaux anticoagulants, différents par leur nature et par leur mécanisme d'action, présentent des caractéristiques communes : il n'existe pas pour l'instant de moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation que ces médicaments produisent et l'adhésion des patients au traitement est essentielle.

Ces spécialités font donc l'objet d'une préoccupation constante des autorités sanitaires du fait de leur nature, mais aussi des changements de pratiques massifs et du type de surveillance qu'ils impliquent.

PARTIE I : PHARMACOLOGIE ET RISQUE

HEMORRAGIQUE ASSOCIE

I. LES NACO

Les anticoagulants disponibles sont les suivants :

- Les anticoagulants oraux :
 - AVK : acénocoumarol, warfarine, fluindione
 - NACO : anti-thrombine : dabigatran etexilate (Pradaxa®)
anti-Xa: rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®)
- Les anticoagulants injectables:
 - Héparine (anti IIa et anti Xa)
 - Héparines de bas poids moléculaire
 - Inhibiteur du facteur Xa : Fondaparinux (Arixtra®)
 - Inhibiteur direct de la thrombine : Bivalirudine (Angiox®), Argatroban (Arganova®)

Tous les anticoagulants oraux ont une action plus ou moins directe sur divers facteurs de la coagulation : II, VII, IX, X, protéine C ou S... Ils perturbent fortement la cascade de coagulation en la privant de différents facteurs importants, limitant la formation du caillot de fibrine.

Les AVK agissent bien plus en amont que les NACO, donc sur l'ensemble de la cascade de coagulation. Leur pleine efficacité nécessite plusieurs jours. **[4]**

Actuellement, les NACO ne couvrent que partiellement les indications des « anticoagulants classiques » mais les études en cours devraient permettre de couvrir toutes les indications habituelles des anticoagulants.

Ce sont des molécules relativement récentes dont les risques sont similaires à ceux des AVK :

- Risque d'hémorragies en cas de posologie trop élevée

- Risque de thrombose en cas de concentrations trop faibles

Ils présentent certains avantages par rapport aux AVK :

- Une moindre variabilité interindividuelle d'effet, qui permet d'avoir une posologie fixe pour une pathologie donnée permettant d'éviter le recours à un suivi biologique spécifique
- Une très faible voire absence d'interaction avec l'alimentation

Ils semblent donc moins contraignants à prendre pour les patients.

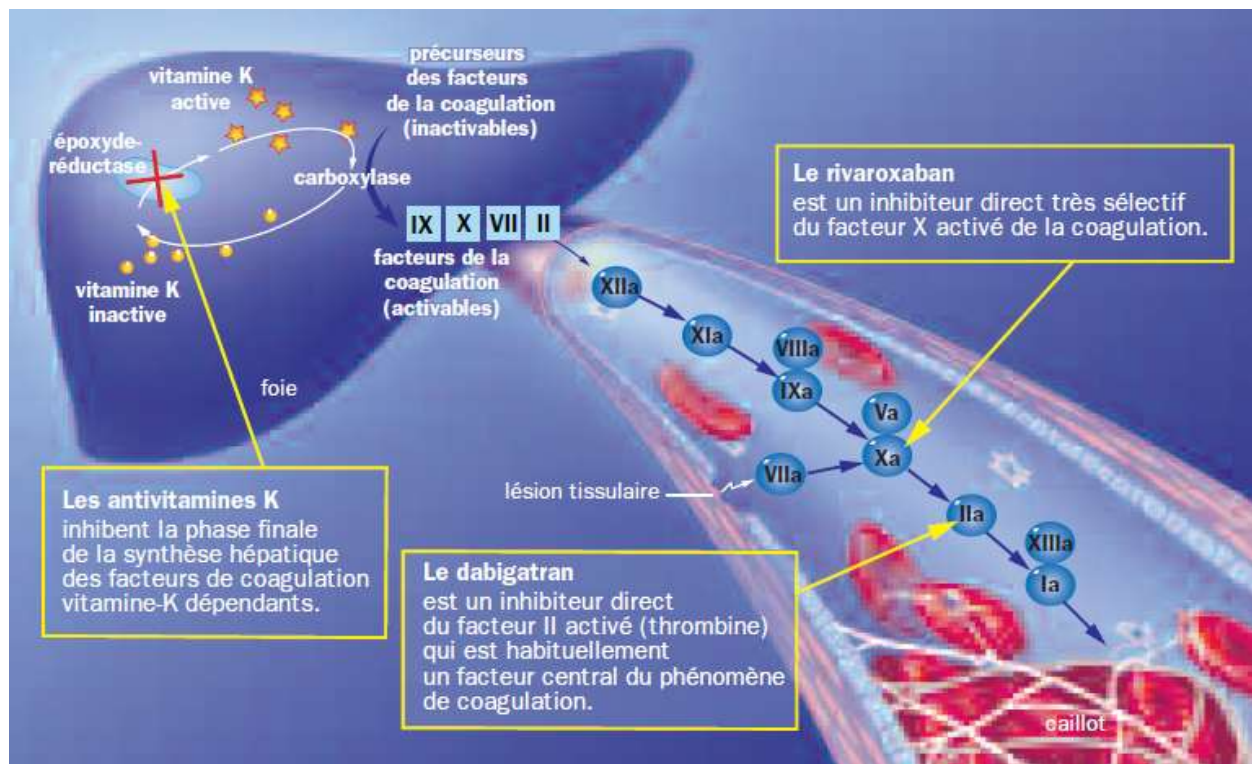
Mais attention, ils présentent tout de même certains désavantages :

- Prudence chez la personne âgée, le patient à fonction rénale altérée ou de petit poids (<40kg)
- Pas d'antidote connu en cas de surdosage
- Moins de recul d'utilisation et méconnaissance des effets indésirables à long terme,
- Un panel d'indications restreint,
- Un coût journalier de traitement environ 30 fois plus élevé que celui d'un AVK,
- Une difficulté à évaluer le niveau de coagulation

Les NACO sont des molécules qui vont agir de façon sélective et directe sur un seul et unique facteur de la coagulation contrairement aux AVK qui inhibent indifféremment 4 facteurs de façon indirecte.

Voici un schéma récapitulatif du mécanisme d'action des anticoagulants oraux:

Figure 1 : mécanisme d'action des NACO



[4]

Les produits et indications des NACO sont regroupés en annexe 1, leurs posologies en annexe 2 et leurs caractéristiques pharmacologiques en annexe 3. [5, 6, 7, 8, 9]

Environ un million de patients sont traités par AVK en France chaque année, soit près de 1 % de la population. Les AVK font l'objet d'une surveillance particulière du fait des déséquilibres de l'INR et d'une iatrogénie hémorragique importante. Les accidents hémorragiques des AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux soit environ 17 000 hospitalisations/an. Les nouveaux anticoagulants oraux ont été développés dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) dans le but de pallier à ces limitations. [10]

Voyons maintenant chacune de ces molécules de façon individuelle.

A. ANTI IIa

Le Pradaxa® est le seul représentant de cette famille actuellement sur le marché. Il s'agit de la molécule de dabigatran sous forme de pro-drogue, c'est-à-dire le dabigatran étexilate.



1. Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate n'exerce aucune activité pharmacologique. Suite à son administration par voie orale, cette pro-drogue est rapidement absorbée puis converti dans le plasma et le foie en dabigatran grâce à une hydrolyse catalysée par une estérase.

On obtient ainsi un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine (facteur II activé ou IIa).

Cette dernière permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation. Par son inhibition, on empêche ainsi la formation de caillot.

Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

La thrombine active les plaquettes et de nombreux facteurs de la coagulation (facteurs V, VIII, XI, protéine C et thrombin activatable fibrinolysis inhibitor ou TAFI).

Ces activateurs peuvent être inhibés en partie par le dabigatran.

L'activité maximale apparaît 2 heures environ après la prise médicamenteuse. Sa demi-vie varie de 6 à 10 heures en tout début du traitement, s'élevant en peu de jours à 14-17 heures. Son élimination est essentiellement rénale pour 80%. [7, 9]

2. Utilisations

La tolérance des NACO a été évaluée lors des études cliniques dans plusieurs indications.

Les premières études approuvées par l'EMA et la FDA ont été menées avec le dabigatran en prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique programmée (prothèses de genou PTG et de hanche PTH), dans des études à court terme (10 à 35 jours respectivement dans les études RE-MODELE, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE).

Toutes les études cliniques réalisées ont montré que, quelle que soit la dose utilisée, le dabigatran n'était pas moins efficace que l'énoxaparine (principal comparateur). **[6]**

L'étude RECOVER (2564 patients), a montré une efficacité du dabigatran comparable aux AVK dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse, après un traitement initial par HBPM. **[8, 11]**

L'étude princeps des NACO en prévention des complications (embolies et AVC) de la FA a également été menée avec le dabigatran («étude RE-LY »), chez 18 000 patients en FA avec plus d'un facteur de risque cardio-embolique, qui n'avaient pas de contre-indication aux anticoagulants.

Trois groupes ont été comparés : warfarine avec un INR ajusté entre 2 et 3 (6 000 patients), dabigatran 110 mg x 2/j (6 000 patients) et dabigatran 150 mg x 2/j (6 000 patients).

Les résultats ont montré que le dabigatran, à la dose de 150 mg x 2/j, réduisait de manière significative l'incidence des AVC dans la FA par rapport à la warfarine, sans augmentation du risque hémorragique. Le dabigatran à la dose de 110 mg x 2/j a un effet similaire à celui des AVK avec une diminution significative de l'incidence des saignements majeurs. En revanche, une légère augmentation du nombre d'infarctus du myocarde a été observée. **[6,12]**

Néanmoins, le dabigatran a obtenu une AMM européenne pour la prévention des embolies systémiques et des AVC chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire. **[8]**

Pour mémoire, la fibrillation atriale est la cardiopathie rythmique la plus fréquente et touche environ 1 % de la population aux États-Unis. Elle est caractérisée par un défaut de coordination électromécanique pouvant aboutir à la formation de thrombus atrial responsable d'embols cérébraux et systémiques, qu'elle soit paroxystique ou permanente. À ce titre, elle est retrouvée chez environ 15 % des patients ayant eu un accident ischémique cérébral (AIC) et multiplie ce risque par cinq. Les AIC secondaires à une fibrillation atriale sont plus sévères que ceux d'origine athéromateuse ou lacunaire. **[10]**

a. Indications

Le dabigatran existe en 3 différents dosages : gélules à 75, 110 ou 150mg.

i. Gélules à 75 et 110mg

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. **[13]**

ii. Gélules à 110 et 150mg

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle. **[13]**

b. Posologie

i. Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) (gélules à 75 mg et à 110 mg) :

- Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules à 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

- Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules à 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise :

- patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 ml/min)
- patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine
- patients âgés de 75 ans ou plus

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

Pour tous les patients : avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min). Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **[13]**

- ii. Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) (gélules à 110 mg et à 150 mg) :

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

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

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

Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de Pradaxa de 300 mg ou de 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

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

[13]

3. Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **[13]**

4. Mode d'administration

Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Toutefois, la prise au moment du repas améliore la tolérance digestive. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac.

Les patients ne doivent pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. [13]

B. ANTI Xa

On retrouve dans cette classe deux molécules : le rivaroxaban et l'apixaban.



1. Mécanisme d'action

Le rivaroxaban et l'apixaban inhibent le facteur Xa, précurseur de la thrombine et activateur important de la génération de la thrombine. En inhibant ce facteur, ils préviennent la formation de thrombine et le développement du thrombus.

Leur action est directe et réversible, et ne nécessite pas la présence de l'antithrombine à la différence du fondaparinux et des héparines.

Comme pour le facteur IIa, l'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban (et l'apixaban) n'inhibe pas la thrombine.

Le rivaroxaban agit également sur le facteur Xa lié aux phospholipides présents dans le complexe prothrombinase expliquant l'allongement du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur. **[7, 9]**

2. Rivaroxaban

Le rivaroxaban dispose de nombreux avantages :

- Une action spécifique et rapide par voie orale
- Une biodisponibilité excellente
- Une demi-vie longue autorisant un usage mono-quotidien
- Une interférence alimentaire et médicamenteuse moindre que les AVK
- Une fenêtre thérapeutique large à posologie fixe
- Une faible variabilité interindividuelle
- Une efficacité prouvée (non inférieure aux traitements actuels)

Mais il lui reste à démontrer la facilité ou l'inutilité de son suivi biologique ainsi que la possibilité d'avoir recours à un antidote. **[14]**

a. Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité est de 80%. L'élimination est à la fois intestinale et rénale. La demi-vie terminale d'élimination est de 7 à 11 heures et l'activité maximale apparaît en 2 à 3 heures. Le rivaroxaban se lie de manière importante et réversible à l'albumine. **[7, 9]**

Le métabolisme est 2/3 hépatique et 1/3 urinaire sous forme inchangée.

Le Xarelto induit un allongement dose-dépendant du TP et du TCA.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est élevée (95 %), ce qui le rend non dialysable (nous verrons par la suite que cela peut poser problème lors de surdosage). **[15, 16]**

b. Utilisations

Avec le rivaroxaban, l'analyse poolée des résultats des études RECORD 1, 2, 3 et 4 dans les PTH et PTG, à J12 (durée totale du traitement), a montré une diminution significative de 52 % des thromboses symptomatiques, mais aussi des embolies pulmonaires et de la mortalité avec le rivaroxaban comparé à l'énoxaparine et, si l'on considère le critère de jugement combiné « décès, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), thromboses veineuses profondes (TVP) symptomatiques et saignements majeurs, le rivaroxaban est plus efficace : 96 événements versus 139 sous énoxaparine. Toutefois, il y a plus de saignements sous rivaroxaban que sous énoxaparine, quel que soit le critère étudié, mais la différence n'est pas significative. **[6]**

Par ailleurs, les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-Extension ont comparé le rivaroxaban aux HBPM avec relais par AVK dans le traitement curatif de la phlébite sans embolie pulmonaire (3449 patients, traitement d'emblée avec rivaroxaban oral sans HBPM initiale) **[17]**. Il a ainsi été démontré l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement curatif de la MTEV. **[6]**

L'étude ROCKET a comparé le rivaroxaban aux AVK dans la prévention des AVC et embolies associés à la fibrillation atriale (14 264 patients) et a démontré son efficacité dans cette indication **[18]**.

Dans tous ces essais, le rivaroxaban a montré des résultats équivalents au traitement de référence (HBPM et/ou AVK), avec un taux d'hémorragie égal.

Un autre grand essai randomisé (15 526 patients) a montré que le traitement chronique par rivaroxaban à petites doses (2,5 à 5mg x 2/jr) prescrit durant 13,1 mois en moyenne, réduit de 16% le risque combiné de décès cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC après SCA, en plus du traitement antiplaquettaire. Cela apparaît au prix d'une augmentation des saignements, mais pas des saignements fatals.

De plus, la plus faible dose (2 x 2,5mg/jr) est associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues. Cependant, la FDA refuse actuellement l'extension de prescription au rivaroxaban en post-SCA du fait d'un nombre important de patients perdus de vue, pouvant remettre en cause les conclusions de l'étude. **[19, 20, 21]**

i. Xarelto 10 mg :

Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou prothèse totale de genou). **[22]**

ii. Xarelto 15 et 20 mg :

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'Embolie Pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte. **[22]**

iii. Xarelto 15 et 20 mg :

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints d'une fibrillation atriale et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. **[22]**

iv. Xarelto 2,5mg (non commercialisé actuellement):

Prévention des évènements athéro-thrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'ASS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine à la posologie de 2,5mg 2 fois/jr.

Toutes ces posologies sont valables pour une clairance de la créatinine supérieure à 50ml/min.

Pour une clairance comprise entre 15 et 50ml/min, le RCP recommande une adaptation posologique à 15mg/jr pour la FA et à 30 puis 15mg/jr pour le traitement des TVP et EP.

Pour une clairance inférieure à 15ml/min, l'utilisation du Xarelto n'est pas recommandée.

c. Mode d'administration

Sa biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 80 %, meilleure en cas d'absorption alimentaire associée ; il est ainsi préférable de prendre le traitement au cours du repas. [16]

d. Dose oubliée

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

3. Apixaban

a. Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de l'apixaban (absorption rapide, bonne biodisponibilité, plusieurs voies d'élimination) lui confère plusieurs avantages :

- Un rapport dose-réponse prévisible avec une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-Facteur Xa
- Une excrétion rénale qui compte pour environ 27% de la clairance totale, ce qui permet une utilisation de l'apixaban sans ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale légère et modérée
- Une administration orale 12 à 24h après l'intervention chirurgicale [4]

Son affinité pour le facteur Xa est supérieure à celle du rivaroxaban. Sa biodisponibilité est supérieure à 50%. Bien que sa demi-vie soit un peu plus longue (8-15 heures) que celle du rivaroxaban, il est administré en 2 prises par jour. L'excrétion est rénale pour environ 30% et fécale autour de 50%. Après prise du médicament, la concentration maximum est atteinte en 1,5 à 3,5 heures. [7]

b. Utilisations

Les études en chirurgie orthopédique (ADVANCE-2 et -3) ont démontré l'efficacité de l'apixaban versus l'énoxaparine (40 mg/j) avec une diminution des thromboses proximales symptomatiques. Le fait de commencer le traitement le lendemain de l'intervention et l'administration en deux prises/j font que, quel que soit le critère choisi, l'apixaban entraîne moins d'hémorragies que l'énoxaparine. [6]

Dans la prévention des AVC et embolies chez les patients en fibrillation atriale, un essai randomisé (AVERROES) a comparé apixaban à l'aspirine chez patients où la warfarine était jugée CI en raison de l'impossibilité du patient à suivre correctement les contrôles d'INR. Il a montré la nette supériorité de l'apixaban par rapport à l'aspirine, sans plus d'hémorragies sévères. [23]

Une autre étude randomisée (ARISTOTLE) a montré l'avantage apixaban vs warfarine autant sur le taux d'hémorragies sévères que sur la réduction des AVC et embolies. [24]

i. Comprimé à 2,5 mg :

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

Eliquis se présente sous forme de comprimés dosés à 2,5mg d'apixaban. La posologie recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 2,5mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

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. [4]

ii. Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :

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

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

On préconise une diminution de dose à 2,5mg deux fois par jour présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, créatinine sérique \geq 1,5mg/dl (133 micromoles/L).

c. Dose oubliée

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

4. Autres anti-Xa

D'autres inhibiteurs directs du facteur Xa sont en cours d'évaluation : edoxaban et betrixaban. L'essai de phase III de non-infériorité, ENGAGE TIMI-FA (Effective aNticoaGulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation), est actuellement en cours et compare une dose de 30 ou 60 mg/j dans une population avec un score CHADS2 supérieur à 1. La phase de recrutement est actuellement achevée. Une étude de phase 2 incluant 508 patients comparant le betrixaban aux doses de 40, 60

et 80 mg et la warfarine a montré une diminution des hémorragies (hémorragies majeures et non majeures cliniquement d'intérêt) à la dose de 40 mg en une prise par jour. [10]

C. Effets indésirables

Les NACO ont des effets indésirables communs :

- Hémorragies : hématomes, épistaxis, hémorragies gastro-intestinales ou urogénitales.
- Effets digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsies.
- Effets hématologiques : anémies (apixaban), diminution de l'hémoglobine (dabigatran), thrombopénies (dabigatran).
- Atteinte hépatique : élévation des transaminases.
- Atteinte neurologique : vertiges, céphalées, syncope (rivaroxaban) ; confusion (apixaban).
- Affections cardiaques (rivaroxaban): tachycardie.
- Atteinte cutanée (rivaroxaban): prurit.

[4, 9, 25]

Le dabigatran étexilate est une pro-drogue qui, une fois absorbée par le système gastro-intestinal, libère le dabigatran, véritable antithrombine. Il a une faible biodisponibilité de 6,5% environ. Elle est améliorée en milieu acide d'où l'addition d'acide tartrique comme excipient expliquant la fréquence des dyspepsies relevée dans les effets secondaires (12% des patients). Cet effet indésirable peut être atténué par la prise du traitement au cours du repas. [7]

D. Contre-indications

Outre les contre-indications propres à chaque molécule, ces trois nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

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

[9]

1. Dabigatran

Il est contre-indiqué avec la ciclosporine, l'itraconazole, le kétoconazole et le tacrolimus.

Il faut prendre en compte son association avec tous les inhibiteurs de la glycoprotéine P qui sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (posologie adaptée en cas d'insuffisance rénale modérée). **[4, 7]**

Il est également contre-indiqué chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque.

2. Rivaroxaban

Il est contre-indiqué en cas de grossesse, allaitement et insuffisance rénale sévère. [4]

Le métabolisme hépatique du rivaroxaban se fait via le CYP3A4 et le CYP2C8 du système du cytochrome, mais également par des voies indépendantes du CYP. Le rivaroxaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, car le mécanisme d'inactivation métabolique est alors affecté.

Après absorption, 66% du rivaroxaban sont métabolisés et éliminés pour moitié par le rein et pour moitié par les feces.

Les 33% restants non métabolisés sont éliminés sous forme active par le rein. La voie intestinale semble en partie médiée par la P-gp, puisque les inhibiteurs puissants de la P-gp entraînent une augmentation de la concentration plasmatique du rivaroxaban. [26]

Dans les urines, on retrouve 30 à 40% du rivaroxaban, excrétés sous forme libre par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, le reste reflétant les métabolites. [27]

Le rivaroxaban est également un substrat pour la P-gp. Lorsqu'il est administré en association avec le kétoconazole (à la dose de 400mg/jour) qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, les concentrations maximales et aire sous la courbe du rivaroxaban sont multipliés par 1,7 et 2,6 respectivement. [7]

Le rivaroxaban est donc contre-indiqué en association avec tout inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, comme kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir. [7]

3. Apixaban

Il possède les contre-indications communes aux 3 molécules.

E. Interactions médicamenteuses

De manière générale, deux types d'interactions médicamenteuses peuvent se produire en présence de médicaments anticoagulants : les interactions pharmacocinétiques qui se traduisent par une modification des concentrations des médicaments et les interactions pharmacodynamiques définies par une modification de la réponse pharmacologique sans modification des concentrations plasmatiques des produits en cause. Les AVK constituent à eux seuls un catalogue d'interactions impressionnant. Plus de 70 interactions médicamenteuses sont répertoriées dans le guide des interactions médicamenteuses de l'ANSM, ce qui constitue un véritable frein à l'utilisation de ces molécules. Ces interactions concernent aussi bien des phénomènes d'inductions ou d'inhibitions enzymatiques du CYP2C9, des modifications de la fixation aux protéines plasmatiques que des perturbations du métabolisme de la vitamine K (antibiotiques par exemple).

Les interactions médicamenteuses avec les NACO semblent moins importantes que celles concernant les AVK, cependant deux sources ont été identifiées comme pouvant entraîner des modifications significatives : celles impliquant la p-gp et/ou le CYP3A4. La p-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique des NACO. Or de nombreux médicaments sont des substrats de ce transporteur. Parmi ces substrats, seuls les puissants inhibiteurs ou inducteurs de la p-gp ont montré des modifications importantes.

Selon les molécules, différentes recommandations sont possibles pour le dabigatran : la contre-indication formelle, la réduction de posologie, la surveillance, ou la recommandation d'éviter l'association.

L'apixaban et le rivaroxaban sont des substrats du CYP3A4 hépatiques dont l'activité est soumise à une forte variabilité dépendante inducteurs/inhibiteurs de CYP3A4, seuls ceux qui associent une modulation de l'activité de la p-gp de façon concomitante peuvent entraîner des modifications cliniquement significatives. On trouve selon les cas soit des précautions d'emploi, soit la recommandation d'éviter l'association. Il n'existe pas de contre-indication formelle avec l'apixaban et le rivaroxaban.

Il est donc important de différencier les molécules à excrétion intestinale prédominante, qui requièrent un mécanisme de retour dans la lumière intestinale par l'intermédiaire des protéines de transport (P-glycoprotéine...), et les molécules s'éliminant par voie fécale après passage hépatobiliaire. Celles empruntant la première voie d'élimination (intestinale) sont plus à risque d'interactions médicamenteuses à travers les protéines de transport. [7]

1. Avec les autres médicaments à effet anticoagulant :

Les médicaments suivants sont contre-indiqués avec les NACO : héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire ou HBPM (énoxaparine, daltéparine, etc.), fondaparinux, anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol, fluindione), sauf en cas de relais des anticoagulants entre eux.

Les autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, les antiagrégants plaquettaires ou les autres médicaments anti-thrombotiques, doivent amener à redoubler de vigilance. Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé.

Aucun effet additif sur l'agrégation plaquettaire n'a été observé lorsque le dabigatran a été administré en association avec l'aspirine (acide acétylsalicylique) ou l'AINS diclofénac. Cependant, l'observation d'une augmentation des hémorragies lors des essais cliniques en cours en cardiologie avec le dabigatran et le rivaroxaban a conduit à réduire les doses lorsqu'ils sont associés à l'aspirine, au clopidogrel et aux AINS. [7]

2. Avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) :

Tous les NACO sont des substrats de la glycoprotéine P (p-gp). Cette glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs ATP-binding

cassette. Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les différentes barrières de l'organisme. On la retrouve au niveau intestinal, en particulier, où elle limite l'absorption du dabigatran étexilate, mais aussi au niveau du rein où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban. [28, 29, 30, 31, 32]

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran. C'est pourquoi le kétoconazole par voie systémique, l'itraconazole, la quinidine, la ciclosporine, le tacrolimus et la dronédarone sont contre-indiqués avec le dabigatran. La prudence est requise avec les autres inhibiteurs puissants de la P-gp tels que l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil ou la clarithromycine. Bien que non spécifiée, une surveillance clinique étroite (observation des signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré de façon concomitante avec de puissants inhibiteurs de la P-gp. [7]

Aucune interaction n'a été observée entre le Dabigatran et l'atorvastatine (substrat/inhibiteur de la P-gp), ni avec la digoxine (substrat de la P-gp). Lorsque le dabigatran étexilate est administré avec l'amiodarone, autre inhibiteur puissant de la P-gp, l'intensité et la vitesse d'absorption de l'amiodarone sont inchangées, mais le C_{max} et l'aire sous la courbe du dabigatran augmentent de 50% et 60% respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'étant pas encore complètement élucidé, il est recommandé de réduire la dose de dabigatran en cas d'association à l'amiodarone.

3. Avec les inducteurs de la P-gp :

L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gp (tel que la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine ou la phénytoïne) est susceptible d'entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée.

Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase, ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur, soit comme inducteur) et ne sont, par conséquent, pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa®.

4. Avec les inhibiteurs des cytochromes hépatiques

Ceci concerne le rivaroxaban et l'apixaban qui ont un métabolisme hépatique.

Les antifongiques azolés (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (ritonavir, par exemple) sont également de puissants inhibiteurs du CYP3A4, ce qui peut aussi favoriser l'augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban et donc majorer le risque hémorragique. De même, les macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine doivent être évités.

5. Avec les inducteurs des cytochromes hépatiques

L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis, par exemple) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. C'est pourquoi la prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4. [9]

F. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent donc éviter une grossesse au cours d'un traitement et ces anticoagulants ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse. [9]

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet des nouveaux anticoagulants chez le nourrisson nourri au sein. L'allaitement maternel doit donc être arrêté durant le traitement par ces anticoagulants.

Seul le RCP du rivaroxaban mentionne la contre-indication de son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

L'interrogation de la base de données du CRAT a révélé l'absence d'informations complémentaires à celles du RCP des spécialités pharmaceutiques.

G. Relais NACO-AVK

Comment passer des AVK aux NACO (et inversement) ?

1. Relais d'un AVK par un inhibiteur direct

Le traitement par AVK doit tout d'abord être interrompu. Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, le traitement par un nouvel anticoagulant oral peut être instauré une fois que l'*International normalized ratio* (INR) est inférieur à 2 (inférieur à 3 pour le rivaroxaban).

Chez les patients traités pour une TVP et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, le traitement par inhibiteur direct ne doit être débuté que lorsque l'INR est $\leq 2,5$.

2. Relais d'un inhibiteur direct par un AVK

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Pour cela, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 .

Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR.

Le NACO pouvant perturber la mesure de l'INR, lorsque les patients reçoivent simultanément un inhibiteur direct et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de l'inhibiteur direct et juste avant la dose suivante.

Enfin, une fois le traitement par l'inhibiteur direct interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues au bout de 24 heures pour le rivaroxaban et 48h pour le dabigatran. **[33]**

Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du sujet :

- si Clcr \geq 50 ml/min : les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.
- si Clcr \geq 30 à $<$ 50 ml/min : les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.

3. Relais d'un anticoagulant parentéral par un inhibiteur direct

Ce dernier doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par exemple) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par exemple).

4. Relais d'un inhibiteur direct par un anticoagulant parentéral

La première dose de l'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de l'inhibiteur direct aurait dû être prise. **[9,34]**

H. Comparaison AVK/NACO



Les NACO ont une rapidité d'apparition et de disparition de l'activité tandis que les AVK ont un délai d'action à l'introduction et à l'interruption.

Les interactions médicamenteuses semblent être plus fréquentes avec les AVK qu'avec les NACO.

Les NACO ont une fenêtre thérapeutique large à l'inverse des AVK.

La surveillance de la coagulation est indispensable pour les AVK tandis que celle-ci est absente chez les NACO (nous verrons que cela peut poser problème quant à la détection d'un éventuel surdosage). [6]

I. Comparaison des NACO dans la FANV

L'effet commun de toutes ces molécules est une réduction du risque d'hémorragies intracrâniennes de 50 % par rapport à la warfarine. Il semble exister des différences dans l'efficacité et la tolérance concernant les autres critères d'évaluation et notamment les hémorragies majeures gastro-intestinales et les infarctus du myocarde. Cette réduction du risque d'hémorragie intracrânienne fait discuter d'une hypothétique interaction de la warfarine avec les facteurs de coagulation dans le parenchyme cérébral.

Une autre hypothèse serait liée à l'intervention de protéines de transport comme la P-glycoprotéine.

L'hétérogénéité des résultats des essais a conduit à la réalisation de comparaison indirecte des différentes molécules malgré les écueils méthodologiques liés à cette technique d'analyse.

En effet, les essais diffèrent par les caractéristiques des populations incluses (populations à haut risque thrombotique dans ROCKETAF), le design utilisé (ouvert ou double aveugle), le temps moyen avec un INR effectivement entre 2 et 3, et la proportion de la co-administration d'antiagrégant plaquettaire.

Le résultat de ces analyses est résumé en annexe 4.

L'apixaban comparé au dabigatran 150 mg et au rivaroxaban réduirait les hémorragies majeures. Il serait supérieur aux deux posologies de dabigatran sur le risque coronaire.

Le rivaroxaban semble plus sûr que le dabigatran sur le risque coronarien.

Par comparaison indirecte, le dabigatran à 110 mg semblerait supérieur au rivaroxaban pour la réduction des hémorragies majeures quand le dabigatran à 150 mg semblerait plus efficace pour les accidents cérébraux et systémiques.

Si seul l'apixaban a pu démontrer une diminution significative de la mortalité, cette tendance est présente pour le rivaroxaban et le dabigatran 110 mg et 150 mg.

Les résultats doivent être interprétés avec précaution du fait des limites méthodologiques détaillées ci-avant. **[10,28]**

II. PRISE EN CHARGE DU RISQUE HEMORRAGIQUE

Les premiers cas de surdosage, parfois compliqués d'hémorragies graves, voire fatales, commencent à être publiés. [8]

Dans la plupart des essais cliniques publiés, les hémorragies intracrâniennes ont été significativement moins fréquentes avec les NACO qu'avec les AVK. [12, 18, 24] Ceci est très intéressant du point de vue clinique car l'hémorragie intracrânienne est la complication hémorragique la plus grave, celle qui a le plus de risque de mortalité ou de séquelles définitives, surtout chez le sujet âgé.

Seule la prescription d'AVK permet une mesure précise du degré d'anticoagulation obtenu et de disposer d'un antidote si nécessaire.

Or, sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par NACO étaient des patients de 80 ans et plus sans surveillance de leur fonction rénale.

Enfin, une part des prescriptions de NACO au dernier trimestre 2012, estimée entre 5 et 10%, correspond à des indications non validées, éventuellement dangereuses : patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, patients avec fibrillation auriculaire et atteints de valvulopathies.

Il est donc nécessaire de recentrer les bonnes pratiques d'utilisation de ces médicaments et de trouver des réponses rapidement aux questions posées par les professionnels de la santé en ce qui concerne certaines situations d'urgence.

A. Le risque hémorragique

1. Evaluation du risque de saignement d'un patient

Le score HAS-BLED a été conçu à cet effet. La méthode d'évaluation de celui-ci est disponible en annexe 5. Il devrait être réalisé avant d'entreprendre tout traitement anti-thrombotique.

Il tient compte de la présence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'antécédents d'AVC ou de saignements, de l'âge et de la prise de médicaments et/ou d'alcool. Un score final supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement. Dans ce cas, l'anticoagulation ou l'anti-agrégation doit être mûrement réfléchie et nécessite un suivi strict du patient. [35]

Le score HAS-BLED est bien adapté et complet pour les patients non gériatriques mais est déficient pour les patients âgés. L'existence de troubles cognitifs, facteur de risque capital augmentant le risque de saignement, n'est effectivement pas pris en compte dans le calcul de ce dernier. En effet, ces symptômes cliniques peuvent occasionner une mauvaise adhésion au traitement, une sur-médication et un risque de chutes accrus chez des patients alors mal anti-coagulés. La surveillance de l'INR, rendue aussi difficile par l'isolement social des personnes âgées, conduit à de fréquents surdosages médicamenteux entraînant également une diminution du seuil de saignement. D'autres éléments sont à prendre en considération avant de débiter un traitement anticoagulant : la polymédication pouvant provoquer des interactions médicamenteuses et la diminution de la clairance du médicament pouvant être responsable de variations de la concentration plasmatique de ce dernier. [35]

2. Evaluation du risque thromboembolique

a. Scores CHADS2 ou CHA2DS2–VASc

La méthode d'évaluation de ces scores est disponible en annexe 6. [10, 35]

Les AVK restent le traitement de référence de la FANV à risque modéré ou élevé, risque défini par les scores CHADS2 ou CHA2DS2–VASc, qui permettent d'évaluer le risque annuel d'embol. Le score CHA2DS2–VASc (en 8 items), aujourd'hui recommandé, a été développé secondairement pour mieux classer les patients à risque intermédiaire, et a introduit le sexe, les antécédents athéromateux et la prise en compte de la linéarité du risque lié à l'âge. [10]

Le risque thromboembolique varie grandement d'un sujet à l'autre. Une anticoagulation orale est indiquée dès lors qu'un item est positif. Si le score est égal

à 1, l'anticoagulant peut être remplacé par de l'aspirine. Le bénéfice potentiel du traitement anticoagulant doit être mis en balance avec le risque hémorragique. Si le score HAS-BLED dépasse trois points, il est proposé de passer aux doses dites « faibles » de chaque molécule.

b. Recommandations nationales, européennes et nord-américaines

Les recommandations de l'*European Society of Cardiology* proposent de manière indifféremment le dabigatran 110 et 150 mg, ainsi que l'apixaban si le score CHA2DS2-VASc est égal à 1. S'il est supérieur à 1, les trois NACO sont recommandés préférentiellement aux AVK. **[10]**

Selon l'*American College of Chest Physicians*, en cas de score CHADS2 égal ou supérieur à 1, un anticoagulant est recommandé et préférentiellement le dabigatran 150 mg. **[10]**

Enfin, l'*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM) retient le rivaroxaban et le dabigatran comme une alternative possible aux AVK et préconise de ne pas introduire de telles thérapeutiques si les patients déjà sous AVK ont un INR stable. L'apixaban, en l'absence d'AMM pour la FANV, ne faisait alors pas l'objet de recommandation.

c. Perception du risque thromboembolique par les médecins

En France comme à l'étranger, les médecins semblent avoir une perception du risque thrombotique et du risque hémorragique qui diffère des données actuelles de la science. Malgré un bénéfice clairement étayé par la littérature (anti-coaguler 1000 patients en FA non rhumatismale pendant un an prévient entre 15 et 50 AVC ischémiques ou embolies systémiques au prix de quatre à six épisodes d'hémorragies majeures), les anticoagulants apparaissent largement sous-utilisés.

Selon une étude anglaise, plus d'un tiers des patients en FA reconnus éligibles aux anticoagulants n'en recevraient pas. Cette sous-prescription est plus importante

chez les patients âgés, qui sont à contrario les patients dont le risque thrombotique est le plus élevé et qui bénéficieraient le plus du traitement.

Pour prescrire des AVK à un sujet âgé en FA, le médecin semble ainsi se fonder davantage sur l'existence d'antécédents d'AVC que sur l'âge avancé.

La sous-utilisation des scores recommandés pour évaluer le risque thrombotique (CHA2DS2-VASc) ou hémorragique (HAS-BLED, ATRIA) pourrait expliquer ces différences de perception. Dans une étude française de 2010, le CHADS2 était inconnu d'un médecin généraliste sur deux. Sans surprise, le problème de fond semble ainsi tenir à la connaissance et l'applicabilité des recommandations. [34]

3. Comité technique de pharmacovigilance (12/11/2013)

a. Dabigatran

Au total, 1624 cas ont été retenus pour analyse dont 175 cas de décès.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants :

- Hémorragiques (52%)
- Vasculaires (25%)
- Hépatiques (6%)
- Hématologiques (5%)
- Digestifs (3%)
- Rénaux (2%)
- Cutanés (2%)
- Neuropsychiatriques (2%)
- Généraux (2%)
- Pulmonaires (1%)

En ce qui concerne les hémorragies, 802 cas ont été rapportés. Ceux-ci concernent 52,4% de femmes avec un âge moyen de 79,1 ans, pour une FA dans 62% des cas.

Dans 48,3% de ces cas, l'hémorragie est digestive (rectorragies, mélénas...).

Les autres localisations hémorragiques sont des hématomes musculaires, hématuries, hémorragies du SNC, épistaxis.

Au niveau des effets cardiovasculaires, on retrouve 281 évènements thromboemboliques majeurs :

- 168 évènements artériels (AVC, AIT, IDM, thrombus auriculaires, thromboses périphériques...
- 113 évènements veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)

[15]

b. Rivaroxaban

Au total, l'analyse a porté sur 1566 cas dont 127 décès.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants :

- Hémorragiques (52%)
- Thromboemboliques (21%)
- Hématologiques (6%) (+++ anémies)
- Cutanés et hépatobiliaires (4%)
- Cardiovasculaires (2%)
- Digestifs (2%)
- Neurologiques (2%)
- Urinaires (2%)
- Généraux (1%)

82 des 127 décès sont associés à un accident hémorragique majeur (dont 49 hémorragies intracrâniennes et 16 et hémorragies digestives) et 24 sont associés à un évènement thromboembolique (EP, AVC, IDM).

En ce qui concerne les effets hémorragiques (895 au total), 46% soit 416 cas ont été des hémorragies majeures. Chez 26% des patients, il a été possible de mettre en évidence un ou plusieurs FdR (IR, IM, posologie excessive...). **[15]**

4. Quel type d'hémorragies ?

- Dabigatran

Au cours des essais cliniques, des saignements sont apparus chez 15% des patients traités en moyenne en fonction de l'indication.

En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une FANV, les patients sous dabigatran ont présenté par rapport aux patients sous warfarine, un risque significativement plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales majeures avec le dosage à 150mg. Cet effet a été principalement observé chez les patients \geq 75 ans.

- Rivaroxaban

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire,...) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours comparé au traitement par warfarine.

- Apixaban

Les taux d'hémorragies majeures et de tout type d'hémorragies sont similaires chez les patients traités par apixaban 2,5mg et ceux traités par énoxaparine 40mg. **[5,36]**

Il semblerait que les hémorragies les plus couramment rencontrées soient d'origine gastro-intestinale.

La thrombine est un facteur de croissance digestif, ce qui pourrait expliquer le tropisme digestif des NACO. Par ailleurs, la différence observée en termes de localisations hémorragiques par rapport aux AVK peut s'expliquer par le fait que ces derniers ne sont pas actifs dès leur absorption digestive, contrairement aux NACO.

Il serait intéressant de quantifier la proportion d'EI évitables (poids et âges extrêmes, non prise en compte d'une fonction rénale altérée, interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques etc).

B. Identification des patients à risque

1. Patients insuffisants hépatiques

Contrairement au dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban subissent une dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5. Le rivaroxaban est aussi métabolisé par le CYP2J2. Le métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive comme pour les AVK. L'élimination se fait majoritairement sous forme active pour le dabigatran, et sous forme mixte de métabolites ou active pour le rivaroxaban et apixaban.

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique est très partiel et correspond à une glucuroconjugaison produisant des métabolites actifs et inactifs. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran. **[30]**

Pour le rivaroxaban, l'élimination hépatique partielle et l'accumulation hépatique observée chez l'insuffisant hépatique justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Pour l'apixaban il existe une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique. Il est recommandé d'utiliser avec prudence l'apixaban pour les patients insuffisants hépatiques légers à modérés. Aucune modification de posologie n'est proposée pour ces deux situations. **[28]**

2. Patients insuffisants rénaux

Les NACO ont tous une élimination rénale, plus ou moins importante. L'élimination est presque exclusivement rénale (80%) pour le dabigatran et mixte, rénale et hépatobiliaire, pour le rivaroxaban et l'apixaban. **[37]**

Ainsi, la fonction rénale est toujours à vérifier avant leur utilisation et peut constituer une limitation fréquente à leur prescription, surtout chez les personnes âgées.

Jusqu'à présent, les patients ayant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30ml/min) ont été exclus systématiquement des essais cliniques. En conséquence, il faut considérer ce degré d'insuffisance rénale comme une CI formelle.

Par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, l'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 1,4 et 1,8 chez l'insuffisant rénal léger et modéré et de 2,4 chez l'insuffisant rénal sévère.

Cette accumulation justifie donc une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et une réduction de dose pour les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr entre 30 et 50 mL/min) de 150 mg/j au lieu de 220 mg/j en préventif et ainsi que les doses 110 mg x 2/jour au lieu de 150 mg x 2/jour en curatif.

L'élimination rénale sous forme active du rivaroxaban (33 %) et de l'apixaban (25 %) est partielle et une accumulation peut être observée chez l'insuffisant rénal ce qui justifie une contre-indication en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min). Pour les insuffisants rénaux modérés, une réduction de dose est indiquée dans la fibrillation atriale avec 15 mg/j au lieu de 20 mg/j pour le rivaroxaban et 5 mg/j au lieu de 10 mg/j pour l'apixaban. **[28]**

En théorie, il serait possible de développer des schémas de dosage en cas d'insuffisance rénale sévère, mais ce travail reste à faire et les doses proposées devront être validées dans des essais cliniques. **[8]**

Les AVK restent pour l'instant le seul traitement anticoagulant oral non contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft inférieure à 15 mL/min. Cette règle pourrait être étendue, par prudence, aux patients ayant une clairance entre 15 et 30 mL/min, cette population n'ayant pas été évaluée dans les études princeps. **[16]**

3. Patients âgés

Les octogénaires représentent actuellement en France environ un million d'individus, ce chiffre devant doubler d'ici 2020, voire quadrupler d'ici 2040. Les sujets âgés sont donc une cible privilégiée des traitements anti-thrombotiques compte tenu de l'augmentation de l'incidence des pathologies thromboemboliques, artérielles ou veineuses, avec l'âge. Au-delà de 75 ou 80 ans, les fréquentes comorbidités parmi lesquelles l'insuffisance rénale ou la survenue de pathologies intercurrentes aiguës, la polymédication et le petit poids sont autant de facteurs compliquant le maniement des anticoagulants et concourant à l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge. Ces situations liées à l'âge peuvent modifier l'absorption, le métabolisme, le transport et le mode d'élimination des médicaments. Paradoxalement, alors que les patients âgés sont à la fois à plus haut risque thrombotique et hémorragique, ils sont fréquemment sous-représentés dans les essais cliniques avec les anticoagulants.

Il s'agit de sous-populations faibles en nombre et surtout le rapport bénéfice/risque n'est pas nécessairement transposable aux patients de plus de 80 ans.

A ce jour, aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez les patients âgés.

Les essais conduits dans le traitement de la MTEV et après un SCA ont surtout inclus des patients jeunes (moyenne d'âge de 50 à 60 ans).

En revanche, les études réalisées chez les patients en FA ont inclus de nombreux patients âgés (âge moyen : 70 à 73 ans) et permis des analyses par sous-groupes d'âge.

Dans le cas des IDXa, ces analyses ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les patients de plus et de moins de 75 ans. On note cependant une tendance avec le rivaroxaban à un peu plus d'hémorragies qu'avec la warfarine chez les plus de 75 ans compensée par une tendance à un surplus de réduction des AVC.

L'apixaban paraît, chez les patients les plus âgés, légèrement plus efficace avec un peu moins d'hémorragies que les AVK. **[24]** Mais il ne s'agit que de tendances et non de différences significatives. Pour celui-ci, il est recommandé une réduction de dose de moitié chez le patient de plus de 80 ans ayant un poids inférieur à 60kgs ou une insuffisance rénale modérée.

En revanche, pour le dabigatran, ces analyses en sous-groupes d'âge montrent une augmentation significative des hémorragies sévères chez les patients de plus de 75 ans comparés aux sujets plus jeunes, augmentation plus prononcée avec la dose de 150mg x 2/jr. **[8]** Cette élévation du risque hémorragique avec le dabigatran chez les plus de 75 ans n'était pas expliquée uniquement par une dégradation de la fonction rénale puisqu'un risque augmenté persistait dans l'analyse du sous-groupe de plus de 75 ans ayant une fonction rénale normale.

Au total, la dose maximale de dabigatran recommandée pour les personnes âgées non insuffisantes rénales est celle de 110mg x 2/jr.

Ainsi, des réductions de doses doivent être appliquées chez les personnes âgées. Les études pharmacologiques conduites avec le dabigatran montrent que, à dose égale, les concentrations plasmatiques obtenues sont plus élevées chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes. **[8]**

Il n'est pas bien établi si ces différences observées sont uniquement dues à la diminution de la fonction rénale, souvent associée au vieillissement, ou si d'autres mécanismes interviennent (variations de la biodisponibilité, diminution du métabolisme hépatique). En conséquence, dans le cas, très fréquent, du patient âgé insuffisant rénal modéré, il n'est pas bien établi si une réduction plus importante de la dose serait nécessaire. La pharmacologie du rivaroxaban et de l'apixaban chez les personnes âgées a été moins étudiée.

En tout cas, l'impossibilité d'utiliser ces médicaments en cas d'insuffisance rénale sévère est une limitation importante à leur usage en gériatrie. Il faut aussi se rappeler de réduire la dose ou d'arrêter ces anticoagulants en cas de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, jusqu'à ce que la fonction rénale s'améliore. **[8]**

Le profil pharmacocinétique/dynamique du rivaroxaban au-delà de 80 ans n'est pas connu. La clairance du rivaroxaban diminuerait de 0,7 % par année au-delà de 61 ans, soit une augmentation de l'exposition au rivaroxaban de 35 % chez un patient de 90 ans. De plus, près de la moitié des sujets de plus de 75 ans reçoit au moins un inhibiteur de la P-gp ou du CYP3A4. **[16]**

Par ailleurs, une variabilité intra- et interindividuelle de réponse a été observée après administration de rivaroxaban en prophylaxie de la MTEV en chirurgie orthopédique. **[16]** Cette variabilité est vraisemblablement équivalente, voire majorée, après administration de dose curative de rivaroxaban aux patients âgés. Les conséquences cliniques de cette variabilité dans cette population ne sont pas connues pour l'instant. Dans le RCP du médicament, il est rapporté « une augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban chez les patients âgés par rapport aux sujets jeunes ($\times 1,5$) » en lien avec l'insuffisance rénale. La notion de « sujet âgé » n'est pas précisément définie et aucune adaptation posologique, en dehors de celle tenant compte de la fonction rénale, ni précaution d'emploi n'est préconisée. Ainsi, en l'absence de données pharmacocinétique/dynamique et cliniques, et l'absence de stratégie de réversion validée l'administration à des sujets âgés de 80 ans ou plus de rivaroxaban pour le traitement de la MTEV doit être envisagée avec prudence. L'évaluation des facteurs de risque d'accumulation, notamment l'estimation de la fonction rénale par la ClCr, doit être aussi rigoureuse.

En conclusion, quelle que soit la génération d'anticoagulant oral, le risque hémorragique est plus élevé chez le sujet âgé. Mais l'âge ne constitue pas, à proprement parler, une source de variabilité. L'augmentation du risque s'explique par des facteurs confondants associés à l'âge comme l'augmentation de la fréquence des pathologies associées, elle-même source de polymédication entraînant des interactions médicamenteuses. Des modifications physiologiques sont aussi rencontrées, comme un poids plus faible, une hypo-albuminémie et une altération de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra donc être prudent à l'instauration d'un traitement anticoagulant oral quelle que soit sa génération. **[28]**

Le risque d'hémorragie cérébrale due aux chutes a longtemps été considéré comme une contre-indication à l'anticoagulation. Il a été démontré qu'un patient devrait tomber 300 fois sur un an pour que le risque d'hémorragie cérébrale soit dominant par rapport au bénéfice de l'anticoagulation (bien équilibrée) dans la prévention des AVC. Dès lors, le risque de chutes en lui-même ne représente plus une contre-indication absolue à l'anticoagulation. [35]

4. Patients de faible poids

Comme pour une grande partie des médicaments, les volumes de distribution des médicaments anticoagulants sont liés aux poids des patients. Pris de façon isolée, il ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pharmacocinétique de ces médicaments. Pour les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg), on trouve des modifications d'exposition d'environ 25 à 30 % [15, 16, 17]. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. [28]

5. Interactions médicamenteuses

Ce point ayant déjà été développé précédemment, nous ne rappellerons ici que les idées générales.

Il faut identifier les profils à risque d'interactions. Les NACO ne présentent pas d'interactions alimentaires, mais leurs interactions médicamenteuses sont variées.

Différents profils de patients peuvent se voir prescrire ces médicaments : les patients infectés par des staphylocoques (rifampicine), atteints d'une mycose (azolés), d'une arythmie cardiaque (quinidine, amiodarone, vérapamil), d'une épilepsie ou d'une douleur neuropathique (carbamazépine), infectés par le VIH (antiprotéases), ainsi que les patients greffés (ciclosporine, tacrolimus). Le repérage de ces interactions est d'autant plus important qu'elles peuvent se cumuler avec les profils de patients à risque hémorragique (patient âgé, insuffisant rénal et/ou pesant moins de 50 kg). [34]

Comme nous avons pu le constater précédemment, le nombre d'interactions potentielles est moindre qu'avec les AVK mais le risque est toujours présent. **[36]**

Celui-ci est cliniquement important avec :

- Les médicaments inducteurs (par exemple rifampicine, millepertuis) ou inhibiteurs (par exemple amiodarone, quinidine, vérapamil, kétoconazole) de la P-glycoprotéine, protéine de transport qui limite l'absorption du dabigatran et du rivaroxaban
- Les médicaments inducteurs (par exemple rifampicine) et inhibiteurs (kétoconazole, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) du CYP3A4, qui métabolise le rivaroxaban et l'apixaban.

Des ajustements de doses sont donc nécessaires en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Malheureusement, le RCP ne donne pas souvent de recommandations précises de dosage, mais simplement des appels à une « prudence dans l'utilisation » de ces associations, « prudence » qui est difficile à interpréter : dois-je réduire la dose ? ne pas le prescrire ?

Bien entendu, l'association avec d'autres anticoagulants et avec des antiplaquettaires augmente le risque d'hémorragie. Vu l'augmentation des hémorragies graves dans l'essai APPRAISE-2 avec l'apixaban prescrit avec deux antiplaquettaires, il faut éviter cette association. **[38]**

Certains anti-arythmiques (quinidine et amiodarone) et les inhibiteurs calciques (diltiazem et vérapamil) peuvent entraîner une majoration de 50 à 150% des concentrations de dabigatran par modulation de l'activité de la p-glycoprotéine. **[20]**

Pour plus de détails, il est possible de consulter la source d'informations de référence sur les interactions médicamenteuses qui est le thésaurus de l'ANSM (disponible sur le site www.ansm.santé.fr).

6. Environnement

L'alimentation et le tabac sont des éléments à prendre en compte dans l'instauration d'un traitement par AVK. L'apport en vitamine K par l'alimentation (les choux, salades, épinards, asperges . . .) doit être régulier, afin de ne pas perturber ou annuler l'effet bloquant de la régénération de la vitamine K par ces médicaments. Le tabac est un inducteur enzymatique du CYP1A2 impliqué dans le métabolisme des AVK. Sa consommation peut donc diminuer l'exposition et donc l'effet anticoagulant chez les patients.

Aucune modification de cette nature n'est attendue avec les NACO. **[28]**

7. Polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique correspond à des variations génétiques relativement fréquentes dans la population (> 1 %) et peut entraîner un phénotype modifié. Ce polymorphisme peut affecter des protéines impliquées dans la pharmacocinétique ou pharmacodynamie des médicaments.

Aujourd'hui grâce aux résultats apportés par un génotypage, on peut adapter les traitements selon des algorithmes disponibles librement sur le web (warfarindosing.org).

Pour les NACO, la variabilité d'origine génétique fait actuellement l'objet de recherche et peu de données sont encore disponibles. On sait que le transporteur p-gp est sujet à des variations alléliques pouvant modifier la pharmacocinétique de certains médicaments qui sont des substrats comme par exemple la digoxine. Ces mêmes variations pourraient affecter la pharmacocinétique des NACO.

Plus récemment, le polymorphisme de carboxyestérase 1 (CES1), enzyme impliquée dans la biotransformation du dabigatran éxétilate en dabigatran, a été relié à une sous-exposition, se traduisant au niveau clinique par une fréquence moindre des événements hémorragiques. **[28]**

Un tableau récapitulatif de ces différentes sources de variabilité sur les différents anticoagulants oraux est présenté en annexe 7. [28]

C. Prévention du risque

1. Avant de prescrire

Une étude a évalué le bon usage du rivaroxaban et du dabigatran dans le cadre de l'AMM. [39]

Celle-ci a été menée durant 8 mois. Chaque prescription de rivaroxaban ou dabigatran a été analysée et le profil de chaque patient relevé : âge, fonctions rénale et hépatique, indication et posologie de l'anticoagulant et traitements associés.

Ainsi, 163 prescriptions ont été analysées. Les modalités du RCP n'étaient pas suivies dans 59% des cas. Lors de l'initiation du traitement, les fonctions hépatique et rénale n'étaient pas évaluées dans respectivement 86% et 31% des cas.

L'adaptation de posologie du dabigatran, recommandée chez les patients de plus de 75 ans, n'était pas réalisée chez 26% des patients.

Une insuffisance rénale modérée était retrouvée chez un patient traité par dabigatran, pour lequel aucun ajustement posologique n'a été réalisé.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions mettait en évidence 12 interactions médicamenteuses : 9 non recommandées, une précaution d'emploi, 2 déconseillées (vérapamil).

Il est donc indispensable de suivre certaines règles de prescription conformes aux RCP.

a. Précautions

Voici quelques précautions à suivre avant de prescrire un inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa :

- Vérifier l'indication d'un traitement anticoagulant
- Vérifier qu'il n'existe pas un risque hémorragique excessif : des scores de risque hémorragique ont été validés pour les AVK, dont les scores OBRI et

HAS-BLED. Il n'est pas connu si ces scores sont applicables également, en tout ou partie aux NACO

- Eviter autant que possible l'association avec les antiplaquettaires, surtout avec 2 antiplaquettaires (augmentation significative d'hémorragies majeures)
- Vérifier la fonction rénale : dabigatran contre-indiqué si insuffisance rénale sévère et dose réduite si insuffisance rénale modérée. Le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère et la dose sera réduite en cas d'insuffisance rénale modérée.
- Ajustement de dose à faire chez le patient âgé
- Vérifier qu'il n'existe pas un risque d'interactions médicamenteuses : amiodarone, quinidine, vérapamil, kétoconazole, rifampicine, ritonavir, érythromycine, clarithromycine. Adapter la dose si nécessaire (se référer au RCP)
- Education du patient : respect de la dose et de la fréquence des prises, ne pas prendre d'autres médicaments sans consulter, arrêter et consulter si saignement, poser la question de l'arrêt temporaire lors de procédures dentaires et autres procédures invasives, prévenir toujours de la prise de ces traitements...

[8]

Bien que certaines CI diffèrent d'un NACO à l'autre, le prescripteur doit toujours avoir en tête les CI communes aux NACO (développées précédemment) :

- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement.

[40]

b. Prescrire une innovation thérapeutique

Un nouveau traitement est adopté d'autant plus rapidement qu'il est court, peu onéreux, attendu, médiatisé et perçu à faible risque. Ces critères ne se retrouvent pas tous dans l'arrivée des NACO.

Cependant, la rapidité d'adoption d'un médicament ne dépendrait pas que de l'innovation elle-même.

Des profils types de médecins ont été décrits. Le médecin « pionnier » serait ainsi plus souvent un médecin spécialiste, reconnu par ses pairs, et/ou impliqué dans la recherche. Le médecin « suiveur », lui, serait plus fréquemment un médecin généraliste, de sexe féminin, avec une faible activité de prescription.

Parallèlement, des facteurs externes au médecin ont été mis en évidence. Les contacts commerciaux, la prescription hospitalière, le discours des leaders d'opinions, l'existence de recommandations mais aussi la demande et l'acceptabilité par le patient seraient les principaux éléments influençant la prescription d'un nouveau médicament. Les données de la science seraient ainsi médiées par les délégués médicaux et les autres médecins.

Ce constat interpelle sur la crédibilité des informations utilisées par les médecins. Elles encouragent à s'informer de façon plus active et moins opportuniste, par la lecture de la littérature plutôt que par les contacts confraternels ou commerciaux. Ces derniers n'auraient cependant pas de réelle influence démontrée lorsque le médicament est perçu à risque élevé, ce qui semble être le cas pour les nouveaux anticoagulants. [34]

c. Perception du risque thromboembolique par les patients :

Les travaux ayant étudié la perception des risques thrombotiques et hémorragiques par les patients fournissent plusieurs éléments éclairants pour le médecin. [34]

De nombreux patients accordent davantage de valeur à l'éviction de l'effet indésirable d'un médicament qu'à l'éviction du même événement mais conséquent à la non-utilisation de ce médicament.

Ainsi, alors que les AVK ne semblent pas affecter particulièrement leur qualité de vie, beaucoup de patients se soucient de leurs effets indésirables. Cet élément participe probablement à la sous-prescription des anticoagulants par les médecins. Les patients n'accordent pas la même valeur aux effets indésirables : dans la FA, le désagrément causé par l'AVC (non fatal) est perçu deux à trois fois plus élevé que celui causé par les hémorragies digestives (non fatales). Si les patients préfèrent un traitement injectable à une contention veineuse, de façon plus générale, les préférences des patients dépendent des pathologies considérées et de leurs expériences thérapeutiques antérieures. La grande variabilité des préférences selon les patients incite à centrer la décision thérapeutique sur chacun d'entre eux. **[34]**

d. Décider avec le patient

La décision médicale partagée est un modèle de décision qui peut s'appliquer aussi bien lorsque le ratio bénéfices/risques est étayé que lorsqu'il est encore inconnu. Dans ce second cas, elle en appelle directement aux préférences du patient, l'objectif étant d'améliorer l'adéquation entre les valeurs du patient et l'option qui lui est proposée. **[34]**

Le processus de décision partagée peut se résumer en huit étapes :

- définir le problème de santé
- identifier les options de prise en charge possibles
- discuter les avantages et inconvénients de chaque option
- clarifier avec le patient ses valeurs et ses préférences
- évaluer et présenter les données de la science
- vérifier la compréhension par le patient
- prendre la décision (ou la reporter explicitement)
- organiser le suivi

[34]

Outre son aspect éthique, la décision partagée a montré qu'elle réduisait l'utilisation des options dont le bénéfice n'était pas clairement démontré. **[34]**

Des outils d'aide à la décision du patient ont été élaborés pour faciliter la mise en œuvre de la décision partagée. Le répertoire de l'université d'Ottawa ne recense cependant qu'un seul outil, en anglais, destiné aux choix d'instauration d'un anticoagulant. En attendant qu'un outil soit créé (en français) pour aider à choisir entre AVK et NACO, cinq axes de communication au patient sont proposés par l'ANSM :

- informer le patient (sur l'indication, la posologie, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les signes évocateurs d'un saignement, la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique et en cas d'oubli d'une prise)
- expliquer que tout oubli de dose affecte l'efficacité du médicament
- conseiller de conserver avec soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours
- programmer avec le patient le rythme du suivi
- l'orienter vers les documents d'information (disponibles notamment sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) [41]

En conclusion, en attendant que des travaux de recherche étayent les nombreuses zones d'ombres des NACO (antidotes, ratio coût/efficacité, prescription dans les populations particulières, aide à la décision), la connaissance des points clés pour la pratique et l'intégration des valeurs du patient dans la décision permettent au médecin de gérer l'incertitude inhérente à l'arrivée de tout nouveau médicament sur le marché.

Le nouveau paysage de la thérapeutique anticoagulante implique une information particulière du médecin et du patient (à consulter et à remettre aux patients sous NACO : « Carnet de traitement » sur www.gita-thrombose.org).

2. A l'officine

Les questions à se poser lors de la dispensation d'un NACO :

- Dabigatran : la ciclosporine, l'itraconazole, le kétoconazole et le tacrolimus sont contre-indiqués. Il faut rappeler au patient de ne jamais ouvrir les gélules.
- Rivaroxaban : les inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P sont susceptibles d'augmenter les concentrations de rivaroxaban. En cas

d'association avec le kétoconazole, le ritonavir ou la clarithromycine, par exemple, il est préférable de contacter le prescripteur pour envisager une solution.

- Pour tous les NACO : respecter les conditions d'utilisation pour les patients de plus de 85 ans, ayant une fonction rénale altérée ou de poids inférieur à 40 kgs. Prudence : les posologies sont différentes selon les indications. On ne dispose d'aucun antidote. Tout signe hémorragique, même léger, doit amener à consulter un médecin en urgence. **[4]**

En outre, je conseille aux pharmaciens officinaux d'afficher au sein de l'officine le tableau récapitulatif des indications et posologies des NACO disponible sur le site de l'ANSM. Celui-ci présente également les situations à risque hémorragique nécessitant une adaptation posologique.

3. Conseils associés

Très peu d'interactions avec les aliments n'ont été mises en évidence à la différence des AVK. De façon générale, il est conseillé de prendre son traitement par NACO au cours du repas.

Les gélules de Pradaxa® ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter tout risque de surdosage.

Compte tenu de la demi-vie très courte des anticoagulants oraux, une attention particulière doit être portée à l'adhésion au traitement, tant pour en assurer l'efficacité que pour prévenir tout risque iatrogène d'hémorragies, ces médicaments ne possédant pas d'antidotes spécifiques en cas de surdosage.

En cas d'oubli d'une dose d'anticoagulant, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié, sans toutefois doubler la dose quotidienne pour compenser, et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. Simplement, une même dose peut être prise, en une fois au lieu de deux habituellement en cas d'oubli de la première.

Le traitement de routine ne nécessite pas de surveillance biologique du niveau de coagulation. Cependant, la fonction rénale doit être contrôlée régulièrement afin de prévenir tout risque d'insuffisance rénale. De même, le patient doit être sensibilisé à l'importance de l'auto surveillance, en particulier de signes évocateurs d'hémorragies (hématomes spontanés, épistaxis, hématurie, selles noires...) pouvant annoncer un potentiel surdosage. [9]

Le patient doit être orienté chez son médecin traitant s'il évoque des symptômes nouveaux comme :

- Des saignements (gencives, nez)
- Un œil rouge
- Une hématurie ou du sang dans les selles
- Toute ecchymose inexplicée
- Tout saignement ou tout autre symptôme d'atteinte des lignées sanguine et plaquettaire (Pradaxa®)

[25]

4. Adhésion au traitement

Rappelons qu'un carnet de suivi du traitement par un NACO est disponible sur le site www.gita-thrombose.org

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

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

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

une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc...).

Un horaire de prise régulier sera conseillé. **[33]**

- Que faire en cas d'oubli d'une prise ?

En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée. La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6h après l'oubli pour un médicament en 2 prises par jour, jusqu'à 12h pour un médicament en une prise par jour.

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

- Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

Une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des NACO. **[33]**

- Comment s'assurer de l'adhésion au traitement ?

La simplification du schéma thérapeutique et l'absence de suivi biologique peuvent tendre à une banalisation du traitement, et donc à une non adhésion comme avec tous les traitements chroniques. Ce défaut d'adhésion pourrait être à l'origine d'un surcroît de récurrences thrombotiques imputées à tort à une inefficacité du traitement. Des efforts d'éducation thérapeutique doivent donc être entrepris pour s'assurer de la bonne adhésion au traitement.

Le recours à des carnets conseils devra être privilégié.

En cas de traitement prolongé, une évaluation régulière, par exemple lors des renouvellements d'ordonnance, devra être réalisée pour s'assurer de la bonne adhésion du patient à son traitement. On pourra pour cela s'aider d'outils simples

dérivés de ceux utilisés pour l'évaluation de l'adhésion au traitement dans l'hypertension artérielle (cf annexe 8). [42]

La détection d'une mauvaise adhésion au traitement doit conduire à une intensification des mesures d'éducation thérapeutique.

5. Suivi du patient

Le suivi du patient sous NACO associe une surveillance clinique (recherche de signes hémorragiques et de troubles gastro-intestinaux) à une surveillance biologique de la fonction rénale (une fois par an, rapprochée à trois fois par an chez le patient insuffisant rénal ou âgé).

Les tests biologiques d'hémostases sont ininterprétables sous NACO : il est inutile voire dangereux de les réaliser en l'absence d'hémorragie.

Le patient doit connaître la conduite à tenir en cas d'oubli de prise de son traitement.

La co-prescription d'antiagrégants plaquettaires, AINS ou aspirine, est à éviter avec les NACO. Ces interactions peuvent survenir dans le cadre de l'automédication, nécessitant d'autant plus de vigilance.

La survenue d'une grossesse doit faire arrêter le NACO jusqu'à la fin de l'allaitement.

6. Suivi biologique

Même si les études de phase III ont validé l'utilisation des nouvelles molécules en l'absence de suivi biologique de routine, les arguments en faveur de celle-ci peuvent être discutés, compte tenu de l'impact, de mieux en mieux documenté, de ces NACO

sur la coagulation et de l'attention que doivent y prêter les praticiens dans certaines situations particulières : évènement hémorragique ou thromboembolique, nécessité de chirurgie en urgence, situation d'éventuel surdosage ou suspicion d'un défaut de compliance... les possibilités d'intervention , dans ces situations, sont, en effet, assez limitées ou encore mal documentées : un arrêt simple du médicament demande 24heures pour faire disparaître 75% de la dose ; la dialyse n'est possible qu'avec le dabigatran avec un résultat obtenu en 2 à 3 heures ; et aucun antidote n'est réellement disponible sinon, encore au stade d'expérimentation animale. **[28]**

Les NACO ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostases de routine, ils perturbent presque tous les tests biologiques.

En effet, les tests semi-globaux tels que Temps de Céphaline Activé ou Temps de Quick (exprimé ou non sous forme d'INR), sont modifiés, mais de façon différente selon la molécule. Ils ne sont donc pas recommandés pour le dosage des NACO. On préférera des tests de la coagulation spécifiques, mais leurs utilisations posent un certain nombre de questions : quels tests ? quelle disponibilité ? quelles valeurs cibles ? quelles spécificité et sensibilité ?

Il n'existe aujourd'hui aucune valeur cible pour adapter ces traitements, ni de valeur pour lesquelles le risque hémorragique est jugé trop important. Les notices de ces médicaments se contentent de spécifier les valeurs attendues pour 50 % des patients déterminés à partir des études de phase III, ce qui en pratique est peu utile. **[28]**

Le temps de prothrombine (et donc l'INR), et le TCA sont allongés, mais ils ont une mauvaise corrélation avec l'activité anticoagulante réelle de ces médicaments et ne servent pas à les évaluer. Un allongement de ces deux tests de plusieurs fois le contrôle (4 à 5 fois) est néanmoins indicateur d'un surdosage.

Le développement de tests de coagulation plus spécifiques et plus corrélés avec la vraie activité in vivo de ces anticoagulants est en cours. Le but n'est pas de surveiller régulièrement l'activité anticoagulante de ces médicaments, ce qui n'est pas indiqué, mais de disposer de tests permettant d'évaluer l'adéquation du dosage

en cas d'accident thrombotique ou hémorragique et chez des patients à risque de sous- ou surdosage (patient âgé dénutri, patient obèse, insuffisants rénaux...).

Les tests de coagulation qui sont à l'étude pour cette tâche sont :

- Le temps d'écarine, ou bien un temps de thrombine dilué type Hémoclot pour les IDT (dabigatran)
- Un test d'activité anti-Xa spécifique des IDXa (rivaroxaban, apixaban), différent du test d'activité anti-Xa employé pour les HBPM [8]

Néanmoins, la standardisation de ces tests et leurs intervalles de référence restent à être bien définis et validés. [8]

a. Surveillance biologique

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

[33]

b. Situations cliniques particulières pouvant nécessiter une étude de la coagulation

- Chirurgie ou acte invasif urgent
- Altération de la fonction hépatique et/ou rénale
- Récidive thrombotique ou hémorragique. Observation par le patient de saignements mineurs
- Interactions médicamenteuses
- Problème d'adhésion du patient au traitement

- Contrôle biologique de l'efficacité d'antidotes

[6]

c. Retentissement des NACO sur les tests de coagulation

Les NACO allongent les tests courants de la coagulation (TQ, TCA...) ; ils peuvent fausser le dosage de nombreux examens de coagulation : dosage des facteurs, recherche d'anticoagulant circulant, dosage du fibrinogène, dosage de l'AT, des protéines C et S activités, test de résistance à la protéine C activée. La connaissance de leur retentissement sur la coagulation est indispensable dans des situations cliniques particulières et pour ne pas surprendre le clinicien (cf annexe 9). **[6]**

d. Quels tests

La tendance est de préférer le dosage de l'activité anti-Xa et anti-IIa respectivement qui sont spécifiques avec une expression des résultats en ng/ml à l'aide de plasmas calibrés (à teneur prédéterminé en médicament). **[28]**

Le rivaroxaban exerce un effet plus marqué sur le temps de Quick que sur le TCA. Le dabigatran étexilate allonge davantage le TCA que le temps de Quick.

Les études pharmacologiques et pharmacocinétiques ont montré que le temps de thrombine dilué ou Hemoclot®, d'une part, et le temps de Quick et la mesure de l'activité anti-Xa, d'autre part, sont respectivement les tests les plus appropriés pour la mesure de la concentration du dabigatran et du rivaroxaban.

Les tests biologiques disponibles pour chaque molécule sont regroupés en annexe 10.

i. Dabigatran

Le temps de thrombine modifié (HémoclotW) ou le temps d'écarine sont des tests spécifiques de l'activité antithrombine du dabigatran.

La mesure du temps de thrombine dilué (HemoClot TT®, Hyphen), du temps d'écarine (ECT) par coagulation ou chromogénique (Stago), et du temps de céphaline activé (TCA) peut fournir des informations utiles :

- Le TT calibré et dilué est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/ml), comparable à celle attendue. Il est extrêmement sensible à la présence de dabigatran dans le plasma et peut donc être utilisé pour confirmer la prise de dabigatran. **[6]** Le test Hémoclot TT® consiste à incuber un pool de plasmas normaux avec le plasma à étudier dilué, puis à mesurer un temps de coagulation après ajout de thrombine. La relation entre le temps de coagulation mesuré et la concentration en dabigatran (établie avec un calibrateur dabigatran), linéaire, permet de rendre un résultat en concentration de dabigatran (ng/ml).
- L'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine
- Le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran, la relation entre le temps mesuré et la concentration en médicament n'est plus linéaire en cas de surdosage. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

On peut également utiliser un dosage de l'activité anti-IIa chromogénique.

Le tableau suivant indique les valeurs seuils des tests de coagulation au-delà desquelles le risque hémorragique est majoré :

Figure 2 : valeurs seuils des tests de coagulation

Test (valeur à l'état résiduel)	Indication	
	Prévention des ETEV	Prévention de l'AVC et de l'ES
TT dilué [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données	> 3
TCA [x-fois la limite supérieure de la normale]	> 1,3	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

[5]

ii. Rivaroxaban

Une simulation des concentrations plasmatiques utiles de rivaroxaban, dans des « cas extrêmes » (patients âgés, de petit poids, avec clairance de la créatinine de l'ordre de 30ml/min) a suggéré qu'aucune adaptation ne semblait nécessaire, une posologie de 10 mg/jr paraissant convenir à une très large population de patients.

Il semble donc, que compte tenu de la large fenêtre thérapeutique du rivaroxaban à posologie fixe, de son impact anti-thrombotique facilement prédictible à partir des études pharmacologiques et aussi, des nombreux essais cliniques réalisés sans surveillance de la coagulation, qu'il est possible de s'abstenir d'une surveillance régulière de la coagulation sous traitement.

A l'inverse, des études observationnelles récentes ont montré que l'action du dabigatran ou du rivaroxaban semble moins dépendante des concentrations plasmatiques obtenues que de certains paramètres individuels propres aux patients (sexe, poids corporel, fonction rénale...).

Une étude récente a montré l'artefact induit par la présence de rivaroxaban, sur la mesure de l'activité plasmatique des autres facteurs de la coagulation (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FXI, FXII).

Une autre étude allemande a relevé une influence significativement différente sur la coagulation des posologies prophylactique et thérapeutique. [14]

Toutes ces contradictions nous amènent tout de même à trouver des solutions en cas de besoin d'une surveillance biologique.

Ainsi, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés et du temps de Quick. [5]

- Temps de Quick

Plusieurs études ont démontré des corrélations entre les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et le taux d'activité prothrombinique (TP ou temps de Quick). Ce dernier progresse de façon linéaire avec l'augmentation des concentrations plasmatiques, mais cet allongement du temps de Quick est très variable selon le réactif utilisé.

Une autre étude a montré que cette augmentation du TP en fonction de concentrations plasmatiques croissantes de rivaroxaban suivait des courbes différentes chez les sujets sains, en fonction de leur âge, avec une élévation plus rapide chez les sujets jeunes de sexe masculin.

De fait, il est nécessaire d'avoir recours à des plasmas lyophilisés contenant une quantité connue de l'anticoagulant, confirmée ou corrigée par dosage HPLC au laboratoire Bayer Healthcare. Un étalonnage réalisé avec ce coffret de 4 plasmas calibrés permet de rendre le résultat en ng/ml de rivaroxaban.

- Activité anti-Xa

Pour le rivaroxaban ou l'apixaban, la mesure de l'activité anti-Xa semble être la plus pertinente.

En effet, celle-ci utilise une méthode modifiée (le plasma doit être plus dilué) : Rotachrom®, Stachrom®, Coatest® ou autre. Ces tests sont sensibles aux héparines, au fondaparinux et aux nouvelles molécules à action directe anti-Xa. Il a été mis au point une technique spécifique et sensible seulement aux anti-Xa directs.

Il faudra cependant faire attention au fait que ces tests ne mesurent pas directement des concentrations mais des mesures d'activité enzymatique exprimées en concentration.

iii. Eliquis

Les concentrations plasmatiques en apixaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés, comme le test Rotachrom® anti-FXa.

La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-facteur Xa est linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban, et la précision du dosage Rotachrom® est bonne dans des limites acceptables pour l'utilisation en laboratoire clinique. [5]

e. Quand prélever le sang des patients ?

- Au moment de l'activité anticoagulante maximale : Cmax : 2 à 3h après la prise
- Eventuellement en « résiduel » : Cmin, juste avant la prise suivante (un Cmin élevé signifierait qu'il existe une accumulation du médicament évoquant un risque hémorragique).

[6,14]

En conclusion, il paraît judicieux de réserver la surveillance régulière de la coagulation sous NACO à des situations cliniques particulières : patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques, poids extrêmes... ; aux complications hémorragiques évoquant un surdosage ; aux échecs de traitement pouvant être liés à un défaut de compliance, à un sous-dosage ou à la prise de co-médications ; et

aussi à la prise en charge des accidents hémorragiques dans un contexte d'intervention chirurgicale.

Les sensibilités de ces tests ne semblent pas suffisantes pour contrôler l'adhésion à ces traitements. Par ailleurs, les modifications d'activités anti-Xa sont différentes d'une molécule à l'autre (rivaroxaban, apixaban) rendant l'interprétation de ces résultats hasardeuse sans connaissance au préalable de la molécule.

Bien qu'elle soit pour l'instant moins accessible, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, pourrait être une alternative intéressante pour réaliser un suivi biologique. C'est la méthode de référence pour déterminer, de façon directe, spécifique et de façon plus sensible, les concentrations de ces molécules. Aujourd'hui, seuls les résultats obtenus avec cette technique sont corrélés avec les événements thrombotiques ou hémorragiques.

7. Plan de gestion des risques

Les NACO font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des PGR, comprenant des études de cohorte non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi en pratique courante, ainsi que des documents d'information sur le risque potentiel de saignement au cours du traitement, validés par l'ANSM dans l'indication « prévention des AVC et des ES dans la FA » :

- Un guide de prescription afin de sensibiliser au risque potentiel de saignement et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque
- Une carte de surveillance à remettre aux patients

[5]

a. Dabigatran

Le PGR européen définit les effets hémorragiques comme un risque identifié, de même que les troubles digestifs, l'hypersensibilité et l'utilisation chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque (contre-indiquée).

Les risques potentiels sont : les atteintes hépatiques (du fait de l'expérience passée du ximélagatran), l'infarctus du myocarde et les embolies pulmonaires.

Le PGR comprend également la surveillance des interactions médicamenteuses ainsi que des populations à risques : insuffisants rénaux sévères, patients âgés de plus de 75 ans, patients ayant une atteinte hépatique, femmes enceintes et allaitant, patients de moins de 18 ans, patients de faible poids, prise en charge des surdosages. [5, 43]

On y retrouve :

- 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 pharmacocinétique chez des 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 des prescripteurs et des patients. [44]

b. Rivaroxaban

Le PGR européen comprend notamment :

- La pharmacovigilance classique, avec une surveillance rapprochée des cas de saignements et des effets indésirables hépatiques, rénaux, pancréatiques...
- Des études de cohorte ouvertes observationnelles XAMOS, XALIA, XANTUS comparent la sécurité d'emploi du Xarelto versus un traitement standard dans respectivement la thrombo-prophylaxie après chirurgie des membres inférieurs, le traitement de la TVP et de l'EP, la prévention de l'AVC ischémique et des embolies systémiques chez les patients atteints de FANV
- Des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni pour décrire les patients traités et le bon usage

dans les indications de chirurgie orthopédique majeure et les indications médicales.

- Des études de cohorte internationales non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi de Xarelto 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 des prescripteurs et des patients. **[44]**

Ce PGR a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance. **[5]**

Les risques identifiés dans le cadre du PGR sont les hémorragies, les effets gastro-intestinaux, l'hypersensibilité.

Les risques potentiels sont l'atteinte hépatique, pancréatique et rénale.

D'autres points sont concernés comme les interactions médicamenteuses, la description de la population traitée en particulier le sujet âgé de plus de 75 ans, la surveillance de la fonction rénale et la prise en charge du surdosage. **[43]**

c. Apixaban

Le PGR européen de l'apixaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques issus de la notification spontanée ou des essais cliniques en cours. **[5]**

On va également y trouver des études d'utilisation. **[44]**

Un bilan du programme de gestion des risques a été réalisé en juillet 2010. Il n'a pas permis d'identifier de nouveaux effets indésirables ou des taux inattendus des effets connus. **[5]**

8. Plan d'action NACO de l'ANSM

Il a pour but de rappeler les différentes informations sur les NACO mises en ligne depuis leur prise en charge en 2012 dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA et de préciser les prochains points d'étapes en termes de réunions de travail, de mise en place d'études et d'informations relatives à ces spécialités.

Le plan d'action NACO de l'ANSM s'articule autour de plusieurs axes :

- La surveillance renforcée du profil de sécurité de ces spécialités au niveau européen, par l'évaluation semestrielle des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR), ainsi qu'au niveau national, par les suivis nationaux de pharmacovigilance mis en place depuis le début de la commercialisation de ces spécialités
- Le PGR mis en place au niveau européen, prévoyant notamment la conduite d'études observationnelles, de registres de recueil des effets indésirables d'intérêt (hémorragies, hépato-toxicité, etc), d'enquêtes prescripteurs ainsi que des documents de minimisation du risque
- Les communications mises en ligne sur le site de l'ANSM depuis la mise à disposition des NACO dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, visent à sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation des NACO, et la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de l'AMM, à savoir leurs indications thérapeutiques et contre-indications, posologies, mises en garde et précautions d'emploi ainsi que leurs interactions médicamenteuses.
- Le contrôle à priori de la publicité destinée aux professionnels de santé, qui fait l'objet d'une évaluation particulièrement attentive
- L'analyse des données de vente et de remboursement afin de décrire leur évolution trimestrielle. Une analyse comparative des données de vente des

NACO et des AVK au niveau européen pourra également être effectuée en parallèle pour les principaux marchés européens.

- L'analyse des données d'utilisation à partir des données de l'assurance maladie (échantillon généraliste des bénéficiaires des données du SNIIRAM), afin de caractériser le profil des patients recevant ces NACO (caractéristiques sociodémographiques, co-prescriptions, switch d'une classe thérapeutique à une autre, éventuellement survenue de certains évènements cliniques...). Une actualisation trimestrielle de ces données sera faite par la suite.
- La réalisation de deux études pharmaco-épidémiologiques au niveau national, en coopération avec la CNAMTS :
 - Une étude de cohorte pilotée par l'ANSM, ayant pour but de comparer, à partir des données de l'assurance maladie les profils de risques, en particulier hémorragiques, entre les patients traités par NACO en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK. L'étude portera également sur l'analyse des éventuels évènements cardiovasculaires survenus dans ces deux groupes.
 - Une étude de cohorte pilotée par la CNAMTS, dont les objectifs sont de suivre de manière prospective les patients pour lesquels sont initiés des traitements par AVK ou NACO et d'étudier la survenue des évènements hémorragiques et cardiovasculaires dans chacun des deux bras de l'étude.

[15,44]

Le comité technique de pharmacovigilance est favorable à la poursuite de ces suivis nationaux avec un allègement de leurs modalités de présentation. Un bilan semestriel des cas graves devra être effectué, avec l'utilisation d'indicateurs prédéfinis (taux de notification des accidents hémorragiques...). Ils devront notamment inclure les EI graves évitables, sur lesquels une communication devrait d'ailleurs être envisagée.

9. Pharmacovigilance

« L'erreur de prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants » fait partie de la liste des 12 « never events », évènements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé.

Le profil des erreurs avec les NACO est différent de celui des AVK : en effet, pour les AVK, l'erreur d'administration vient généralement du patient lui-même (principalement confusion entre Prévican® et Nébivolol® ou Prévican® et Lisinopril®).

Pour les NACO, les erreurs d'administration et de prescription sont liées entre autre aux professionnels de santé en lien avec la complexité des indications et des posologies en fonction des populations traitées (patients âgés, fonction rénale). **[15]**

La nécessité de continuer à informer et former les professionnels de santé sur le bon usage de ces médicaments et notamment sur le relai AVK/NACO a été soulignée. **[15]**

Les professionnels de santé doivent déclarer tout évènement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d'Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au CRPV dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site internet de l'ANSM. **[40]**

Bien qu'inscrite dans le Code de santé publique (article R. 5144.19), la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus est connue pour être très en deçà de la réalité. Une expérience réalisée en 2010 par un médecin généraliste parisien suggère ainsi que si tous les professionnels déclaraient systématiquement tout évènement suspect, un médecin généraliste réaliserait une déclaration tous les deux jours, et quelques cinq millions d'effets indésirables (dont 400 000 graves) seraient recensés annuellement (alors que seuls 1464 évènements dont 759 graves ont été déclarés en 2007). **[45]**

Parmi les freins expliquant cette sous-déclaration, on retrouve son aspect chronophage, la lourdeur du formulaire à remplir, l'absence de retour d'information au notificateur et le mode de notification par voie postale uniquement. **[34]** Pour y pallier, le système de déclaration s'est ouvert en 2011 aux patients et aux

associations de patients, qui peuvent maintenant signaler un effet indésirable directement sur le site de l'Agence nationale pour la sécurité du médicament (ANSM).

Bien que de plus en plus de pays intègrent le signalement d'effets secondaires par les patients, la valeur de ce type de déclaration reste peu connue. Les études semblent montrer que les patients signalent des effets et des médicaments similaires à ceux mentionnés par les médecins. [34]

La mise sur le marché des NACO fait l'objet d'une attention particulière au niveau européen. Un programme de gestion des risques spécifique a été mis en place, alliant l'élaboration de documents d'information (guide de prescription pour les médecins et carte de surveillance pour les patients) et le suivi observationnel de cohortes. Ces cohortes surveillent la survenue des accidents hémorragiques, mais aussi des atteintes hépatiques (pour les trois molécules), pancréatiques et rénales (pour le rivaroxaban) et des infarctus du myocarde (pour le dabigatran). [5]

10. Carnet de suivi

Les membres du comité technique de pharmacovigilance ont discuté de la possibilité de mettre en place un carnet patient, pouvant intégrer l'ensemble des traitements anticoagulants pris par le patient et permettant le suivi du poids et de la fonction rénale des patients traités. La faible adhérence au carnet AVK a été soulignée, ce qui limite la pertinence de cette proposition. [15]

Cependant, comme nous l'avons déjà précisé, un carnet est disponible sur le site www.gita-thrombose.org

D. Prise en charge de l'hémorragie

1. Généralités

L'utilisation de médicaments anticoagulants expose à des événements hémorragiques graves. Dans certaines situations (hémorragie majeure, intervention chirurgicale imminente, intoxication, etc.), un antidote s'avère indispensable pour neutraliser l'effet de ces médicaments.

Deux types d'antidotes sont envisageables. Ceux qui possèdent une activité spécifique dirigée contre le médicament et ceux qui possèdent un effet non spécifique permettant de restaurer l'activité coagulante du sang.

Pour les médicaments AVK, les deux types d'antidotes sont disponibles. La vitamine K est l'antidote spécifique, mais elle ne possède pas d'effet immédiat. Elle permet le retour progressif de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Son utilisation est limitée aux surdosages sans risques hémorragiques graves. Pour les événements hémorragiques graves, on utilisera des concentrés de complexe prothrombinique associés à la vitamine K. **[28]**

Pour tous les nouveaux anticoagulants, il n'existe pas à ce jour d'antidote spécifique. Plusieurs pistes pour le développement d'antidotes spécifiques à ces médicaments (par exemple, administration d'un facteur Xa modifié, inactif, mais qui garde une forte affinité aux ID_{Xa}) sont en cours de recherche. **[8]**

Des auteurs ont proposé l'administration de facteur VII activé recombinant, de divers concentrés de facteurs de la coagulation ou de plasma frais, mais aucune étude n'a validé ces traitements chez l'homme en cas de surdosage compliqué d'hémorragie active. L'utilisation de ces antidotes non spécifique reste peu documentée et entraîne un coût important. La possibilité d'avoir recours à des techniques épuratrices notamment l'hémofiltration reste une possibilité pour le dabigatran malgré les difficultés de mise en place pour les patients instables.

Le NovoSeven® ou facteur VII activé et le FEIBA® ou complexe prothrombinique activé pourraient réduire l'activité anticoagulante de ces médicaments.

Que faire en cas de saignement sous NACO ?

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

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

Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50g chez l'adulte).

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

Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé. **[33]**

2. Chirurgie programmée

En l'absence d'expérience de la gestion péri-opératoire avec ces nouveaux médicaments, il est proposé une adaptation des recommandations publiées par la HAS pour les AVK disponible sur le site www.has-sante.fr. **[16]**

La même stratification pourrait être proposée mettant d'un côté des patients à risque thrombotique élevé qui vont bénéficier d'un relais par héparine de bas poids moléculaire, à raison de deux injections sous-cutanées par jour... et les autres. Il s'agit des patients en arythmie complète avec un score de CHADS supérieur ou égal à 2 ou des patients traités récemment pour un événement thromboembolique veineux.

Les patients porteurs d'une valve mécanique sont exclus de cette approche car les nouveaux anticoagulants oraux ne sont pas autorisés ici.

Pour les autres patients, traités pour un risque thrombotique moins important, l'arrêt simple du traitement anticoagulant oral 5 jours avant l'intervention semble suffisant, sans relais par les héparines de bas poids moléculaire.

Les modalités de la gestion péri-opératoire du traitement anticoagulant tiennent ainsi compte de la nature de l'intervention (risque hémorragique), des caractéristiques du patient, et du risque thrombotique justifiant le traitement anticoagulant au long cours (cf annexe 11):

a. Situations à faible risque hémorragique :

Les situations à faible risque hémorragique sont gérées en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques du médicament (délai d'action rapide et demi-vie courte en moyenne).

Il s'agit des actes pour lesquels une hémorragie, si elle survenait, serait non critique par sa localisation et son volume et/ou facilement contrôlable par des mesures simples d'hémostase mécanique.

Ces éléments doivent être appréciés en fonction de la nature de l'acte, du type d'anesthésie, des possibilités de surveillance postopératoire et des conditions propres au patient, en particulier la prise d'autres médicaments pouvant interférer avec l'hémostase.

Des exemples concernant les actes les plus courants sont disponibles sur le site de la HAS. Un certain nombre de procédures actuellement réalisées sans interruption des AVK, doivent très probablement pouvoir également être réalisées sous traitement par les NACO, ou après une interruption de 24h. Il s'agit essentiellement des actes de chirurgie cutanée, cataracte, certains actes de chirurgie buccodentaire et d'endoscopie digestive, certains actes de rhumatologie de faible risque hémorragique. Chez ces patients, sous réserve d'une évaluation biologique de

l'absence de surdosage par la mesure de l'INR, les AVK n'auraient pas été interrompus.

Une monothérapie associée par aspirine ne modifie pas la proposition ci-dessous.

Du fait de l'absence d'agent de réversion validé, il est proposé de réaliser une courte fenêtre thérapeutique. En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24h avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur (si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48h).

Le NACO ne doit donc pas être pris la veille au soir de la chirurgie, ni le jour de celle-ci. Ainsi, en cas de prise habituelle le matin, la dernière prise aura ainsi lieu la veille à huit heures; en cas de prise habituelle le soir, la dernière prise aura lieu l'avant-veille au soir.

Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96h au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr entre 30 et 50 ml/min. En effet, le dabigatran dont l'élimination est essentiellement rénale et la demi-vie atteint 17 heures, n'est plus présent dans la circulation plasmatique au-delà des 4 jours.

En ce qui concerne la reprise postopératoire des NACO, si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8h après l'intervention (le GIHP propose la reprise à dose prophylactique le soir suivant l'intervention uniquement pour la prothèse totale de hanche ou de genou (AMM)).

Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72h. La prévention anti-thrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à dose préventive à partir de 6 ou 8h après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé. **[46,47]**

b. Situations à risque hémorragique modéré ou majeur

En l'absence d'expérience clinique, d'antidote validé, et de tests de laboratoire simples universellement accessibles pour guider la prescription, les chirurgies à risque hémorragique modéré ou élevé sont gérées de manière prudente, protégées si nécessaire par un anticoagulant parentéral.

En effet, la pharmacocinétique individuelle est imparfaitement prédictible et ne permet pas d'être assuré de l'élimination complète du médicament en moins de quatre jours chez 100 % des sujets. En l'absence d'agent de réversion validé, la concentration résiduelle de sécurité doit, jusqu'à preuve du contraire, être voisine de 0 pour les actes à risque hémorragique élevé.

Ainsi, une interruption des traitements 5 jours avant la procédure semble suffisante, compte tenu de la pharmacocinétique de ces produits, sauf peut-être chez les patients insuffisants rénaux modérés (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min) traités par dabigatran.

Le schéma reprend celui recommandé pour les AVK. **[48]** La dernière prise du NACO aura lieu à j-5 de l'intervention si le médicament est habituellement pris le soir (j-4 si le médicament est habituellement pris le matin).

Les patients à haut risque thromboembolique (MTEV récidivante, antécédent récent de TVP ou d'EP, antécédent cardio-embolique systémique sur FA non valvulaire) bénéficieront pendant cette fenêtre d'un traitement anti-thrombotique parentéral : HBPM (dose curative en deux injections SC par jour) ou HNF (deux injections SC par jour à dose adaptée sur le TCA) en cas de contre-indication aux HBPM.

Ce traitement sera introduit en préopératoire 24 heures après la dernière prise de NACO et arrêté 24 heures avant l'intervention (12 heures pour l'HNF).

En postopératoire, la prophylaxie de la MTEV doit être réalisée selon les modalités usuelles. Elle repose sur une HBPM (ou HNF), puisque les NACO n'ont pas l'AMM pour les chirurgies autres que l'orthopédie majeure (PTH, PTG). Le NACO sera ensuite réintroduit lorsque le risque hémorragique sera considéré comme contrôlé, généralement 48 à 72 h après l'acte chirurgical. Il ne doit y avoir aucun chevauchement entre le traitement parentéral et le NACO. Lorsque la réintroduction de ce dernier sera décidée, la première prise interviendra à l'heure prévue pour

l'administration suivante de l'héparine, que celle-ci soit donnée à dose préventive de la MTEV ou à dose plus élevée. [46,47]

3. Chirurgie urgente

Lorsqu'un patient prenant l'un des nouveaux anticoagulants oraux doit être opéré en urgence ou est confronté à un syndrome hémorragique, la persistance de l'effet de l'anticoagulant peut poser des problèmes difficiles.

De manière générale l'anticoagulant non AVK doit être interrompu et dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12h au moins pour opérer et si possible 24h après la dernière prise. [33]

Mais les recommandations 2010 de la Société européenne d'anesthésiologie (ESA) proposent des attitudes qui reposent sur une hypothèse pharmacocinétique : avant de réaliser une anesthésie axiale, il est proposé d'attendre deux demi-vies du médicament si celui-ci est prescrit uniquement à dose préventive (par exemple, demi-vie du rivaroxaban 9-13 h, délai de 18-26 h).

Puis le traitement est repris au minimum après un délai de 8 heures après la fin de l'intervention (temps nécessaire pour une hémostase, consensus d'experts), délai duquel est retranché le temps pour arriver au pic de concentration ou Tmax (par exemple Tmax du dabigatran 2 h, délai 8 h-2 h = 6 h).

Toutefois, ces recommandations ne concernent que les doses préventives et elles restent théoriques en ne mettant pas complètement à l'abri d'une complication hémorragique.

En effet, plusieurs paramètres compliquent la gestion de ces produits :

- la variabilité intra- et interindividuelle ;
- les nombreuses interactions médicamenteuses
- les variations dans le temps de la fonction rénale ;
- enfin la dose préventive élevée du dabigatran en chirurgie orthopédique (220 mg en une prise) qui n'est pas différente de la dose curative basse pour la fibrillation atriale (220 mg en deux prises de 110 mg).

Il convient donc de gérer au cas par cas en pesant le bénéfice/risque de l'anesthésie.

Dans un certain nombre de cas, les héparines de bas poids moléculaire pourront également être préférées.

Dans tous les cas, le GIHP préconise lors d'une chirurgie urgente, de:

- noter : âge, poids, nom du médicament, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
- prélever :
 - créatininémie (calculer une clairance selon Cockcroft)
 - dosage spécifique : temps de thrombine modifié pour le dabigatran et activité antiXa spécifique pour le rivaroxaban
- contacter le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer
- interrompre le traitement

Une co-médication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement.

a. Pradaxa

Voici les recommandations du GIHP spécifiques à la chirurgie urgente pour un patient sous dabigatran.

Le GIHP a suggéré de doser la concentration plasmatique des anticoagulants lorsque cela est possible. **[46]**

i. Dosage spécifique disponible

- $[dabigatran] \leq 30ng/ml$: opérer
- $30ng/ml \leq [dabigatran] \leq 200ng/ml$:
 - Attendre jusqu'à 12h (il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12h ») puis nouveau dosage (ce deuxième dosage peut

permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil 30ng/ml)

- **OU** (si délai incompatible avec l'urgence) opérer, et si saignement anormal, antagoniser l'effet anticoagulant (CCP= 25-50 UI/kg ou FEIBA= 30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité)

- 200ng/ml ≤ [dabigatran] ≤ 400ng/ml :
 - Attendre 12-24h puis nouveau dosage **OU** (si délai incompatible avec l'urgence)
 - Retarder au maximum l'intervention
 - Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50ml/min
 - Opérer, si saignement anormal : antagoniser

- [dabigatran] > 400ng/ml :
 - Surdosage - Risque hémorragique majeur
 - Discuter la dialyse avant la chirurgie

ii. Indisponibilité immédiate de dosage spécifique

En l'absence de possibilité de dosage spécifique, il est proposé de définir la conduite à tenir sur la base de tests classiques (taux de prothrombine/temps de céphaline avec activateur). Il s'agit d'une solution dégradée, les tests classiques ne permettant pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulant. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques. La détermination des seuils hémostatiques est empirique.

- Ratio TCA ≤ 1,2 et ratio TQ ≤ 1,2 (TP ≥ 70-80%) : opérer
- Ratio 1,2 < TCA ≤ 1,5 ou ratio TQ > 1,2 (TP < 70-80%) :
 - Attendre jusqu'à 12h et obtenir un dosage spécifique/nouveau TP-TCA **OU** (si délai incompatible avec l'urgence)
 - Opérer, si saignement anormal : antagoniser
- TCA > 1,5 :

- Attendre 12-24h et obtenir un dosage spécifique/nouveau TP-TCA
OU
- Si Cockcroft < 50ml/min, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser

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

b. Xarelto

i. Dosage spécifique disponible

- [rivaroxaban] ≤ 30ng/ml : opérer
- 30ng/ml ≤ [rivaroxaban] ≤ 200ng/ml :
 - Attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage
 - **OU** opérer, et si saignement anormal, antagoniser l'effet anticoagulant (CCP= 25-50 UI/kg ou FEIBA= 30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité)
- 200ng/ml ≤ [rivaroxaban] ≤ 400ng/ml :
 - Attendre 12-24h puis nouveau dosage **OU** (si délai incompatible avec l'urgence)
 - Retarder au maximum l'intervention
 - Opérer, si saignement anormal : antagoniser
- [rivaroxaban] > 400ng/ml :
 - Surdosage - Risque hémorragique majeur

ii. Indisponibilité immédiate de dosage spécifique

- Ratio TCA $\leq 1,2$ et ratio TQ $\leq 1,2$ (TP $\geq 70-80\%$) : opérer
- Ratio $1,2 < \text{TCA} \leq 1,5$ ou ratio TQ $> 1,2$ (TP $< 70-80\%$) :
 - Attendre jusqu'à 12h et obtenir un dosage spécifique/nouveau TP-TCA **OU** (si délai incompatible avec l'urgence)
 - Opérer, si saignement anormal : antagoniser
- TCA $> 1,5$:
 - Attendre 12-24h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage **OU**
 - Retarder au maximum l'intervention
 - Opérer, si saignement anormal : antagoniser

[46]

Ces propositions ne s'appliquent pas à l'apixaban pour l'instant.

4. Hémorragie sous Rivaroxaban

Le rivaroxaban n'est pas dialysable du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques. **[15]**

Il n'existe pas d'antidote spécifique au rivaroxaban. L'utilisation de charbon actif pourra être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

La prise en charge doit reposer en premier lieu sur une évaluation de la gravité, actuelle ou potentielle, de l'hémorragie, et du délai estimé d'élimination du médicament.

En cas d'hémorragie non majeure mais cliniquement évidente (épistaxis, hématurie macroscopique, hématomes superficiels étendus, hématomes musculaires. . .), justifiant en pratique un avis médical, le traitement doit être suspendu (compte tenu de la demi-vie de la molécule (8-13 h), l'arrêt du traitement conduit, en l'absence d'insuffisance rénale ou de médicaments interférents, à une concentration faible du médicament approximativement en 24 h après la dernière prise). Il sera repris sans réduction de dose lorsque le saignement aura été contrôlé

par les moyens usuels adaptés (par exemple compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine ou de produits sanguins).

En cas de répétition de ces événements, l'indication du traitement et le choix d'un autre anticoagulant devront être discutés.

En cas d'hémorragie majeure (notamment digestive, intracérébrale ou dans des organes critiques), ou d'hémorragie cliniquement évidente persistant malgré une prise en charge bien conduite, le patient devra être hospitalisé, le traitement suspendu, et le saignement traité par les manoeuvres hémostatiques interventionnelles adaptées.

Le dosage au pic (environ deux heures) permet de savoir si l'on se situe dans les concentrations attendues (117 ± 78 ng/mL avec une mesure de l'anti-Xa spécifique au rivaroxaban), sachant que ce dosage spécifique n'est actuellement pas disponible en pratique courante. **[49]**

Enfin, les rares données en notre possession suggèrent un intérêt potentiel à l'utilisation des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) à la dose de 50 U/kg ou des complexes activés (FEIBA®) à la dose de 30-40 U/kg, pour des concentrations observées en moyenne sous posologie thérapeutique de rivaroxaban. **[16, 50, 51]**

5. Hémorragie sous Dabigatran

Il n'existe pas d'antidote spécifique au dabigatran. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée.

Le dabigatran étant à 15 % lié aux protéines, il serait dialysable, L'hémodialyse et l'hémofiltration peuvent éliminer progressivement le dabigatran du plasma, mais cette technique est lourde et l'expérience clinique limitée.

Le charbon activé peut absorber le dabigatran s'il est administré dans les deux heures après la prise de dabigatran.

Un dosage au pic (deux heures) à l'aide de l'Haemoclot1 permet d'évaluer un éventuel surdosage, auquel cas, le traitement sera suspendu.

Des CCP activés (par exemple FEIBA), le facteur VIIa recombinant ou des concentrés de facteurs de coagulation V-X-II (FV-VII-X-II) (Kanokad®, Kaskadil®) peuvent être envisagés.

Leur activité correctrice est faible pour le dabigatran et forte pour le rivaroxaban.

[5]

Voici les recommandations du GIHP. Celles-ci sont valables pour le dabigatran et le rivaroxaban **[46]** :

i. Dosage spécifique disponible

- Hémorragie dans un organe critique (intracérébral, sous-dural aigu, intra-oculaire) :
 - FEIBA® 30-50 UI/kg ou
 - CCP 50 UI/kg
- Hémorragie grave selon la définition HAS 2008 (hors cas précédent) :
 - Si [] ≤ 30ng/ml : pas d'antagonisation
 - Privilégier un geste hémostatique immédiat
 - Si pas de geste hémostatique immédiat et si [] > 30ng/ml : discuter l'antagonisation (CCP = 25-50 UI/kg ou FEIBA = 30-50 UI/kg)

ii. Indisponibilité immédiate de dosage spécifique

- Hémorragie dans un organe critique (intracérébral, sous-dural aigu, intra-oculaire) :
 - FEIBA® 30-50 UI/kg ou
 - CCP 50 UI/kg

- Hémorragie grave selon la définition HAS 2008 (hors cas précédent) :
 - Si ratio TCA \leq 1,2 et ratio TQ \leq 1,2 (TP \geq 70-80%): pas d'antagonisation
 - Privilégier un geste hémostatique immédiat
 - Si pas de geste hémostatique immédiat et si ratio TCA $>$ 1,2 (isolé) ou ratio TQ $>$ 1,2 (TP \leq 70-80%): discuter l'antagonisation (CCP = 25-50 UI/kg ou FEIBA = 30-50 UI/kg) et obtenir un dosage spécifique.

6. Hémorragie sous Apixaban

En cas d'hémorragie sous traitement, aucun antidote n'a fait l'objet d'étude clinique pour le moment. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

Si ces mesures ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. Cependant, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée à ce jour. **[5]**

Une étude chez le chien suggère que l'utilisation de charbon actif peut être envisagée dans la prise en charge d'un surdosage par apixaban.

Le dosage au pic d'activité (environ deux heures) n'est actuellement pas disponible en pratique courante mais on sait qu'environ 18h après une prise unique d'apixaban, l'activité anti-Xa n'est plus détectable dans le sang. **[49,52]**

Un tableau récapitulatif des « antidotes » aux NACO est disponible en annexe 12. **[6]**

7. Avenir

Aujourd'hui, des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation (phases I et II).

Pour le dabigatran, c'est un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran qui est utilisé.

Pour le rivaroxaban et apixaban, il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure ces fonctions.

Un « leurre » du facteur Xa, qui est un antidote spécifique du rivaroxaban, molécule de facteur Xa modifié ayant perdu son activité coagulante, est en cours de développement. Il s'agit d'un traitement antagoniste spécifique (andexanet). **[7, 15, 28, 53, 54]**

Différents hémostatiques non spécifiques sont également testés (PPSB, complexe prothrombique activé, FVIIa).

PARTIE II : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Il est possible de limiter la variabilité des INR et la fréquence des surdosages (notamment dans la population gériatrique) sous AVK en améliorant le suivi des

patients grâce à une éducation thérapeutique bien menée (et ciblée pour les patients âgés et/ou leur entourage) ou grâce à une prise en charge par des cliniques des anticoagulants (structures peu développées en France).

Cette possibilité concerne également les NACO.

Le suivi des patients traités par NACO comprend une évaluation clinique et l'évaluation annuelle de la fonction rénale (trois fois par an dans certains cas).

Les professionnels de santé se voient charger de la transmission de nombreuses informations scientifiques et de la gestion des effets indésirables. Ils doivent être capables d'apporter des réponses aux questions du patient.

Le pharmacien d'officine a un rôle particulier à jouer par l'intermédiaire d'une dispensation optimale et l'apport de conseils adaptés. [34,37]

Comment informer au mieux le patient et décider avec lui d'initier, poursuivre ou modifier un traitement par NACO ?

Il est notamment important de mettre en place de façon optimale l'éducation thérapeutique du patient.

I. ORGANISMES D'AIDE A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Il existe des organismes qui permettent une amélioration de la prise en charge des patients sous anticoagulants notamment une amélioration de l'adhésion au traitement. Elles sont regroupées sous le terme de cliniques des anticoagulants (CAC).

A l'heure actuelle, certaines de ces cliniques n'ont mis en place que l'éducation thérapeutique des patients sous AVK et non la gestion des INR. Il est nécessaire d'appliquer cette méthode aux NACO.

Elles sont très peu développées en France. Voyons ce qu'il en est à l'étranger.

A. A l'étranger

1. En Australie

Une étude a été réalisée en Australie visant à évaluer le service rendu par un service de gestion de la warfarine comparé à une prise en charge habituelle.

L'organisation de ce service fait appel aux pharmaciens d'officine (community pharmacists). Des interventions éducatives sont mises en place pour améliorer la connaissance de la warfarine, l'adhésion des patients au traitement, le contrôle de l'INR et donc les résultats de la thérapie.

Les pharmaciens d'officine ont un contact rapproché avec leurs patients et ont ainsi la possibilité d'identifier et de combler les lacunes dans la connaissance de leurs patients.

Ce système est financé par le HMR (Medicine Review Programme) qui rémunère des pharmaciens accrédités dans un processus impliquant une recommandation d'un médecin généraliste.

L'intervention du pharmacien comprend une visite régulière au domicile du patient permettant d'améliorer la connaissance et la compréhension du traitement.

Lors de cette étude, des visites ont donc été effectuées et ont consisté en une revue de différents points avec le patient :

- l'état de la maladie du patient et la justification de l'utilisation de la warfarine
- l'importance de l'adhésion au traitement
- dosage, horaire d'administration et actions en cas de doses manquées
- durée probable de la thérapie
- signification et portée de l'INR, cible de l'INR et nécessité des tests réguliers
- signes et symptômes de saignements et mesures appropriées dans ce cas
- prévention des accidents hémorragiques
- interactions médicamenteuses, dangers de l'automédication
- mode de vie, alcool, alimentation, tabagisme
- information à fournir aux professionnels de santé
- port d'une carte indiquant la prise d'un AVK

Cette étude a donc comparé les patients de ce groupe de soins dit d'intervention, et un groupe de patients dit de soins habituels.

Les résultats ont montré une amélioration significative des connaissances du patient vis-à-vis de son traitement dans le groupe d'intervention comparé au groupe de soins habituels.

Ils montrent également une réduction des taux de saignements majeurs et mineurs ainsi que des évènements thromboemboliques.

Ces résultats positifs assurent la pérennité de ce type de fonctionnement financé par le gouvernement australien.

[55]

2. Autres pays

Les cliniques des anticoagulants apparaissent aux Pays-Bas en 1949 et prennent en charge actuellement 90% des patients sous AVK (environ 70 CAC). **[56]**

En Italie, depuis 1999, il existe 255 CAC, chacune prenant en charge le malade en totalité.

Dans ces deux pays, une réduction d'un facteur 3 à 4 du nombre des accidents thrombotiques et hémorragiques a été démontrée lorsque les patients sont suivis par de telles structures. **[57]**

On retrouve également ces cliniques aux Etats-Unis, au Canada, en Espagne, en Allemagne et en Angleterre.

L'expérience des CAC dans ces pays démontre l'efficacité quant à la réduction de deux tiers des hémorragies et des récives thrombotiques. **[58, 59]**

B. En France

1. Description

Le concept de CAC consiste donc à sécuriser la prise d'un anticoagulant pendant la totalité de la chaîne thérapeutique. Il concerne donc tout autant le médecin (généraliste et spécialiste), tous les professionnels de santé et le malade.

Il associe obligatoirement une éducation thérapeutique du malade et de son environnement à une aide à la détermination de la posologie. Les logiciels d'aide à la détermination de la posologie de l'AVK proposent également la date du prochain contrôle.

En Europe, on utilise les logiciels d'origine anglaise (DAWN A.C) ou d'origine italienne (Parma).

L'expérience d'une CAC en France a été débutée en 1998 au CHU de Toulouse (service de médecine vasculaire et laboratoire d'hématologie biologique).

Il a donc été mis en place une éducation thérapeutique des malades et l'utilisation du logiciel DAWN A.C pour l'aide à l'adaptation de la posologie de l'AVK.

Le respect de l'organisation du système de soins, de la déontologie médicale, l'accentuation de la responsabilisation des malades conduisent à un mode de fonctionnement spécifique et différent de celui des autres pays (dans lesquels le prélèvement et l'avis spécialisé est fait directement dans la clinique et non en laboratoire de ville, et dans lesquels le médecin généraliste n'intervient pas dans l'adaptation de dose). [57, 58, 59]

2. Fonctionnement d'une CAC

Lors de la décision du traitement par AVK, la proposition de suivi par la CAC est faite au médecin traitant et au malade.

L'éducation thérapeutique est débutée en entretien individuel puis en séances de groupe.

L'adaptation de posologie respecte le suivi habituel pour ce qui concerne le prélèvement au laboratoire choisi par le malade et la recommandation thérapeutique par le médecin traitant.

C'est le circuit qui est modifié : le résultat de l'INR est faxé par le laboratoire à la CAC qui, à l'aide du logiciel et d'un médecin, adapte si besoin la posologie. Ensuite, la CAC contacte le médecin traitant pour lui proposer cette posologie. Puis le médecin contacte son malade pour la prescription qu'il pense être la mieux ajustée.

De ce fait, le malade conserve ses repères médicaux habituels et devrait mieux connaître l'utilisation de son médicament.

Le point fondamental est l'éducation thérapeutique. Une consultation médicale de routine ne suffit pas et un logiciel d'adaptation de posologie non plus.

Les objectifs de cette éducation thérapeutique sont en priorité de réduire les accidents hémorragiques et les récives thrombotiques. Les malades sont formés à la gestion de leur traitement grâce à une approche globale centrée sur l'individu. Le but est de rendre le malade acteur grâce au partage des connaissances et des compétences avec les soignants. Il doit parvenir à intégrer la maladie et son traitement dans sa vie et à obtenir une qualité de vie acceptable pour lui.

Deux modes de prise en charge sont réalisés successivement : l'entretien individuel et la séance de groupe.

a. L'entretien individuel

Celui-ci a lieu entre le malade et une infirmière (ou binôme médecin-infirmière). Il a un fil conducteur d'écoute et d'information pour une durée de 45 minutes. Le but est la connaissance du malade dans sa globalité, dans un climat de confiance afin de faire émerger les problèmes de santé, les interrogations du malade et ses attentes.

Cinq dimensions sont abordées :

- Cognitive : connaissance de la maladie et du traitement
- Biologique : pathologie, antécédents
- Socioprofessionnelle : profession, loisirs
- Psychoaffective : stade d'acceptation de la maladie
- Projective : projets source de motivation

Toutes ces informations sont répertoriées dans un dossier et un diagnostic éducatif est alors établi et des objectifs thérapeutiques sont fixés avec établissement d'un contrat de soins avec le malade.

Ensuite, sont abordés le rapport du malade avec le médicament et la conduite à tenir dans certaines situations. La visualisation des comprimés, de leur emballage et les calculs de posologie sont discutés.

Enfin, un livret d'information, une carte et un carnet de surveillance sont remis et analysés.

Les points faibles font ensuite l'objet d'objectifs thérapeutiques fixés.

b. La séance éducative de groupe

Elle peut regrouper 5 à 7 malades qui peuvent être accompagnés.

Elle a pour objectif de faire un nouveau point quant à la prise en charge du traitement AVK pour favoriser la dynamique du groupe.

Elle se déroule dans le cadre d'une hospitalisation de jour selon le programme suivant :

- Accueil et prélèvement sanguin
- Présentation des intervenants et de tous les participants
- Présentation médicale des pathologies justifiant le traitement anticoagulant
- Discussion quant à la gestion du traitement en routine
- Atelier de gestion du traitement (adaptation de posologie, présentation des comprimés et réalisation concrète d'une nouvelle posologie)
- Synthèse des discussions

[58, 59]

3. Le Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA)

Le CSCTA (Rouen) n'est pas à proprement dire une CAC mais fonctionne de façon relativement similaire. La structure de celui-ci, entièrement libérale, a été mise en place grâce à une collaboration entre médecins libéraux et hospitaliers, et biologistes libéraux grâce à un financement émanant du fond d'aide à la qualité des soins en médecine de ville (FAQS).

Cette structure est équipée d'un ordinateur dédié au logiciel d'aide à la prescription. Elle est animée par une secrétaire et un médecin à mi-temps formé à la prise en charge des traitements anticoagulants.

L'ouverture du centre a été précédée de la formation des différents intervenants du circuit du suivi d'un traitement anti-thrombotique :

- Sensibilisation des infirmières libérales à l'importance des conditions pré-analytiques (qualité du prélèvement, précisions sur la nature et la posologie du traitement réellement pris par le patient)
- Contrôle qualité de la mesure de l'INR au sein des différents laboratoires biologiques de l'agglomération à partir de plasmas frais et lyophilisés, communs et de différents niveaux d'INR
- Information des pharmaciens sur l'importance de l'éducation et formalisation collaborative d'une plaquette d'information à destination des patients
- Réunion trimestrielle avec les médecins prescripteurs, généralistes et cardiologues, sur les modalités de fonctionnement du centre avec actualisation des données sur les anticoagulants et leurs complications : indications, durée de traitement, risque hémorragique.

Suite à cela, les infirmières et biologistes participants ont signé une « charte de qualité ».

L'inclusion d'un patient résulte d'une démarche propre du médecin traitant après accord du patient qui doit signer un consentement écrit. Il est alors établi un contrat de partenariat avec le centre.

Le médecin adresse au centre les données cliniques initiales : âge, sexe, indication du traitement AVK, durée envisagée du traitement et INR cible souhaité,

médicaments associés et principaux antécédents. Ces données sont ensuite informatisées dans le logiciel d'aide à la prescription (DAWN A.C).

Les mesures d'INR sont réalisées dans les laboratoires d'analyses médicales ayant acceptés cette démarche de qualité. Les résultats sont transmis au malade et au médecin traitant selon les modalités habituelles en médecine de ville. En parallèle, le biologiste adresse le résultat de l'INR par fax au CSCTA. Celui-ci est intégré dans le logiciel DAWN A.C ainsi que d'éventuelles données actualisées sur la posologie et les traitements associés ou les complications thrombotiques ou hémorragiques survenues depuis le dernier contrôle de l'INR.

Ensuite l'avis du médecin du CSCTA est transmis au médecin traitant dans la journée : modification ou non de la posologie, date du contrôle biologique suivant.

Une étude a été réalisée sur 5 ans d'expérience du CSCTA. Les résultats de celle-ci montrent une incidence de complications hémorragiques identiques à celles observées au sein des CAC italiennes ou hollandaises. La principale amélioration apportée par le CSCTA est la stabilité de l'anticoagulation qui permet d'expliquer ces résultats. On peut également noter une réduction significative du nombre de récurrences thrombotiques par rapport aux chiffres rapportés dans la littérature. [56, 60]

4. Programme "PHARM-ACO"

Ce programme a été mis en place par l'hôpital militaire Percy en région parisienne. Il s'agit d'un programme d'entretien pharmaceutique des patients sous rivaroxaban ou dabigatran.

Le terme PHARM-ACO est l'acronyme de :

- « P » : Pourquoi suis-je sous anticoagulant, par quel médicament ?
- « H » : *Hypericum perforatum* = millepertuis (attention aux interactions).
- « A » : Automédication (AINS, aspirine)
- « R » : Risques : quels sont-ils, comment les repérer, quelle est la conduite à tenir ?
- « M » : Modalités de prise
- « ACO » : nouveaux anticoagulants oraux.

En octobre 2012, ce programme a été présenté à 50 officines locales. Dix ont été séduites et ont suivi une formation de 2 heures à l'hôpital. Depuis, elles font passer régulièrement ces entretiens qui, en une vingtaine de minutes, permettent de favoriser l'observance et éviter l'iatrogénie de cette classe de médicaments dont le risque hémorragique est similaire à celui des AVK.

Le retour des officinaux est très positif, même si aucune rémunération n'est prévue par l'Assurance maladie. A ce jour, environ 180 entretiens ont été réalisés à l'hôpital et 35 en ville.

Ce programme est un bel exemple de relation hôpital-ville constructif et efficace.

[61]

5. Efficacité des CAC

Une étude a montré que le recours à une CAC réduit les hémorragies majeures de 3,9 à 1,6% et les récurrences thrombotiques de 11,8 à 3,3%. **[62]**

Ainsi, la justification concernant les objectifs médicaux est indiscutable de par la réduction de 50 à 60% des événements cliniques déclarés pour un traitement AVK. **[58]**

La justification médico-économique a été démontrée aux Etats-Unis. En effet, au Texas, le calcul des économies réalisées grâce aux CAC est estimé à 1600 dollars par malade par an (réduction des hospitalisations liées aux hémorragies ou aux récurrences thrombotiques) ce qui représenterait 6 400 millions de dollars de dépenses supplémentaires pour les 4 millions de malades traités par AVK si les CAC n'existaient pas. **[58, 59]**

En France, ce calcul aboutit à une économie théorique d'un million d'euros par an dans le cas d'une surveillance par CAC pour 600 000 malades traités par AVK.

[58, 59]

Une étude française plus récente (initiée en 2002) qui n'a pas été publiée, regroupait les hôpitaux de Toulouse, Saint-Etienne, Strasbourg, Brest, Lille, Limoges et Dôle. Le logiciel utilisé était celui de Dawn A.C mais les recommandations posologiques et la date du prochain contrôle d'INR n'étaient pas directement transmis au patient mais à son médecin généraliste. Celui-ci était chargé de contacter le patient pour lui transmettre la prescription qu'il pensait être la mieux adaptée.

Après inclusion de 1005 patients entre 2003 et 2006, cette étude n'a pas montré de supériorité du suivi par CAC par rapport au suivi traditionnel essentiellement assuré par les médecins généralistes.

A la suite de ces résultats peu probants, certaines cliniques ont fermé mais certaines ont continué à fonctionner en modifiant leur pratique en privilégiant cette fois-ci un contact direct avec le patient, après accord de leur médecin traitant. **[59]**

Tout ceci nous amène à une nouvelle étude réalisée sur une période de 3 ans, allant de 2009 à 2011. Celle-ci a évalué les performances de 6 cliniques françaises gérant les traitements par AVK (la clinique de Dôle, le CSCTA : centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants, la CAC de Toulouse, le réseau Toulouse, Hôtel-Dieu et la CAC de Beaujon) selon la survenue d'évènements cliniques (récidive thromboembolique, hémorragie majeure, décès) et le temps global passé dans la zone thérapeutique. Les résultats (comparables à ceux obtenus en Hollande ou dans les pays centralisant la surveillance des traitements AVK et utilisant une gestion informatisée) prouvent que les CAC en France font aussi bien que leurs homologues à l'étranger. **[59]**

6. Etat des lieux

Actuellement, il est difficile de chiffrer avec exactitude le nombre de CAC en France. Elles doivent être une dizaine.

Les centres identifiés sont les suivants :

- A Paris : Lariboisière (qui anime le réseau Créatif : centre de référence et d'éducation des anti-thrombotiques d'Ile-de-France), Hôtel-Dieu, Beaujon
- En Province : Toulouse, Rouen, Dôle, Saint-Etienne et Grenoble. Ce dernier assure l'éducation des patients (réseau Granted) mais ne gère pas les INR.

II. L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'adhésion au traitement des patients sous anticoagulants oraux.

La nouvelle convention nationale des pharmaciens, signée le 4 avril 2012 entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens (la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine et l'Union nationale des pharmacies de France), publiée au JO du 6 mai et entrée en vigueur le 7 mai 2012, prévoit l'accompagnement des patients sous AVK pour réduire les risques de iatrogénie. Cet accompagnement doit se faire sous forme d'entretiens pharmaceutiques au cours desquels le pharmacien exercera son rôle de conseil pour l'initiation, l'observance et le suivi des traitements.

Cette nouvelle mission doit être élargie aux NACO.

Cette thèse m'a permis d'approfondir mes connaissances sur la pharmacologie de ces NACO, leurs modalités d'utilisation, leurs avantages mais également leurs inconvénients et leurs limites. En effet, on a pu voir au travers de ce travail la complexité d'utilisation de cette nouvelle classe médicamenteuse.

Tout ceci m'amène à vous présenter ici une méthodologie à suivre pour réaliser un entretien pharmaceutique avec des patients sous NACO chez qui l'adhésion au traitement n'est pas correctement établie.

Ces patients non adhérents sont en général des personnes âgées, fragilisées, isolées et souvent polymédiquées.

Il est du devoir de l'officinal de repérer ces patients à risque de iatrogénie et de protéger leur santé et améliorer leur qualité de vie par le biais d'un entretien pharmaceutique bien mené et adapté à ce type de patients.

A. Mise en place et buts de l'entretien

La mise en place des entretiens pharmaceutiques au sein d'une officine de ville nécessite un espace de confidentialité.

L'entretien pharmaceutique est fondé sur l'expertise du pharmacien sur le médicament et sur ses missions de conseil, d'éducation et de prévention.

Il a pour objectif de :

- Evaluer la connaissance par le patient de son traitement
- Rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement
- Evaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement

[63]

B. Recueil des informations complémentaires

Il est nécessaire avant tout de connaître son patient. Pour cela, le pharmacien se doit de recueillir un certain nombre d'informations concernant le patient, sa pathologie, son mode de vie, son entourage...

1. Informations générales

- Age et poids du patient
- Allergies et intolérances médicamenteuses
- Habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activités physiques)
- Médicaments prescrits et produits en vente libre consommés par le patient

- Coordonnées d'une personne de soutien éventuellement

[63]

2. Identification des besoins

Les objectifs de l'entretien pharmaceutique vont être définis en fonction des facultés du patient, de ses moyens et de ses besoins. Il est alors réalisé un diagnostic éducatif en quatre parties :

- Exploration de la dimension biomédicale de la maladie : ancienneté, sévérité de la maladie
- Appréciation de la dimension socioprofessionnelle du patient : connaître l'environnement dans lequel il vit, situer ses difficultés en termes d'accès aux soins (consultation médicale, pharmacie)
- Evaluation du niveau de connaissances du patient sur sa maladie et son traitement mais aussi identification des conceptions erronées, des erreurs de raisonnement qui peuvent être à l'origine de comportements nuisibles
- Recherche des traits psychologiques principaux du patient et, notamment, son degré de motivation à l'autogestion de sa maladie

C. Evaluation des acquis du patient

Il est reconnu que plus le traitement est perçu comme contraignant par le patient, moins il a de chance d'être correctement suivi. Les patients ne vont suivre que les recommandations qu'ils se sentent réellement capables d'assumer. [64]

C'est pourquoi l'entretien pharmaceutique ne doit pas se dérouler sous forme d'un questionnaire lourd pour le patient dont il ne retiendrait qu'une partie des informations.

Le pharmacien doit tout d'abord être à l'écoute du patient et cibler les problèmes liés à son traitement.

Le patient doit être conscient de l'intérêt du traitement et connaître ses modalités de suivi.

Voici néanmoins sous forme de questions les points importants à aborder avec le patient afin d'évaluer ses connaissances sur son traitement :

- Connaissez-vous le nom du médicament anticoagulant que l'on vous a prescrit ?
- Pour quelle raison prenez-vous un traitement anticoagulant (= indication) ?
- A quoi sert le traitement anticoagulant ?
- Comment prendre votre médicament (quand ? quelle dose ?) ?
- Quel est le risque majeur en cas de surdosage ?
- Quel est le risque majeur en cas de sous-dosage ?
- Connaissez-vous des médicaments qui peuvent interagir avec votre traitement anticoagulant ?
- Vous avez oublié de prendre votre NACO hier soir, que faites-vous ?
- Vous devez subir une extraction dentaire, que faites-vous ?
- Depuis quelques jours, vous constatez l'apparition de bleus sur la plupart des membres, que faites-vous ?
- Avez-vous présenté un saignement depuis le début de votre traitement ?

[65]

Ces différents points doivent être abordés de façon professionnelle et non ressembler à la lecture pure et simple d'un questionnaire, méthode qui ne permettrait en aucune façon l'amélioration de l'adhésion au traitement du patient.

Ainsi, je recommanderai d'aborder ces différents points un à un tout au long de l'entretien, de cibler sur chacun de ceux-ci le problème éventuel posé et de s'y attarder en fournissant des conseils appropriés ou en proposant une solution pour y remédier.

Voici quelques conseils pour un bon déroulement de l'entretien :

- écouter le patient, ne pas l'interrompre
- prendre des notes si des précisions sont nécessaires pour les faire plus tard
- ne pas ignorer une question posée

- savoir recadrer : "je vous laisserai poser la question au Dr..."

D. Adhésion au traitement

Le patient doit être informé de l'importance vitale de l'adhésion au traitement (qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation) et donc être conscient de l'importance de sa prise régulière.

Cependant, malgré une connaissance parfaite de sa pathologie et de son traitement, le patient peut présenter certains freins à cette bonne adhésion.

Un échec de traitement peut être lié à différents causes :

- mode de vie
- mauvais plan de prise
- effets indésirables supérieurs aux effets bénéfiques
- formes galéniques inadaptées
- situation sociale
- état cognitif

1. Score de Girerd

Il est possible d'évaluer, lors d'un entretien pharmaceutique, un défaut d'adhésion au traitement par la réalisation d'un test d'évaluation en quelques questions. Celui-ci nous permet d'établir le "score de Girerd" :

1°) Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?

2°) Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?

3°) Vous est-il arrivé de prendre vos médicaments avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?

4°) Vous est-il arrivé de ne pas prendre vos médicaments parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?

5°) Vous est-il arrivé de ne pas prendre vos médicaments parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?

6°) Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?

Chaque réponse positive attribue un point au test et chaque réponse négative attribue zéro point.

L'interprétation du test s'effectue de la manière suivante :

- 0 : bonne observance
- 1 à 2 : minimales problèmes d'adhésion
- > 2 : mauvaise adhésion

Dans les prochaines parties de ce travail, seront décrits des cas cliniques permettant de développer les types de problèmes qui peuvent être rencontrés à l'officine et nous amener à proposer un entretien pharmaceutique.

2. Tolérance du traitement

« Monsieur A se présente à l'officine pour la première fois. Il vient d'emménager dans la région et on découvre ses différents traitements. A la suite d'une discussion lors de cette première délivrance, on remarque que ce patient n'a pas une très bonne connaissance de ses divers médicaments sur lesquels on lui fera quelques rappels. Sur son ordonnance on retrouve du Pradaxa® 150mg à raison de 1 gélule 2 fois par jour. Ce traitement a été instauré récemment chez ce patient qui se plaint de douleurs abdominales et de diarrhées. Il nous explique donc qu'il lui arrive de sauter une prise de Pradaxa® pour calmer ces effets indésirables ».

Il s'agit donc ici d'un patient très peu informé du risque que peut entraîner des sauts de prise à répétition. En effet, on risque d'altérer grandement l'efficacité du traitement prescrit ici en prévention de l'AVC et de l'ES chez un patient présentant une FANV.

Les problèmes de tolérance digestive sont assez fréquents avec les NACO. Mais ce type de problème ne doit pas entraîner une perte de chance thérapeutique pour le patient.

On découvrira chez ce patient que la prise du Pradaxa® se faisait en dehors des repas et provoquait ainsi les effets indésirables digestifs décrits par celui-ci. Il faudra lui rappeler que la prise de ce médicament doit se faire au cours des repas afin d'améliorer sa tolérance digestive. Si les troubles persistent malgré cela, il faudra orienter Mr A vers son médecin afin de discuter d'un éventuel changement de molécule.

Ce patient est tout à fait éligible à un entretien pharmaceutique afin de recadrer les modalités de sa prise en charge médicamenteuse.

Par soucis de simplicité et afin d'éviter ce genre de situation, il est recommandé pour tous les NACO, une prise du traitement au cours du repas.

Il est absolument indispensable de bien informer le patient sur ce type de modalité et ce, dès la première délivrance de son nouveau traitement anticoagulant.

3. Patient polymédiqué

Un défaut d'adhésion au traitement peut également survenir chez des patients polymédiqués. Ceux-ci peuvent être las de tous leurs traitements. En effet, il est fréquent de retrouver ce type de patient débutant un traitement par un NACO chez qui on peut observer diverses pathologies nécessitant parfois une prise en charge par deux, trois voire quatre médicaments différents (diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, déficience neurologique, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, DMLA, glaucome, HBP...)

Il arrive que certains « sélectionnent » les traitements les moins contraignants pour eux et arrêtent d'eux-mêmes la prise d'un ou plusieurs médicaments pourtant indispensables à leur prise en charge.

Dans ce type de situation, le pharmacien a un rôle de veille très important à jouer. Il est à même de repérer ce défaut d'adhésion lors de la dispensation de l'ordonnance. Il a à sa portée un outil informatique très précieux qui est le dossier pharmaceutique (DP) ou à défaut l'historique des délivrances au sein de son officine qui peuvent l'aider dans la détection de délivrances irrégulières de certains traitements. Un patient ne recevant une boîte de Xarelto® que toutes les 5 semaines (voire plus) ne peut être complètement adhérent à ce traitement. L'officinal se doit d'être attentif à ce genre d'anomalie et ce pour tous les traitements pris de manière continue par ses patients.

D'autres peuvent ne plus suivre les modalités d'administration (prise le matin, le midi ou le soir ; prise avant, pendant ou après le repas ; éviter ou favoriser l'association avec un type d'alimentation ou de boisson....) et décider de prendre tous leurs médicaments en une seule prise dans la journée.

Dans tous les cas, le pharmacien d'officine est à même de proposer l'établissement d'un plan de posologie pour éviter ce genre de situations et faciliter la prise en charge médicamenteuse. Celui-ci peut être établi lors d'un entretien pharmaceutique.

4. Défaut d'autonomie

Un manque d'autonomie est fréquemment rencontré chez les personnes âgées qui ne peuvent donc pas suivre un traitement correctement.

On peut également retrouver simplement des personnes qui ont tendance à oublier régulièrement la prise de leurs traitements sans déficit cognitif particulier.

L'officinal peut permettre aisément de résoudre ces types de problèmes.

« Bonjour, voici l'ordonnance de mon mari. Il a un nouveau traitement depuis maintenant 2 mois. Il prend du Pradaxa® 110mg deux fois par jour mais il oublie tout le temps la gélule du matin donc il lui reste encore un mois de traitement à la maison. Pouvez-vous me délivrer toute l'ordonnance sauf ce médicament ? »

Pour un problème d'oubli de prise avec conscience de l'importance d'une prise régulière, le pharmacien peut simplement proposer l'utilisation d'un pilulier. Ce dernier pourra rétablir la régularité des prises.

En ce qui concerne les personnes en manque d'autonomie ou avec déficit cognitif (maladie d'Alzheimer, Parkinsonien...), la démarche n'est pas la même.

On pourra proposer à un aidant de participer à l'entretien pharmaceutique avec le patient. Cet aidant peut être un membre de la famille, un voisin... Ainsi, celui-ci aura toutes les informations nécessaires à une bonne adhésion au traitement du patient.

Il pourra également être proposé à ce type de patient une préparation des doses à administrer (PDA). Celle-ci est réalisée par le pharmacien ou le préparateur (sous le contrôle du pharmacien). L'administration peut être facilitée par l'intervention d'un aidant (cf ci-dessus) ou de professionnels de santé au domicile du patient (aide-soignant, infirmier...).

Voici un rappel sur la conduite à tenir en cas d'oubli :

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

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

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

E. Iatrogénie

Un problème d'iatrogénie peut provenir d'un défaut d'adhésion au traitement ou d'une mauvaise compréhension du patient. Afin de limiter cette iatrogénie, le pharmacien doit suivre plusieurs étapes lors de la dispensation :

- consultation de l'historique médicamenteux
- analyse pharmaceutique de la prescription
- établissement d'un plan de posologie
- préparation éventuelle des doses à administrer
- fourniture de conseils de bon usage

1. Automédication

L'automédication peut être source d'évènements iatrogéniques. Le pharmacien d'officine doit être très vigilant à toute demande de conseil sans consultation médicale préalable. Il doit être à l'écoute du patient et savoir lui poser les bonnes questions afin d'obtenir le maximum d'informations sur celui-ci (pathologies, traitements suivis...).

Le DP peut être d'une aide très précieuse pour l'officinal afin d'éviter toute interaction médicamenteuse ou incompatibilité avec le profil du patient (insuffisant rénal, insuffisant respiratoire...). L'historique médicamenteux permet de fournir des informations sur la liste des médicaments et posologies, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les médicaments d'automédication...

Ainsi, pour une demande spontanée de délivrance d'un AINS sans ordonnance, il est important de s'assurer de l'absence de traitement anticoagulant suivi par le patient.

Le pharmacien a un rôle important dans la prévention et l'information aux patients vis-à-vis du risque d'iatrogénie médicamenteuse.

Un message simple peut être transmis aux patients sous NACO : « vous ne devez prendre AUCUN médicament supplémentaire, sauf éventuellement du paracétamol si besoin ».

Le patient doit connaître les médicaments qu'il ne doit pas prendre : l'acide acétylsalicylique (aspirine UPSA®, aspirine du Rhône®...) et les AINS en automédication (ibuprofène, advil®, spedifen®, nurofen®...).

A l'heure actuelle, chacun est capable de recueillir tout type d'information, juste ou erronée, sur internet. Il faut mettre en garde le patient sur ce type d'information. Les personnes désirant un conseil vont facilement tenter de le trouver via des forums. Le patient court alors le risque de tomber sur une information dont la source n'a pas été validée par une autorité compétente.

Il est de notre devoir de prévenir le patient de ce risque et de lui conseiller les sites sur lesquels il peut trouver l'information juste (site de l'ANSM, site de l'HAS...).

2. Informations des professionnels de santé



Il est important que les patients sous anticoagulants oraux soient au courant du risque encouru par la mise en place d'une intervention chirurgicale sans que le professionnel de santé ne soit au courant du traitement anticoagulant suivi par le patient.

Selon le type d'intervention, la marche à suivre n'est pas la même, nous avons développé ce point dans la première partie de ce travail.

Par souci de simplicité et afin de limiter tout risque hémorragique lors d'une intervention programmée, on recommandera au patient d'informer chaque professionnel de santé qu'il sera amené à consulter, de la prise d'anticoagulant oral (dentiste, infirmière, kinésithérapeute, pédicure, médecin de garde, médecin du travail, homéopathe, gastro-entérologue...). Ces professionnels de santé doivent être

prévenus même pour une petite intervention en dermatologie, pour des examens médicaux (coloscopie, examen avec injection...), injections, infiltrations, vaccins...

F. Conduite à tenir en cas d'hémorragies

« Mme H, 68 ans, se présente à l'officine pour un renouvellement d'ordonnance contenant du Pradaxa®. Elle nous fait part de la présence de sang dans ses urines depuis quelques jours. On remarque également la présence d'hématomes sur ses bras. A la suite d'un bref questionnaire, on découvre que cette dame a des problèmes pour avaler les gélules et qu'elle les ouvre pour en mélanger le contenu dans une compote... »

A priori, cette patiente n'a pas été mise au courant du problème posé par ce type de comportement avec le Pradaxa®

A la mise en place d'un traitement par NACO, le patient, grâce à un éventuel entretien pharmaceutique bien mené, doit connaître par cœur la conduite à tenir en cas d'hémorragie.

Nous en rappelons ici les grands points.

En cas de soupçon de surdosage sans saignement, une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des NACO.

Le patient doit connaître les signes évocateurs d'un surdosage :

- signes banals : tout petit saignement inhabituel, saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, ecchymose inexplicée, règles exceptionnellement abondantes.

Figure 3 : ecchymose



Figure 4 : hémorragie conjonctivale



Figure 5 : saignement des gencives



- signes les plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant.

- signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué. Ces signes trompeurs peuvent signifier qu'il y a un saignement non visible.

Le patient doit être orienté chez son médecin traitant s'il évoque des symptômes nouveaux comme ceux décrits ci-dessus.

Il peut tout de même stopper un petit saignement en comprimant fortement la plaie pendant plusieurs minutes à l'aide de deux doigts, de la main, d'une compresse ou d'un mouchoir propre. Un spray ou pansement hémostatique peuvent être utiles. Ainsi, en cas de saignement de nez le patient pourra utiliser Coalgan®. Nous pouvons d'ailleurs lui conseiller de toujours en avoir à portée de main.

Si ces gestes ne suffisent pas à stopper le saignement, le patient doit se rendre aux urgences tout en maintenant une compression.

En cas d'hémorragie non majeure mais cliniquement évidente (épistaxis, hématurie macroscopique, hématomes superficiels étendus, hématomes musculaires. . .), justifiant en pratique un avis médical, le traitement doit être suspendu (compte tenu de la demi-vie de la molécule (8-13 h), l'arrêt du traitement conduit, en l'absence d'insuffisance rénale ou de médicaments interférents, à une concentration faible du médicament approximativement en 24 h après la dernière prise). Il sera repris sans réduction de dose lorsque le saignement aura été contrôlé par les moyens usuels adaptés (par exemple compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine ou de produits sanguins).

En cas de répétition de ces événements, l'indication du traitement et le choix d'un autre anticoagulant devront être discutés.

G. Informations

Pour conclure cette partie sur l'entretien pharmaceutique, voici donc un résumé des différents points qui doivent être abordés lors de celui-ci.

1. Informer

Il faut 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 (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)

- Les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes...) et la nécessité d'en informer un médecin
- La conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique
- La conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
- La nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant

2. Expliquer

Il faut expliquer au patient que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit

3. Conseiller

Il convient également de conseiller de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte-patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence. (cf partie I, II C 4) Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

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

Un horaire de prise régulier sera conseillé.

4. Programmer

Il est nécessaire de programmer avec le patient le rythme du suivi.

5. Orienter

Le pharmacien doit également orienter le patient vers les documents d'information existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site de l'ANSM).

Nous pouvons également lui conseiller de lire attentivement la notice du médicament qui lui a été prescrit.

A la fin du (des) entretien (s) pharmaceutique (s), le patient doit avoir acquis :

- La capacité à prendre régulièrement son traitement
- La capacité à prendre des décisions adaptées lors d'un oubli de prise
- La capacité à détecter un effet indésirable lié au traitement et de prendre une décision pertinente
- La capacité à identifier un acte de soins à risque hémorragique

CONCLUSION

Dans l'état actuel des connaissances, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) précise qu'il n'existe pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK par un NACO.

Toutefois, les études cliniques laissent présager le succès de ces nouveaux médicaments. A ce stade, il n'existe pas d'argument définitif pour accorder une supériorité à l'un de ces agents même s'il existe des partisans convaincus du plus grand intérêt de l'un de ces deux mécanismes d'action. L'absence de nécessité d'un contrôle régulier de l'hémostase, leur administration par voie orale ne requérant pas d'ajustement, devraient entraîner à préférer leur utilisation chez un grand nombre de patients dans les indications accordées par les autorités de santé.

Les traitements prolongés en chirurgie orthopédique les font souvent préférer aux préparations injectables d'HBPM.

Les praticiens, qui souhaitent prescrire les NACO dans la FA pour un traitement de longue durée, seront encouragés à les utiliser chez les patients à INR instable.

Les premiers pas de ces nouvelles molécules doivent être accompagnés d'une information objective du prescripteur et d'une éducation du patient qui ne doit pas ignorer la nature anticoagulante de son nouveau traitement, ni le conduire à négliger les contacts avec son médecin traitant.

La délivrance d'un carnet-conseils au patient par le médecin est recommandée.

Par leur plus grande facilité d'utilisation, l'avenir de ces nouvelles molécules semble prometteur et plusieurs nouvelles molécules sont encore en cours de développement comme l'édoxaban et le bétrixaban.

[28]

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANSM. Les anticoagulants: bénéfices cliniques et risques iatrogéniques. 2013 Nov.
- (2) ANSM, CNAMTS, HAS. Communiqué de presse. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). 2013 Nov.
- (3) ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. 2013 Nov.
- (4) Faure P. Iatrogénie : AVK et autres anticoagulants oraux 15 cas pratiques. Le moniteur des pharmacies. 2012 Avr;2929 Suppl 2:S1-16.
- (5) Cavalié P, Grené N, Falip E, et al. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. 2012 Juil. Commandité par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.
- (6) Emile C, Samama MM, Le Flem L. Les nouveaux anticoagulants. Rôle du biologiste et influence sur les examens de la coagulation. Option/Bio. 2013 Sept;24:19-22.
- (7) Samama MM, Conard J, Flaujac C, Combe S, Horellou MH. Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. Journal des maladies vasculaires. 2011 Déc;36 Suppl 1:S10-15.
- (8) Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les nouveaux anticoagulants oraux. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2012 Juin;12:144-150.
- (9) Faure S. Nouveaux anticoagulants oraux. Actualités Pharmaceutiques. 2013 Avr;52:55-58.
- (10) Lega JC, Bertoletti L, Durupt S, et al. Nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale non valvulaire. La Presse Médicale. 2013 Sept;42:1225-1231.
- (11) Re-cover Study Group, Schulman S, Kearon C, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342-3252.
- (12) Re-ly Steering Committee Investigators, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151.
- (13) Résumé des caractéristiques du produit: Dabigatran
- (14) Solignac M. La pharmacologie du rivaroxaban et ses effets sur les tests d'hémostase. Le praticien en anesthésie réanimation. 2012;16:15-20.
- (15) Falip E. Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux : PRADAXA® (Dabigatran) XARELTO® (Rivaroxaban). Réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance. 2013 Nov. Compte-rendu de séance CT012013083.

- (16) Pernod G, Elias A, Gouin I, et al. Questions-réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2012 Sept;37:300-310.
- (17) Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
- (18) Rocket AF Investigators, Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- (19) ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators, Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
- (20) Brasselet C, Duval S. Place des nouveaux anticoagulants oraux en sale de cardiologie interventionnelle. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2012;61:453-456.
- (21) Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
- (22) Résumé des caractéristiques du produit: Xarelto.
- (23) Averroes Steering Committee Investigators, Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
- (24) Aristotle Committees Investigators, Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
- (25) Couic-Marinier F. Ordonnance contenant un inhibiteur direct de la thrombine, chez un patient en fibrillation atriale permanente. *Actualités pharmaceutiques*. 2013 Avr;52:13-16.
- (26) Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2008;28:380-386.
- (27) Laux V, Perzborn E, Kubitza D, Misselwitz E. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban : a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007;33:515-523.
- (28) Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *La Presse Médicale*. 2013 Juil;42:1206-1212.
- (29) Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment : dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52:1373-1378.
- (30) Stangler J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48:1411-1419.

- (31) Limdi N, Beasley T, Baird M, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Avr;20:912-921.
- (32) ANSM thesaurus des interactions médicamenteuses. Janvier 2014.
- (33) Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux non AVK : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). HAS : Bon usage du médicament. 2013 Juil.
- (34) Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. *La Presse Médicale*. 2013 Juil;42:1267-1273.
- (35) Doupagne G, Petermans J. Anticoagulation chez les patients âgés en fibrillation auriculaire. *NPG Neurologie- Psychiatrie- Gériatrie*. 2012 Déc;12:267-272.
- (36) Diallo I, Mallaret C, Jourdan S, Brardjanian S, Guisset M, Coton T. Nouveaux anticoagulants oraux et hémorragies digestives. *La Presse Médicale*. 2014 Jan;43:85-87.
- (37) Lafuente-Lafuente C, Pautas E, Belmin J. Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2013 Fév;42:187-196.
- (38) Appraise-2 Investigators, Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
- (39) Boix S, Alary V, Agullo M, et al. Evaluation du bon usage des nouveaux anticoagulants oraux : Dabigatran et Rivaroxaban. *Le pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2012;47 SUPPL 1:S11-95.
- (40) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Lettre aux professionnels de santé-Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® : mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques. 2013 Sept.
- (41) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Point d'information. 2012 Avr.
- (42) Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Cirepek L, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point dans un service spécialisé. *La Presse Médicale*. 2001;30:1044-1048.
- (43) ANSM. Pradaxa® et Xarelto®: des anticoagulants sous surveillance. 2013 Nov.
- (44) ANSM. Plan d'action de l'ANSM sur les nouveaux anticoagulants oraux en 2013-2014. 2013 Oct.
- (45) Grange JC. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie*. 2012;67:237-242.

- (46) Samama CM, Pernod G, Albaladejo P, Sié P. Gestion périopératoire des nouveaux anticoagulants. *Le praticien en anesthésie réanimation*. 2014 Fév;18:52-59.
- (47) Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2012;24 :269-278.
- (48) Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
- (49) Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013 Jan;32:37-49.
- (50) Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of Dabigatran and Rivaroxaban :a randomised crossover ex-vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108:217-224.
- (51) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate:a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579.
- (52) Emile C. Nouveaux anticoagulants oraux: cas cliniques. *Option Bio*. 2013 Nov;24(498) :18-19.
- (53) Schiele F, Van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-3562.
- (54) Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-451.
- (55) Stafford L, Van Tienen E, Bereznicki L, Peterson G. The benefits of pharmacist-delivered warfarin education in the home. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2012;20:384-389.
- (56) Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller JM, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *La revue de médecine interne*. 2009;30:567-572.
- (57) Mahé I. Les cliniques d'anticoagulants en France ? Quelle utilité maintenant et à l'avenir ? *La revue de médecine interne*. 2013;34:513-514.
- (58) Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2006;55:22-26.
- (59) Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C, et al. Les cliniques des anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Evaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *La revue de médecine interne*. 2013;34:515-521.

- (60) Lévesque H, Borg JY. Les centres de suivi et de conseil des traitements anticoagulants : un outil pour diminuer le nombre de complications hémorragiques des antivitamines K. *La revue de médecine interne*. 2003;24:75-77.
- (61) Bontemps F. AVK, NACO même combat. *Le moniteur des Pharmacies*. 2013 Mai;2985.
- (62) Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:1641-1647.
- (63) Michiels Y, Pillon F. Surveiller un traitement par AVK, une nouvelle mission pour le pharmacien. *Actualités pharmaceutiques*. 2013 Jan;522:42-45.
- (64) Di Matteo MR, Hays RP, Gritz ER, et al. Patient adherence to cancer control regimens: scale development and initial validation. *Psychol assess*. 1993;5:102-112.
- (65) Léger S, Allenet B, Pichot O, et al. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2004;29:152-158.

ANNEXES

ANNEXE 1: NACO: produits et indications

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Inhibiteur direct de la thrombine	Dabigatran éxétilate	PRADAXA 75mg cpr PRADAXA 110mg cpr	Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou
		PRADAXA 110mg cpr PRADAXA 150mg cpr	Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
Inhibiteurs du facteur Xa	Rivaroxaban	XARELTO 10mg cpr	Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou
		XARELTO 15mg cpr XARELTO 20mg cpr	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque - Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte
	Apixaban	ELIQUIS 2,5mg cpr	Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou

ANNEXE 2: NACO: Posologies

Indication	Dabigatran			Rivaroxaban			Apixaban
	75mg	110mg	150mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	2 prises/j	2 prises/j	-	1 prise/j	1 prise/j	-
Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2 cp en 1 prise/j	2 cp en 1 prise/j	-	1prise/j	-	-	2 prises/j
Traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	-	-	-	-	2 prises/j pdt 3 semaines puis 1 prise/j	1 prise/j	-

ANNEXE 3: caractéristiques pharmacologiques des NACO

	Dabigatran éxétilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Mécanisme d'action	Direct anti-IIa	Direct anti-Xa	
Délai d'action	Efficacité immédiate		
Biodisponibilité	Faible (6%) prodrogue	80-100%	50%
Pic (Cmax)	2-4h	2-4h	3-4h
Élimination	Rénale* à 80%	Rénale (60%) et hépatique/fécale	Rénale (27%) et hépatique**/fécale
½ vie d'élimination	12-17h	5-11h***	10-14h
Élimination rénale	85%	66%	25%
Transporteur P-gp et cytochrome : influence sur le métabolisme	P-gp	P-gp+CyP3A4	P-gp+CyP3A4
Surveillance biologique	Pas d'adaptation biologique		
Antidote spécifique	Pas d'antidote		
*Précautions d'emploi chez les sujets insuffisants rénaux **Précautions d'emploi chez les sujets insuffisants hépatiques ***Augmentation avec l'âge			

ANNEXE 4: comparaison des NACO entre eux

	AVC-Embol systémique	Hémorragie majeure	Hémorragie intracrânienne	IDM
Dabigatran 150 vs rivaroxaban	+	-		-
Dabigatran 110 vs rivaroxaban		+	+	-
Apixaban vs dabigatran 150		+		+
Apixaban vs Dabigatran 110				+
Apixaban vs rivaroxaban		+		
Dabigatran 110 vs dabigatran 150	-	+		

(+) indique une potentielle supériorité de la première molécule indiquée dans la colonne de gauche sur la seconde, (-) une potentielle infériorité par comparaison indirecte, dans les limites méthodologiques.

ANNEXE 5: score HAS-BLED

Caractéristiques cliniques	Score
Age > 65 ans	1
Hypertension artérielle	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Drogues ou alcool	1 ou 2

L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$. La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale). Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie).

ANNEXE 6: scores CHADS2 ET CHA2DS2-VASc

	Comorbidités	CHADS2 (maximum 6)	CHA2DS2-VASc (maximum 9)
C	Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction ventriculaire gauche	1	1
H	Hypertension	1	1
A	Age \geq 75 ans	1	2
D	Diabète sucré	1	1
S	Antécédent d'AVC ou d'AIT ou d'embol systémique	2	2
V	Maladie athéromateuse (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde, plaque aortique)	NA	1
A	Age 65-74 ans	NA	1
Sc	Sexe féminin	NA	1

ANNEXE 7: importance des sources de variabilité sur les différents anticoagulants oraux

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance hépatique	+++	-	++	++
Insuffisance rénale	+	+++	++	++
Age	+	+	+	+
Poids	+	+	+	+
Interactions médicamenteuses	+++	++	++	++
Environnement	++	-	-	-
Pharmacogénétique	+++	?	?	?

ANNEXE 8: questionnaire d'évaluation de l'observance (adapté du questionnaire du Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle)

Annexe. Questionnaire d'évaluation de l'observance (adapté du questionnaire du Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle).

Adhesion evaluation questionnaire (adapted from the questionnaire of the French League Against Hypertension).

Test d'évaluation de l'observance		OUI	NON
1	Hier, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous l'avez oublié ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAL DES OUI :			

Réalisation du test

Au cours de la consultation pour le renouvellement de l'ordonnance du traitement anti-hypertenseur, toutes les questions sont posées par le médecin à son patient.

Interprétation du test

Total des OUI = 0	Bonne observance
Total des OUI = 1 ou 2	Minime problème d'observance
Total des OUI \geq 3	Mauvaise observance

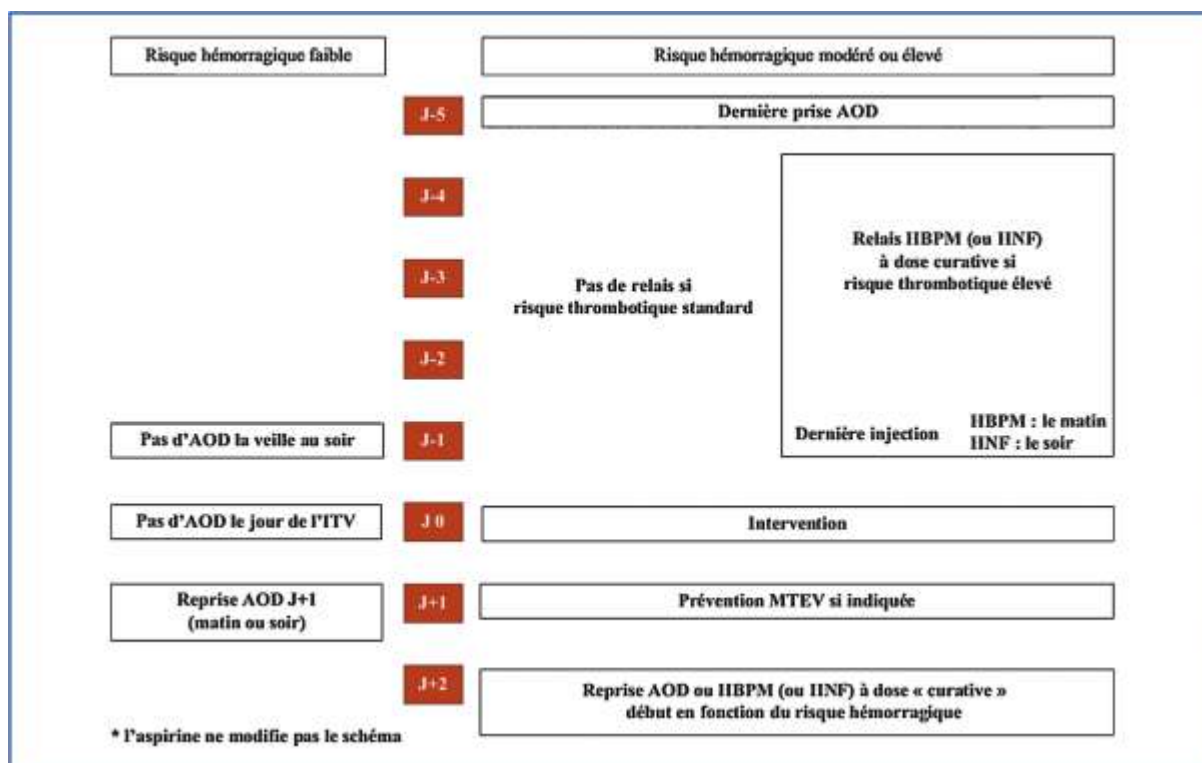
ANNEXE 9: Retentissement des NACO sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Allongement du temps de Quick	+	++	+/-*
Allongement du TCA	++	+	+
Allongement du temps de thrombine ou d'écarine	++	-	-
Activité anti-Xa	-	++	++
Activité anti-IIa	++	-	-
*Un TP normal sous apixaban peut être faussement rassurant			

ANNEXE 10: Tests spécifiques

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Test global	TCA ou temps d'écarine Temps de thrombine modifié (Hémoclot®)	TP	/
Test spécifique	Activité anti-IIa*	Activité anti-Xa*	Activité anti-Xa*
*Une expression des résultats en ng/ml est souhaitable, à partir d'un étalonnage réalisé avec des plasmas lyophilisés calibrés			

ANNEXE 11: gestion péri-opératoire des NACO en fonction des risques hémorragique et thrombotique



AOD : anticoagulant oral direct ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; ITV : intervention ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse [43,44]

ANNEXE 12: Antidotes aux NACO

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Hémodialyse	++	-	-
Complexe prothrombinique	-	++	?
FEIBA®	+	++	?
Novoseven®	?	+/-	?



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Christian MILHAMONT

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 09 2014 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller de thèse:

Nom : DECAUDIN

Prénom : Bertrand

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

.....

Date : 8/7/2014
Signature: Bh

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

.....

Date : 8/7/2014
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen
[Signature]
L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

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

Nom : MILHAMONT
Prénom : CHRISTIAN

Titre de la thèse : Nouveaux anticoagulants oraux et risque hémorragique : rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : anticoagulants oraux, optimisation thérapeutique, entretien pharmaceutique, iatrogénie médicamenteuse, pharmacien d'officine, hémorragie.

Résumé : De nouveaux anticoagulants oraux ont obtenu une AMM dans plusieurs indications. Ces médicaments sont donc efficaces dans le cadre de l'AMM mais ils possèdent tout comme les AVK, un risque hémorragique qu'il faut toujours avoir à l'esprit. Ce risque peut être maîtrisé par diverses actions. L'une de celle-ci met en jeu le pharmacien qui est à même de détecter des situations à risque. En effet, le pharmacien d'officine a été mis à contribution par la nouvelle convention collective mettant en place les entretiens pharmaceutiques des patients sous AVK. Dans ce travail, nous développons le risque hémorragique et le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de celui-ci.

Membres du jury :

Président : **M. Thierry Dine**
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Haubourdin

Assesseur : **M. Bertrand Décaudin**
Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille 2
Praticien Hospitalier, Pharmacie du CHRU de Lille

Membre extérieur : **M. Benjamin Richet**
Docteur en pharmacie
Pharmacien titulaire d'officine à Beuvry