

Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance

Avril 2014



Messages clés

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques.

Ils ont un rapport bénéfice/risque bien établi et sont utilisés depuis plus de 60 ans dans de nombreuses situations cliniques.

Ils concernent une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile.

Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique. Cette iatrogénie est liée à leur mode d'action pharmacologique et est majorée dans certaines situations : patients âgés, polypathologie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, gestes à risque hémorragique. Des cas d'administrations inappropriées ou d'erreurs médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'un risque hémorragique.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est disponible depuis 2009 ; il s'agit de médicaments inhibant la thrombine (médicament anti-IIa) ou le facteur X activé (médicaments anti-Xa). Ces anticoagulants oraux directs (AOD), communément appelés NACO (pour nouveaux anticoagulants oraux) représentent, selon les indications, une alternative aux anti-vitamines K (AVK) et/ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Ces AOD sont d'utilisation complexe ; c'est une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques. Ils représentent en cela une pratique d'utilisation nouvelle et peuvent être à l'origine d'une utilisation inappropriée.

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations robustes concernant :

- ◆ la mesure de l'activité anticoagulante des AOD dans certaines situations (surdosage/surexposition, chirurgie/acte invasif urgents à risque hémorragique, etc.),
- ◆ la prise en charge des saignements graves survenant chez les patients recevant un AOD, en l'absence d'antidote spécifique ou de protocole validé permettant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant (protocole d'antagonisation).

L'attention des professionnels de santé est attirée sur le fait que le rapport bénéfice/risque positif des anticoagulants, toutes classes confondues, est conditionné par leur bon usage, c'est-à-dire :

- ◆ une très bonne connaissance et le strict respect par les prescripteurs des conditions d'utilisation des AMM de ces médicaments (indications, posologies, schéma d'administration, durées de traitement, contre-indications et précautions d'emploi, prise en compte des interactions médicamenteuses, etc.),
- ◆ le respect des recommandations de bon usage de la Haute autorité de santé (HAS),
- ◆ un usage adapté à chaque patient et la surveillance en cours de traitement avec réévaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité,
- ◆ une coordination optimale du parcours de soins,
- ◆ une bonne adhésion des patients (information, observance, éducation thérapeutique).

Il est recommandé de recourir à la [base de données publique des médicaments](#) qui est un référentiel permettant d'accéder à un même endroit à des informations sur les médicaments actuellement commercialisés. Les informations émanent des différentes institutions en charge du médicament, la Haute autorité de santé (HAS), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, il faut rappeler l'importance de l'accompagnement à la fois des patients dans leur traitement mais aussi des prescripteurs prenant en charge ces derniers afin de favoriser le bon usage de ces médicaments anticoagulants. Des outils ont ainsi été développés : des carnets de suivi et des cartes de surveillance pour les patients et des guides de prescription pour les médecins. Des entretiens pharmaceutiques ont également été mis en place au sein des officines pour faciliter le suivi des patients.

Ces médicaments anticoagulants font l'objet d'une surveillance, particulièrement renforcée pour les plus récents (AOD). À ce titre, l'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent [déclarer tout effet indésirable](#) suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les [coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM](#). Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Ont participé à la rédaction de ce rapport : Mouna Abane, Lotfi Boudali, Bénédicte Hay, Delphine Pallot (Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie), Kim Bouillon, Mahmoud Zureik (Direction de la stratégie et des affaires internationales), Tiphaine Canarelli (Direction de la communication et de l'information), Marie-Laure Veyries (Direction de la surveillance).



Introduction

Le traitement et la prévention des événements thrombo-emboliques représentent un **enjeu majeur de santé publique** en raison :

- ◆ de la surmortalité et de la sévérité des séquelles fonctionnelles liées à ces événements ;
- ◆ du nombre croissant de sujets atteints ;
- ◆ des conséquences médicales, sociales et économiques.

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables et incontournables dans de nombreuses situations cliniques, pour le traitement et/ou la prévention des événements thrombo-emboliques. Leur efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été largement démontrée par des données cliniques robustes.

Cependant, ces médicaments sont associés à un risque hémorragique élevé. Ce risque est inhérent à leur effet pharmacologique anticoagulant et majoré par la coexistence de facteurs de risques hémorragiques. Ces médicaments sont les plus forts pourvoyeurs de iatrogénie médicamenteuse, et les antivitamines K (AVK) en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves. **La prévention et la prise en charge de ce risque iatrogène constitue un enjeu majeur de santé publique.**

Le bon usage de ces médicaments contribue à répondre à un double enjeu :

- ◆ **traiter et prévenir de façon efficace les événements thrombo-emboliques ;**
- ◆ **réduire au maximum le risque hémorragique.**

L'**utilisation** des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012, et une croissance plus marquée depuis 2011. Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant.

Les ventes des AVK ont également doublé entre 2000 et 2011, avec une décroissance en 2013. Cette décroissance paraît liée à la mise à disposition récente (2009) en France des anticoagulants oraux directs (AOD), également appelés NACO (nouveaux anticoagulants oraux), dont les ventes ont progressé très rapidement. Concernant les anticoagulants injectables, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) occupent largement la tête des ventes avec une augmentation sensible entre 2001 et 2013.

L'**exposition** aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013 (13,4 % en 2011).

L'héparine, découverte en 1916, a été utilisée dès les années 1940-50 comme anticoagulant. Puis, l'arsenal thérapeutique s'est progressivement enrichi de nouvelles molécules. Les premières utilisations thérapeutiques des anticoagulants oraux, représentés par les antivitamines K (AVK), remontent aux années 1940. La fin des années 1980 et le début des années 1990 ont vu l'arrivée des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qui ont significativement modifié le traitement anticoagulant héparinique et ont constitué une pratique nouvelle du fait des conditions d'utilisation différentes de celles de l'héparine non fractionnée. Le fondaparinux et la bivalirudine ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2004. Enfin, après l'échec du premier AOD, le mélagatran/ximélagatran (AMM octroyée en 2003 puis abrogée en 2006 en raison de son hépatotoxicité), d'autres ont fait leur apparition dès la fin des années 2000 : le dabigatran, le rivaroxaban (AMM européennes en 2008) et l'apixaban (AMM européenne en 2011).

Les anticoagulants oraux directs (AOD), principalement utilisés en alternative des AVK, sont des médicaments destinés à une large population, souvent fragile, et pour de longues durées de traitement. Ils sont complexes d'utilisation car :

- ◆ ils représentent une classe non homogène de molécules en termes de caractéristiques pharmacodynamiques (le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine tandis que le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs du facteur X activé) et pharmacocinétiques ;
- ◆ comme tout anticoagulant, leur utilisation est associée à un risque hémorragique ;
- ◆ il existe un risque potentiel d'utilisation inappropriée de ces médicaments en raison :
 - de la nouveauté de la pratique,
 - des recommandations posologiques différentes en fonction des indications et des facteurs de risque hémorragique à prendre en compte (âge, fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement et pendant son suivi, poids, co-médications, etc.),
 - de l'évolution régulière des indications et de l'information sur ces produits,
 - de l'absence de recommandations robustes validées concernant :
 - la mesure de l'activité anticoagulante des AOD dans certaines situations (surdosage/ surexposition, chirurgie/acte invasif urgents à risque hémorragique, etc.). Des tests biologiques spécifiques existent mais ne sont pas encore disponibles en pratique courante ; de plus, il n'existe pas de recommandation claire quant à leur interprétation,
 - la prise en charge des saignements graves survenant chez les patients recevant un AOD, en l'absence d'antidote spécifique ou de protocole d'antagonisation validé permettant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant.

Aussi, cette nouvelle classe de médicaments fait l'objet d'un plan d'actions comprenant une surveillance renforcée tant au niveau national qu'au niveau européen. Cette surveillance passe par un suivi rapproché de pharmacovigilance ainsi que la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) au niveau européen.

En complément de ces actions, l'ANSM a mis également en place d'autres actions, notamment :

- ◆ la réalisation de deux études pharmaco-épidémiologiques en collaboration avec la CNAMTS ;
- ◆ l'analyse et la surveillance des données de vente et d'utilisation des AOD ;
- ◆ l'évaluation particulièrement étroite, dans le cadre du contrôle a priori, assuré par l'ANSM, des publicités destinées aux professionnels de santé ;
- ◆ la communication régulière d'informations auprès des professionnels de santé.

Ce rapport thématique qui ne doit pas être confondu avec un référentiel de bonne pratique clinique, s'inscrit dans la continuité de ce plan d'actions et a pour objectif d'apporter une information actualisée sur les anticoagulants disponibles en France en 2014, les données de consommation, les principaux risques liés à leur utilisation ainsi que les règles de bon usage permettant d'optimiser leur rapport bénéfice/risque.



Sommaire

I. Les principaux anticoagulants disponibles en 2014	10
I.1. Les anticoagulants oraux	10
<i>I.1.1. Antivitamines K (AVK)</i>	<i>10</i>
<i>I.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO)</i>	<i>10</i>
<i>I.1.2.1. Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)</i>	<i>10</i>
<i>I.1.2.2. Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa)</i>	<i>11</i>
I.2. Les anticoagulants injectables	11
<i>I.2.1. Héparines</i>	<i>11</i>
<i>I.2.1.1. Héparines standards non fractionnées (HNF)</i>	<i>11</i>
<i>I.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)</i>	<i>12</i>
<i>I.2.2. Fondaparinux</i>	<i>12</i>
<i>I.2.3. Autres anticoagulants injectables</i>	<i>13</i>
<i>I.2.3.1. Antithrombine</i>	<i>13</i>
<i>I.2.3.2. Argatroban</i>	<i>13</i>
<i>I.2.3.3. Bivalirudine</i>	<i>13</i>
<i>I.2.3.4. Danaparoïde</i>	<i>13</i>
<i>I.2.3.5. Défibrotide</i>	<i>14</i>
<i>I.2.3.6. Protéine C</i>	<i>14</i>
2. Données d'utilisation nationale	15
2.1. Évolution des ventes d'anticoagulants de 2000 à 2013	15
<i>2.1.1. Anticoagulants oraux</i>	<i>15</i>
<i>2.1.2. Anticoagulants injectables</i>	<i>16</i>
2.2. Description des données d'utilisation des anticoagulants	17
<i>2.2.1. Évolution annuelle de la prévalence d'utilisation des anticoagulants de 2007 à 2013</i>	<i>17</i>
<i>2.2.1.1. Anticoagulants oraux</i>	<i>17</i>
<i>2.2.1.2. Anticoagulants injectables</i>	<i>19</i>
<i>2.2.2. Caractéristiques des utilisateurs d'anticoagulants en 2013</i>	<i>19</i>
<i>2.2.2.1. Anticoagulants oraux</i>	<i>19</i>
<i>2.2.2.2. Anticoagulants injectables</i>	<i>20</i>
2.3. Discussion et conclusion	20
3. Les risques liés à l'usage des anticoagulants et actions de l'ANSM pour les minimiser	22
3.1. Le risque hémorragique	22
<i>3.1.1. Antivitamines K</i>	<i>22</i>
<i>3.1.2. Anticoagulants oraux directs</i>	<i>23</i>
<i>3.1.3. Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaire</i>	<i>25</i>
<i>3.1.4. Fondaparinux</i>	<i>25</i>
<i>3.1.5. Bivalirudine</i>	<i>26</i>

3.2. Les risques non hémorragiques	27
3.2.1. Antivitamines K	27
3.2.2. Anticoagulants oraux directs	27
3.2.3. Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaire	29
3.2.4. Fondaparinux	30
3.2.5. Bivalirudine	30
3.3. Erreurs médicamenteuses et administrations inappropriées	31
3.3.1. Antivitamines K	31
3.3.2. Anticoagulants oraux directs	31
3.3.3. Fondaparinux	31
3.3.4. Bivalirudine	32
3.4. Actions de l'ANSM pour minimiser les risques	32
3.4.1. Antivitamines K : Documents destinés aux professionnels de santé et aux patients	32
3.4.2. Anticoagulants oraux directs : communications, plan de gestion des risques et suivi de pharmacovigilance	33
3.4.2.1. Dabigatran	34
3.4.2.2. Rivaroxaban	34
3.4.2.3. Apixaban	34
3.4.3. Fondaparinux	35
3.4.4. Bivalirudine	35
4. Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant	36
4.1. Antivitamines K	36
4.1.1. Une posologie strictement individuelle, adaptée à partir d'un test biologique, l'INR	36
4.1.2. Rythme des contrôles biologiques	37
4.1.3. Evaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique	37
4.1.4. Profils pharmacologiques des antivitamines K	38
4.1.5. Interactions médicamenteuses des antivitamines K	39
4.1.6. Surveillance clinique	41
4.1.7. Relais de traitement	41
4.1.7.1. Héparines vers AVK	41
4.1.7.2. AVK vers héparines	42
4.1.7.3. AVK vers AOD	42
4.1.7.4. AOD vers AVK	43
4.1.8. Mesures d'urgence/antagonisation	44
4.1.9. Outils de minimisation du risque	44
4.2. Anticoagulants oraux directs	45
4.2.1. Profils pharmacocinétiques des AOD	45
4.2.1.1. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD	46
4.2.1.2. Populations particulières des AOD	48
4.2.1.3. Interactions médicamenteuses avec les AOD	49
4.2.2. Suivi du traitement	51
4.2.2.1. Surveillance clinique	51
4.2.2.2. Evaluation de la fonction rénale	51

4.2.2.3. <i>Evaluation de la fonction hépatique</i>	51
4.2.2.4. <i>Surveillance biologique de l'activité anticoagulante dans les situations particulières</i>	51
4.2.3. Relais de traitement	55
4.2.3.1. <i>AOD vers AVK</i>	55
4.2.3.2. <i>AVK vers AOD</i>	56
4.2.3.3. <i>AOD vers anticoagulant parentéral</i>	57
4.2.3.4. <i>Anticoagulant parentéral vers AOD</i>	57
4.2.3.5. <i>AOD vers AOD</i>	57
4.2.4. Mesures d'urgence	58
4.2.4.1. <i>Mesures en cas de chirurgie et actes invasifs</i>	58
4.2.4.2. <i>Mesures en cas de surdosage et hémorragies graves</i>	58
4.2.5. Outils de minimisation du risque	59
4.2.5.1. <i>Guide prescripteurs</i>	59
4.2.5.2. <i>Carte patient/Carnet de suivi</i>	59
4.3. Héparines de bas poids moléculaire et héparines standards	60
4.3.1. <i>Profil pharmacologiques des héparines</i>	60
4.3.2. Héparines de bas poids moléculaire	60
4.3.2.1. <i>Contrôle de l'activité anti-Xa</i>	60
4.3.2.2. <i>Temps de céphaline avec activateur (TCA)</i>	61
4.3.2.3. <i>Evaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique</i>	61
4.3.2.4. <i>Antidote : le sulfate de protamine</i>	61
4.3.2.5. <i>Surveillance de la numération plaquettaire au cours d'un traitement par HBPM</i>	62
4.3.3. Héparines standards	63
4.3.3.1. <i>Surveillance biologique</i>	63
4.3.3.2. <i>Surveillance de la numération plaquettaire</i>	63
4.3.3.3. <i>Antidote : le sulfate de protamine</i>	63
4.4. Fondaparinux	64
4.5. Bivalirudine	64
5. Annexes	65



Liste des abréviations

AAS	Acide acétylsalicylique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOD	Anticoagulant oral direct
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASC	Aire sous la courbe
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CAT	Conduite à tenir
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CICr	Clairance de la créatinine
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DDJ	Dose définie journalière
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
EMA	Agence européenne des médicaments
EP	Embolie pulmonaire
ETEV	Evènement thrombo-embolique veineux
FA	Fibrillation auriculaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
ICP	Intervention coronaire percutanée
IDM	Infarctus du myocarde
INR	International Normalized Ratio
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	Intraveineux(se)
NSTEMI	Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
PGR	Plan de Gestion des Risques
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA
PSUR	Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SC	Sous-cutané(e)
SCA	Syndrome coronarien aigu
SNIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
STEMI	Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TP	Temps de prothrombine
TTR	Temps passé dans la fenêtre d'efficacité de l'INR (Time in Therapeutic Range)
TVP	Thrombose veineuse profonde
UAH	Unité anti héparine
UI	Unités internationales



I. Les principaux anticoagulants disponibles en 2014

I.1. Les anticoagulants oraux

I.1.1. Antivitamines K (AVK)

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont les coumariniques et les dérivés de l'indanedione.

Les coumariniques regroupent l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom® et Minisintrom® et la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine®.

Un dérivé de l'indanedione, la fluindione, est commercialisé sous le nom de Previscan®.

Ils sont indiqués dans :

- ◆ la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde (IDM) compliqués ;
- ◆ le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récurrences.

Tableau I : AVK commercialisés en France et leurs indications

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

I.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

I.1.2.1. Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)

Le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de Pradaxa® depuis fin 2008. Il s'administre par voie orale.

1.1.2.2. Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa)

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale. Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009, l'apixaban depuis 2012.

Les indications des différents anticoagulants et leurs dosages sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	Dosage non disponible à ce jour en France		

Il est à noter que la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication pour un même anticoagulant et selon l'anticoagulant pour une même indication, et peuvent exposer à un risque d'erreur médicamenteuse (cf. tableau en annexe).

1.2. Les anticoagulants injectables

1.2.1. Héparines

1.2.1.1. Héparines standards non fractionnées (HNF)

Les HNF combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. L'héparine sodique (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) s'administre par voie intraveineuse. L'héparine calcique (Calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée.

Elles sont indiquées dans :

- ◆ le traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des IDM et angors instables et des embolies artérielles extra cérébrales. L'héparine sodique est également indiquée en traitement curatif de certains cas de coagulopathie ;
- ◆ le traitement préventif des accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical y compris la chirurgie vasculaire artérielle, en cas d'affection médicale aiguë, en cas de cardiopathie emboligène ; et l'anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale pour l'héparine sodique.

1.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules.

Quatre molécules (nadroparine, dalteparine, enoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de 5 produits différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, et Innohep®).

Elles sont indiquées dans :

- ◆ le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë, et dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse ;
- ◆ le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'IDM à la phase aiguë.

Chaque produit est commercialisé sous plusieurs dosages. Les indications diffèrent en fonction des produits et des dosages (cf. tableau en annexe).

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

1.2.2. Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, commercialisé depuis 2002, qui s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée. Le fondaparinux est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine.

Ses indications, en traitement préventif ou curatif, varient en fonction du dosage (cf. tableau en annexe).

Il est indiqué dans :

- ◆ la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE_V) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou) ;
- ◆ la prévention des ETE_V en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer ;
- ◆ la prévention des ETE_V chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque/trouble respiratoire aigu/maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës) ;
- ◆ le traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (< 120 mn) n'est pas indiquée ;
- ◆ le traitement de l'IDM avec sus-décalage du segment ST (STEMI) chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ;
- ◆ le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire ;
- ◆ le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée.

1.2.3. Autres anticoagulants injectables

Ces anticoagulants ont des indications très précises, et sont réservés à des niches thérapeutiques.

1.2.3.1. Antithrombine

L'antithrombine humaine, inhibiteur physiologique de la coagulation, est commercialisée sous le nom d'Aclostine®. Ses indications thérapeutiques sont les déficits constitutionnels et acquis sévères en antithrombine.

1.2.3.2. Argatroban

Commercialisé sous le nom d'Arganova® depuis 2011, l'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine. Il est indiqué pour l'anticoagulation chez des adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Le traitement doit être initié par un médecin ayant l'expérience des troubles de la coagulation.

1.2.3.3. Bivalirudine

La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine, commercialisée sous le nom d'Angiox® depuis 2005.

Ce médicament est indiqué :

- ◆ en tant qu'anticoagulant chez les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un IDM STEMI subissant une ICP primaire ;
- ◆ pour le traitement des patients atteints d'un angor instable/IDM NSTEMI devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Il doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.

À noter que la durée d'utilisation de la bivalirudine est courte durant l'ICP et dans les suites immédiates de cette procédure.

1.2.3.4. Danaparoïde

Commercialisé sous le nom d'Orgaran® depuis plus de 15 ans, le danaparoïde s'administre par voie sous-cutanée.

Il est indiqué dans le traitement prophylactique :

- ◆ de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique ;
- ◆ des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques ; ou chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

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

- ◆ atteints de TIH de type II aiguë ;
- ◆ ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

1.2.3.5. Défibrotide

Commercialisé sous le nom Defitelio®, le défibrotide est indiqué dans le traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Il est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

1.2.3.6. Protéine C

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K dépendante, inhibitrice de la coagulation. Commercialisée sous le nom de Protexel®, elle est indiquée dans :

- ◆ les déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/AVK pour éviter la nécrose cutanée ;
- ◆ la prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/AVK.



2. Données d'utilisation nationale

L'analyse de l'évolution d'utilisation d'anticoagulants repose sur deux sources de données :

- ◆ les déclarations de ventes que reçoit l'ANSM des laboratoires pharmaceutiques ;
- ◆ l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

Les données de ventes présentées dans ce chapitre sont celles que l'ANSM reçoit des laboratoires pharmaceutiques de 2000 à 2012. Les ventes de 2013 ont été estimées à partir des données publiées par le GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques). Contrairement aux déclarations ANSM, elles n'incluent pas les ventes aux départements d'outre-mer. Ces données de ventes portant sur les anticoagulants oraux et injectables ont été converties en nombre de doses définies journalières (DDJ). Établie sous l'égide de l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne constitue un étalon de mesure qui, en éliminant les problèmes liés aux tailles de conditionnement et aux dosages différents d'une même substance active, permet de comparer les niveaux de consommation des médicaments.

L'EGB est un échantillon au 1/97^e des bénéficiaires des régimes obligatoires de l'Assurance Maladie (régime général, régime agricole et régime des salariés indépendants), qu'ils aient, ou non, perçu des remboursements de soins⁽¹⁾. Les analyses des données de remboursements des anticoagulants présentés dans ce chapitre portent sur la période du 01/01/2007 au 31/12/2013 pour les bénéficiaires appartenant au régime général seulement, dans la mesure où les données du régime agricole et celles du régime des salariés indépendants n'ont été incluses qu'à partir de l'année 2011. Elles ont porté sur les données disponibles en mars 2014. Ces données permettent d'estimer la prévalence d'utilisateurs d'anticoagulants oraux et injectables en France. Les caractéristiques des utilisateurs d'anticoagulants en 2013 sont également décrites dans ce chapitre.

2.1. Évolution des ventes d'anticoagulants de 2000 à 2013

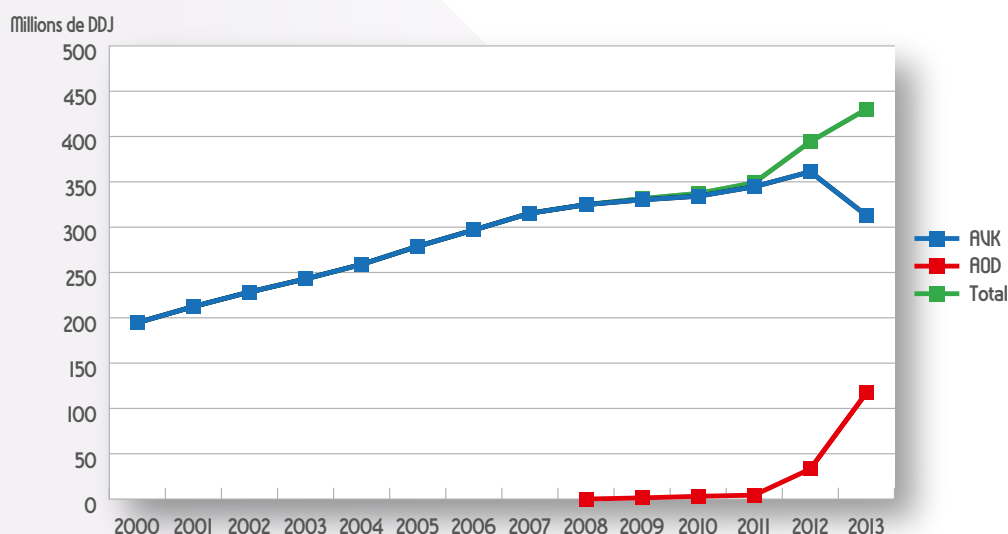
2.1.1. Anticoagulants oraux

Les données de ventes annuelles de l'ANSM (Figure 1) montrent que :

- ◆ les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de DDJ en 2000 et 394 millions de DDJ en 2012), avec une croissance nettement plus marquée depuis 2011 ;
- ◆ les ventes des AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de DDJ en 2000 et 361 millions de DDJ en 2012), puis ont commencé à décroître (environ 313 millions de DDJ en 2013) ;
- ◆ les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 (1 million de DDJ en 2009 et 117 millions en 2013).

(1) de Roquefeuille L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'Echantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Points de repère n° 25. 2009.

Figure 1 : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



2.1.2. Anticoagulants injectables

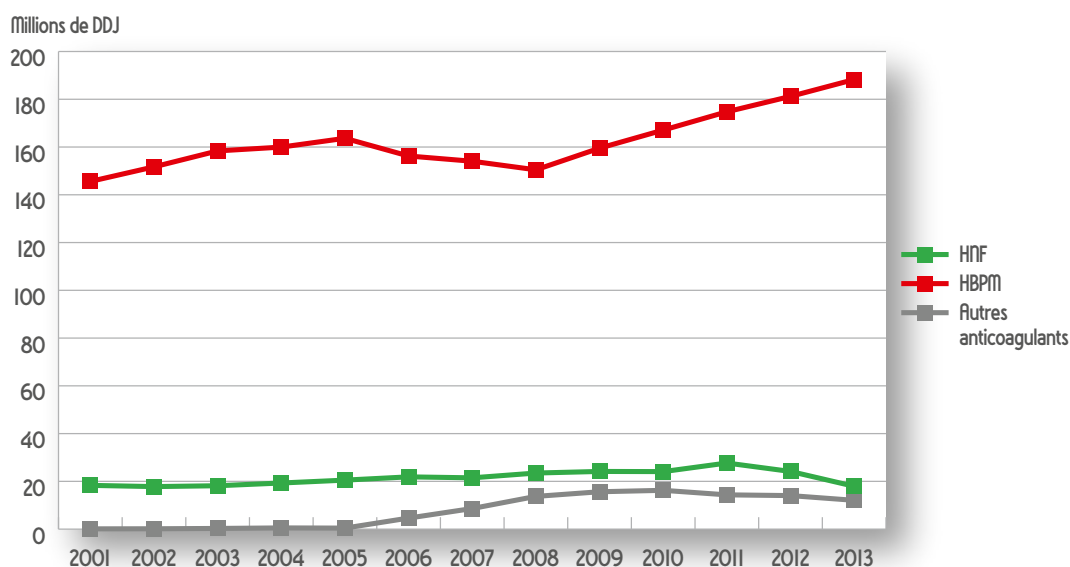
Concernant les anticoagulants injectables, les HBPM sont largement en tête des ventes avec 181 millions de DDJ (Figure 2) en 2012, ce nombre est de 24 millions pour les HNF et 14 millions pour les autres anticoagulants injectables. Le groupe « autres anticoagulants » contient l'antithrombine III, le danaparoïde, la protéine C humaine, l'argatroban, la bivalirudine, et le fondaparinux. Parmi ceux-ci, la vente de fondaparinux représente 98 % de l'ensemble des ventes en 2013.

On observe une augmentation globale des ventes des HBPM entre 2001 (146 millions de DDJ) et 2013 (188 millions de DDJ).

Les ventes des HNF sont relativement stables au cours du temps entre 20 et 24 millions de DDJ.

Les ventes de fondaparinux, commercialisé depuis 2003, ont augmenté progressivement jusqu'en 2010 (16 millions de DDJ) et semblent s'être stabilisées depuis.

Figure 2 : évolution annuelle des ventes d'anticoagulants injectables en nombre de DDJ, données ANSM



2.2. Description des données d'utilisation des anticoagulants

Au cours de l'année 2013, 23 655 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant en 2013 peut être estimé à 3,12 millions.

2.2.1. Évolution annuelle de la prévalence d'utilisation des anticoagulants de 2007 à 2013

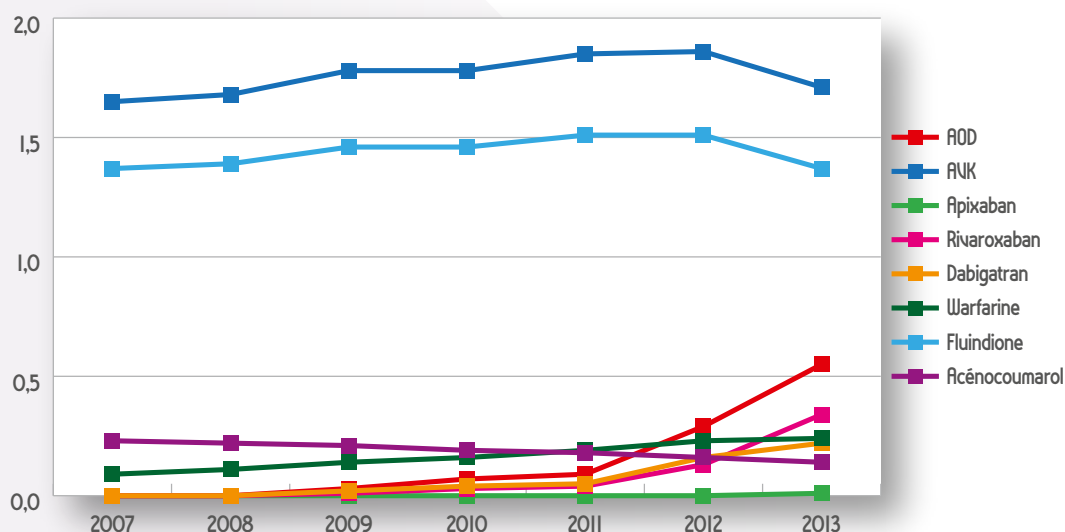
2.2.1.1. Anticoagulants oraux

L'évolution de la prévalence d'utilisation des AOD et des AVK est relativement similaire à celle des ventes, avec une diminution d'utilisation des AVK à partir de 2012 (1,9 % à 1,7 % des bénéficiaires du régime général en 2013) et une augmentation rapide d'utilisation des AOD à partir de 2011 (0,1 % à 0,6 % en 2013) (Figure 3).

Comme la fluindione est le principal AVK utilisé en France (80 % des utilisateurs d'AVK en 2013), son évolution influence celle des AVK. L'utilisation d'acénocoumarol et celle de la warfarine sont du même ordre de grandeur. Cependant, on observe une diminution lente d'utilisation d'acénocoumarol (0,23 % en 2007 et 0,14 % en 2013) et une augmentation quasi symétrique d'utilisation de la warfarine (0,09 % en 2007 et 0,24 % en 2013) (Figure 3).

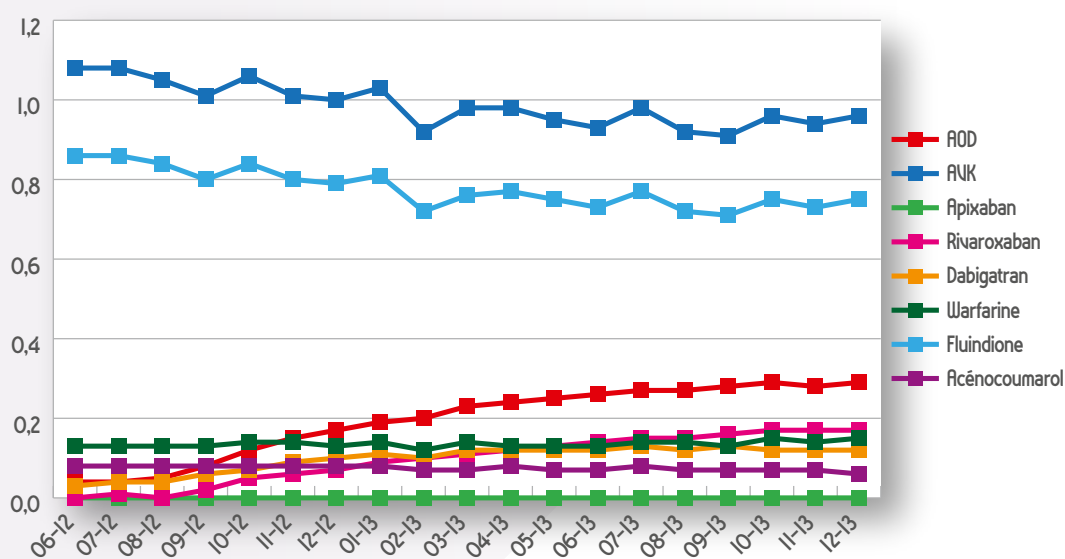
L'utilisation des AOD augmente très rapidement de 2011 à 2013 (0,1 % à 0,6 % des bénéficiaires du régime général) probablement due à l'extension de l'indication des AOD à la prise en charge des fibrillations auriculaires non-valvulaires à partir de la seconde moitié de l'année 2012. Les niveaux d'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban sont similaires jusqu'en 2012 (0,16 % pour dabigatran et 0,13 % pour rivaroxaban) puis l'utilisation du rivaroxaban dépasse celle du dabigatran en 2013 (0,34 % vs 0,22 %).

Figure 3 : évolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, données EGB



Une description plus fine de l'évolution d'utilisation des AOD et des AVK a été réalisée en observant les données mensuelles à partir de juin 2012 (Figure 4). Jusqu'en avril 2013, l'utilisation du dabigatran était plus élevée que celle du rivaroxaban. À partir de cette date, l'utilisation du dabigatran reste stable (autour de 0,12 à 0,13 %) alors que celle du rivaroxaban augmente lentement jusqu'en octobre 2013 puis se stabilise autour de 0,17 %.

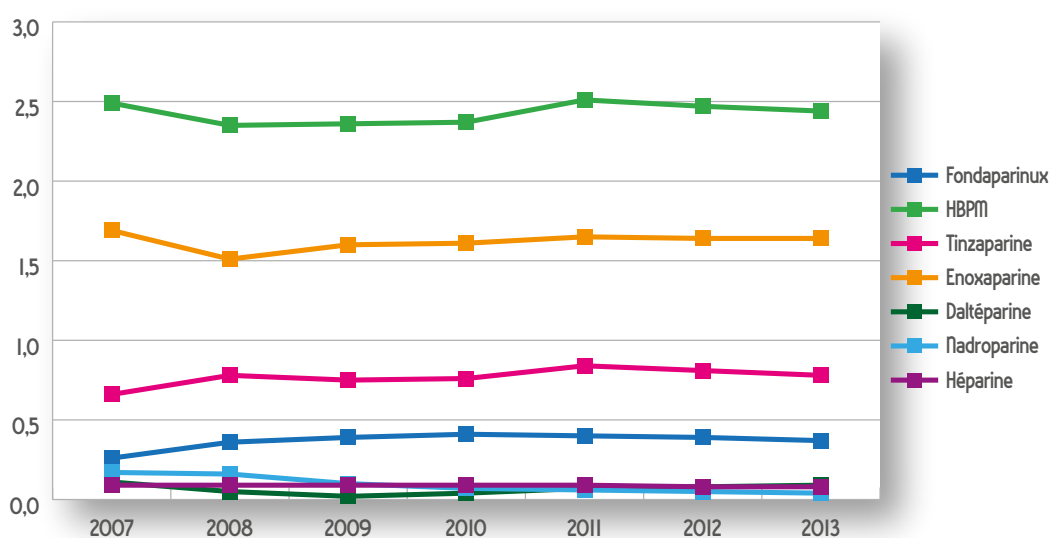
Figure 4 : évolution mensuelle d'utilisation (%) des AOD et des AVK de juin 2012 à décembre 2013, données EGB



2.2.1.2. Anticoagulants injectables

La figure 5 montre une utilisation quasi constante des HBPM (entre 2,35 % et 2,51 % des bénéficiaires du régime général), de fondaparinux (entre 0,36 % et 0,41 %), et des HNF (entre 0,08 % et 0,09 %) au cours du temps. Parmi les utilisateurs d'HBPM, deux tiers ont utilisé de l'énoxaparine et un tiers de la tinzaparine.

Figure 5 : évolution annuelle d'utilisation (%) des HNF, HBPM et de fondaparinux de 2007 à 2013, données EGB



2.2.2. Caractéristiques des utilisateurs d'anticoagulants en 2013

2.2.2.1. Anticoagulants oraux

En 2013, 310 bénéficiaires de la CNAMTS ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants oraux, soit 2,1 % de la population couverte par le régime général. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de sujets traités en 2013 est estimé à environ 1,49 millions.

Parmi ces bénéficiaires, 77,5 % (n=8 761) ont débuté leur traitement avant 2013 et 22,5 % ont débuté leur traitement au cours de l'année 2013.

La répartition des bénéficiaires par types d'anticoagulants oraux est la suivante : fluindione (62,1 %), rivaroxaban (12,6 %), warfarine (9,8 %), dabigatran (9,1 %), acénocoumarol (6,1 %) et apixaban (0,3 %).

La répartition des patients selon le sexe est similaire quel que soit l'anticoagulant oral (la proportion d'hommes est de 51,3 % dans le groupe AVK, 50,3 % dans le groupe AOD). Cependant, les utilisateurs d'AVK semblent être plus âgés que ceux d'AOD (âge moyen de 73,7 ans versus 71,3 ans, $p < 0,001$). La proportion de 80 ans et plus s'élève à 41,0 % pour les AVK et 30,3 % pour les AOD.

Au cours du suivi, en 2013, 7,3 % (n=826) ont changé de traitement au moins une fois. Parmi ceux-ci, 20 % (n=167) d'entre eux ont changé 2 fois ou plus.

Lors du premier changement de traitement, les bénéficiaires sont passés d'un AVK à un AOD (46,5 %, n=384), d'un AOD à un AVK (24,3 %, n=201), d'un AVK à un autre AVK (16,9 %, n=140), d'un AOD à un autre AOD (12,2 %, n=101). Les cinq substitutions les plus fréquentes sont les suivantes : fluindione/rivaroxaban (28 %, n=231), rivaroxaban/fluindione (10,4 %, n=86), fluindione/dabigatran (9,7 %, n=80), fluindione/warfarine (9,1 %, n=75) et dabigatran/fluindione (8,0 %, n=66).

2.2.2.2. Anticoagulants injectables

En 2013, 14 797 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants injectables, soit 2,76 % de la population couverte par le régime général. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de sujets traités en 2013 est estimé à environ 1,95 million.

Les remboursements d'anticoagulants injectables en 2013, concernent à 85,5 % (n=12 653) une HBPM, 11,8 % (n=1 748) le fondaparinux et 2,7 % (n=396) une HNF. Parmi les HBPM, l'énoxaparine représente 65,3 % (n=8 268), la tinzaparine 29,7 % (n=3 761), la daltéparine 3,5 % (n=437) et la nadroparine 1,5 % (n=187).

Les caractéristiques des utilisateurs d'HNF diffèrent de celles des utilisateurs d'HBPM ou fondaparinux. En effet, la proportion de sujets de sexe masculin est de 51,8 % dans le groupe HNF alors qu'elle est de 39,0 % dans le groupe HBPM et 41,1 % dans le groupe fondaparinux. De même les utilisateurs d'HNF sont nettement plus âgés (âge moyen de 73,1 ans versus 54,8 ans dans le groupe HBPM et 55,5 ans dans le groupe fondaparinux).

2.3. Discussion et conclusion

L'utilisation des anticoagulants augmente au cours du temps, le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant au cours de l'année est estimé à 2,6 millions en 2011 et 3,12 millions en 2013.

L'utilisation des anticoagulants oraux est elle-même croissante, le nombre de sujets ayant reçu un anticoagulant oral en 2013 est estimé à 1,49 millions. L'augmentation de l'utilisation des AOD se ralentit à partir d'avril 2013 et se stabilise à partir d'octobre 2013. Cette tendance semble être le résultat des actions de sensibilisation menées conjointement par l'ANSM, la Haute Autorité de Santé (HAS), et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).^[2]

Les utilisateurs d'AOD sont dans l'ensemble légèrement plus jeunes que ceux d'AVK. Cette différence peut s'expliquer notamment par le maintien sous AVK des patients stabilisés sous ce traitement, et par une proportion croissante d'initiation sous AOD. De plus, les AOD sont également utilisés dans la prévention primaire des maladies veineuses thrombo-emboliques après une chirurgie orthopédique, une indication qui peut toucher particulièrement une population plus jeune.

Le pourcentage des utilisateurs des HBPM est relativement stable au cours du temps (Figure 5) alors que la vente de ces produits estimée en nombre de DDJ augmente (Figure 2). Cette augmentation peut être expliquée principalement par la commercialisation des seringues d'HBPM contenant une plus forte dose de substance active à partir de 2011. Les différences de profil des utilisateurs d'HBPM ou fondaparinux et d'HNF (population plus âgée avec prédominance de sexe masculin) peut être expliquée par le fait que ces dernières sont prescrites en particulier aux insuffisants rénaux.

[2] ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : des médicaments sous surveillance renforcée – Point d'information – Actualisé le 09/10/2013 (ansm.sante.fr)

Les données utilisées dans cette section sont celles disponibles en mars 2014. À cette date, la proportion de remboursements des anticoagulants dispensés en décembre 2013 est estimée à 92 % au minimum. Par conséquent, les valeurs absolues présentées ici sont susceptibles de varier lorsque l'exhaustivité des remboursements sera atteinte, mais de façon très minime.

Dans le cadre du suivi de l'utilisation des anticoagulants oraux, l'ANSM collabore avec la CNAMTS et communique régulièrement sur les données disponibles. Elle a ainsi mené une conférence de presse en novembre 2013 dont les documents sont disponibles sur le site de l'ANSM.^[3]

[3] CNAMTS. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. Novembre 2013 (ansm.sante.fr)



3. Les risques liés à l'usage des anticoagulants et actions de l'ANSM pour les minimiser

À noter que seuls les anticoagulants les plus fréquemment utilisés seront abordés. Les autres anticoagulants (antithrombine, protéine C, défibrotide, danaparoïde, et argatroban) relevant d'une utilisation limitée, spécialisée et dans des contextes particuliers ne seront pas traités dans cette partie. Il convient donc de se référer aux Résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

3.1. Le risque hémorragique

Le risque majeur des anticoagulants est le risque hémorragique. Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement), les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, afin de minimiser ce risque.

Les manifestations hémorragiques peuvent survenir dans différentes zones, par exemple : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

Il peut également s'agir d'hémorragies non graves comme par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

Le risque hémorragique est particulièrement élevé dans certaines situations : patients âgés, pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, interventions associées à un risque hémorragique particulier.

Avant l'instauration du traitement et lors du suivi, il est important de prendre en compte les facteurs de risque pouvant majorer le risque hémorragique chez un patient (voir partie 4 « Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant »).

Le risque hémorragique est également majoré en cas de traitement associé aux agents antiplaquettaires.

3.1.1. Antivitamines K

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récidives thrombotiques).

L'enquête ENEIS 1 et 2⁽⁴⁾ a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament).

L'étude EMIR⁽⁵⁾ en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

(4) ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Études et Résultats n° 398, mai 2005 et Série Étude et Recherche n° 110, septembre 2011.

(5) EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPU de Bordeaux. Décembre 2007

3.1.2. Anticoagulants oraux directs

Comme avec les autres anticoagulants, le risque hémorragique existe. Les saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques. Des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir, menacer le pronostic vital, voire même conduire à une issue fatale.

Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine. Cependant, il a été observé que les AOD étaient associés à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine, et des taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevés que ce même comparateur.

Le tableau 3 présente les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques de chaque AOD.

Avertissement : en l'absence d'études cliniques comparant un AOD à un autre, aucune hiérarchisation ou classification préférentielle générale de ces médicaments ne peut être faite à partir de la comparaison des résultats des études ci-après présentés. Le choix de l'anticoagulant oral doit être adapté à chaque patient dans le strict respect des conditions de l'AMM.

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

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

Hémorragies majeures	220 mg		
	RE-NOVATE (PTH) 2,0 % vs. 1,6 %	RECORD 1 (PTH) 0,3 % vs. 0,1 %	ADVANCE 3 (PTH) 0,8 % vs. 0,7 %
	RE-MODEL (PTG) 1,5 % vs. 1,3 %	RECORD 3 (PTG) 0,6 % vs. 0,5 %	ADVANCE2 (PTG) 0,6 % vs. 0,9 %
	150 mg		
	RE-NOVATE : 1,3 % vs. 1,6 %		
	RE-MODEL : 1,3 % vs. 1,3 %		
Traitement des TUP/EP et la prévention de leur récurrence (AOD vs. enoxaparine/warfarine)			
Dose recommandée		XARELTO 15 mg/12h puis 20 mg/24h	
Tous événements hémorragiques confondus		Incidences poolées EINSTEIN DVT et PE 28,3 % vs. 28,0 %	
Hémorragies majeures		EINSTEIN DVT 0,8 % vs. 1,2 %	
		EINSTEIN EP 1,1 % vs. 2,2 %	
		EINSTEIN extension 0,7 % vs. 0	
Mortalité toutes causes		EINSTEIN DVT 2,4 % vs. 3,0 %	
		EINSTEIN PE 2,6 % vs. 2,1 %	

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

Les AOD font l'objet d'une surveillance très étroite tant au niveau européen qu'au niveau national, notamment en ce qui concerne le risque hémorragique.

Au niveau européen, le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC) évalue les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) de façon semestrielle. Au niveau national, le profil de sécurité de ces molécules est également suivi et un bilan est présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois.

En octobre et en décembre 2013, après examen des données des derniers PSUR du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban, le PRAC a conclu à l'absence de nouveaux signaux de sécurité remettant en question la balance bénéfice/risque de ces molécules ou nécessitant la mise à jour des informations produit.

Au niveau national, le dernier bilan de suivi de pharmacovigilance, portant sur tous les effets indésirables graves rapportés depuis le début de la commercialisation du dabigatran et du rivaroxaban, a été présenté au comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013. Ce bilan a montré que les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents et en rapport avec la pharmacodynamie de ces produits. Cependant, leur taux de notification apparaît stable dans le temps. Certains facteurs de risque fréquemment associés à ces effets hémorragiques ont pu être mis en évidence : insuffisance rénale, sujets âgés, interactions médicamenteuses, posologies excessives, etc.

Par ailleurs, des accidents thrombotiques ont été rapportés depuis la commercialisation des AOD, accidents qui sont le plus souvent en rapport avec la pathologie sous-jacente ou avec un manque d'efficacité anticoagulante.

Le dernier bilan de suivi de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de mésusage important, et les indications rapportées sont majoritairement conformes à l'AMM.

À noter que l'étude menée par l'Assurance Maladie à partir des données du Système National d'information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIRAM) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a identifié des situations à risque hémorragique majoré ou des utilisations inappropriées au cours de certaines prescriptions d'AOD.

Concernant l'apixaban, le dernier bilan de suivi national de pharmacovigilance, portant sur tous les effets indésirables rapportés en France depuis la commercialisation d'Eliquis® jusqu'au 31 décembre 2013, présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 18 février 2014, ne met en évidence aucun signal particulier. Les effets indésirables rapportés sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans l'information produit. Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM.

Suite à une alerte émanant des autorités japonaises en août 2011, qui a fait état de la survenue d'accidents hémorragiques fatals chez des patients traités par dabigatran (patients âgés et de petit poids), l'agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué toutes les données disponibles, y compris celles provenant de la surveillance après commercialisation, sur le risque d'hémorragies graves ou fatales lié au dabigatran. Des modifications du RCP ont été implémentées afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance, en particulier en ce qui concerne **la fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cours de traitement en fonction du statut rénal du patient** ou en cas de détérioration avérée ou suspectée pour adapter si besoin les doses journalières du produit.

En décembre 2012, l'EMA a décidé de contre-indiquer l'utilisation du dabigatran chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette décision fait suite à la mise en évidence, dans une étude clinique (RE-ALIGN), d'un risque plus important de manque d'efficacité (de type thromboses de valve ou AVC) et d'événements hémorragiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique et traités par dabigatran par rapport aux patients traités par un anticoagulant de la famille des AVK, la warfarine.

3.1.3. Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaire

Des manifestations hémorragiques ont été très fréquemment observées.

L'incidence des accidents hémorragiques et des décès liés au traitement héparinique observée au cours des études cliniques varie entre 0 et 7 % (0 à 2 % de décès) avec les héparines non fractionnées, et entre 0 et 3 % (0 à 0,8 % de décès) avec les HBPM.

À noter qu'un traitement prolongé au-delà de la durée maximale préconisée de 10 jours représente un facteur de risque d'accidents hémorragiques graves. L'insuffisance rénale est par ailleurs l'un des facteurs de risque hémorragique les plus fréquemment mis en cause.

3.1.4. Fondaparinux

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont les effets hémorragiques, survenant dans diverses localisations et incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux.

Tableau 4 : incidences des hémorragies majeures et des décès, toutes causes rapportées, au cours des essais cliniques

Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM NSTEMI)		
	Fondaparinux 2,5 mg	Enoxaparine 1 mg/kg
Hémorragies majeures	2,10 %	4,10 %
Mortalité toutes causes	2,90 %	3,50 %
Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM STEMI)		
	Fondaparinux 2,5 mg	Traitement habituel (placebo ou HNF)
Hémorragies majeures	1,10 %	1,40 %
Mortalité toutes causes	7,80 %	8,90 %
Traitement des thromboses veineuses profondes		
	Fondaparinux 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg	Enoxaparine 1 mg/kg
Hémorragies majeures	1,10 %	1,20 %
Traitement des embolies pulmonaires		
	Fondaparinux 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg	HNF
Hémorragies majeures	1,30 %	1,10 %

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007. Le dernier bilan, présenté en Commission Nationale de Pharmacovigilance en septembre 2011, couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 31 mars 2011, met en évidence une utilisation hors AMM persistante, en cause dans plus de 50 % des accidents hémorragiques.

En effet, alors que le taux de notification des événements hémorragiques diminue avec les formes curatives, il augmente avec la forme préventive à 2,5 mg, suggérant que cette forme est utilisée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (ClCr < 50 ml/mn), patients à risque hémorragique élevé pour lesquels cette dose n'est pas adaptée.

Il est donc rappelé l'importance de respecter les contre-indications et précautions d'emploi du fondaparinux chez les patients dont la fonction rénale est altérée, à savoir ne pas utiliser la forme à 2,5 mg et considérer d'autres alternatives thérapeutiques à la place.

3.1.5. Bivalirudine

Les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents avec la bivalirudine. Ils peuvent survenir dans diverses localisations, mais la plupart surviennent au niveau du site d'accès artériel chez les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée. Au cours des essais cliniques, l'incidence des saignements majeurs, tous sites confondus, variait entre 0,01 et 0,1 %.

3.2. Les risques non hémorragiques

3.2.1. Antivitamines K

De très rares cas de nécrose cutanée localisée, peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur (la protéine S), ont été rapportés au cours de traitement par AVK. Des nécroses cutanées peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques :

- ◆ **les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol)** peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits ;
- ◆ **les dérivés de l'indanedione (fluindione)** peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :
 - œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie),
 - insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, des cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés. Une altération de la fonction rénale survenant en début de traitement nécessite d'envisager le rôle de la fluindione et d'évoquer le diagnostic d'une atteinte rénale d'origine immunoallergique. Si celui-ci est confirmé, le traitement doit être interrompu et une corticothérapie pourra être éventuellement proposée et débutée au plus tôt après le diagnostic,
 - augmentation des transaminases, Alanine Aminotransférase (ALAT) et Aspartate Aminotransférase (ASAT), et phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique, rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
 - rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
 - eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Elles imposent l'arrêt définitif du traitement, qui est en général suivi d'une guérison sans séquelle.

3.2.2. Anticoagulants oraux directs

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec les AOD au cours des essais cliniques et après leur mise sur le marché.

Les principaux effets rapportés sont les suivants (pour une information complète, se reporter aux RCP) :

Effets gastro-intestinaux

Les nausées ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Les diarrhées et les douleurs abdominales ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran.

De plus, des cas d'ulcère de l'œsophage associés à une mauvaise administration du produit (ouverture des gélules, administration avec une faible quantité d'eau) ont été rapportés avec le dabigatran.

Ainsi, les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau, afin de faciliter la délivrance au niveau gastrique et la tolérance gastro-intestinale.

Effets hépatiques

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes, respectivement fréquentes, rares et peu fréquentes (voir le RCP correspondant).

Des augmentations des ALAT et des ASAT ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec le dabigatran et l'apixaban.

Ces produits font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les atteintes hépatiques.

Quelques cas d'hépatites cholestatiques ou mixtes ont été rapportés avec le rivaroxaban, mais ces cas nécessitent un meilleur niveau de documentation avant de pouvoir valider un éventuel lien causal avec le médicament.

Thrombopénie

Les cas de thrombopénies ont été peu fréquemment rapportés avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Infarctus du myocarde

Dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1 du RCP), le taux global d'IDM a été respectivement de 0,82 % ; 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour de 29 % et de 27 % pour le dabigatran 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine.

Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète, soit une coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 40 % et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Effets cutanés

Des cas de prurit/éruption cutanée ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban.

De rares cas d'angioedèmes et de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec le dabigatran.

Quelques cas d'hypersensibilité à type de DRESS, vascularite, ainsi que des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été rapportés. Ces effets indésirables font actuellement l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban et avec le dabigatran.

Ces derniers étant peu documentés, le lien de causalité entre la prise du dabigatran et la survenue de ces atteintes ne peut être établi à l'heure actuelle, mais ce risque est étroitement surveillé.

3.2.3. Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaire

Thrombopénies

Les thrombopénies sont de deux types :

- ◆ les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ($> 100\,000/\text{mm}^3$), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
- ◆ la moins fréquente, de type II, d'origine immunologique induite par l'héparine, dite TIH. Elle est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Cette TIH est moins fréquemment observée avec une HBPM qu'avec une HNF. Cependant sa prévalence est encore mal évaluée.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$ (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30 % par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et en cas d'exposition préalable à l'héparine. Des cas isolés ont été rapportés au delà de 21 jours. De tels antécédents doivent donc être systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, la survenue d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite une prise en charge spécialisée. Toute baisse significative de la numération plaquettaire ($> 30\%$ de la valeur initiale) doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose, dans tous les cas, un contrôle immédiat de la numération et la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

Pour plus d'information sur la surveillance du risque de TIH basée sur la numération plaquettaire, se reporter à la partie 4 « *Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant* ».

Nécroses cutanées

De rares cas de nécroses cutanées au point d'injection ont été observés avec les héparines. Elles peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés ou douloureux. Leur survenue impose la suspension du traitement et un contrôle de la numération plaquettaire (TIH possible).

Ostéoporose

Un risque d'ostéoporose ne peut être exclu en cas de traitement prolongé par HBPM comme par HNF.

Calcinoses cutanées

Les HNF peuvent induire de rares cas de calcinoses au point d'injection ; ces cas ont été observés essentiellement chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Élévation de la numération plaquettaire

Les HBPM peuvent induire des élévations asymptomatiques et réversibles des plaquettes.

Manifestations d'hypersensibilité

Ces réactions sont peu fréquentes, localisées ou généralisées : notamment urticaire, prurit, éruption, érythème, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons, œdème angio-neurotique, et rarement choc anaphylactique. Dans certains cas leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.

3.2.4. Fondaparinux

Réactions allergiques incluant de rares cas d'angioedème, de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Troubles gastro-intestinaux de type nausées et vomissements (peu fréquents).

Troubles hépato-biliaires avec augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique (peu fréquents).

Risque de thrombose de cathéter au cours d'une ICP lorsque le fondaparinux est utilisé comme seul agent anticoagulant. Par conséquent, pendant une ICP non primaire, un traitement héparinique devra être ajouté conformément aux pratiques médicales standards.

3.2.5. Bivalirudine

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été peu fréquemment rapportées ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) dans les études cliniques. Les mesures nécessaires doivent être mises en place pour faire face à cette éventualité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité qui comportent des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une sensation d'oppression dans la poitrine, une respiration

sifflante, de l'hypotension et une anaphylaxie. En cas de choc, il faut appliquer les normes médicales actuelles pour le traitement du choc.

Thromboses de stent précoces (ou thromboses de stent aiguës) :

Des thromboses de stent précoces (< 24 heures) sont survenues chez des patients atteints d'un IDM STEMI bénéficiant d'une ICP primaire et ont dû être prises en charge selon une procédure de revascularisation du vaisseau cible. Après une ICP primaire, les patients doivent rester un minimum de 24 heures dans un service hospitalier pouvant traiter les complications ischémiques et être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

3.3. Erreurs médicamenteuses et administrations inappropriées

3.3.1. Antivitamines K

L'ANSM a reçu plusieurs signalements faisant mention d'une erreur ou d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'étroite ressemblance des comprimés quadrisécables en forme de trèfle (ou forme snap-tab) de Previscan® 20 mg avec ceux d'autres médicaments, notamment à visée cardiovasculaire tel que le Lisinopril EG 20 mg⁽⁶⁾.

Un nouveau conditionnement de Préviscan® en plaquettes prédécoupées permettant l'identification de chaque comprimé est disponible depuis 2013⁽⁷⁾.

En attendant la mise en place d'autres mesures permettant une meilleure reconnaissance des comprimés de Previscan® (par exemple modification de la couleur) par les patients, l'ANSM recommande aux établissements de santé d'informer l'ensemble des professionnels de santé de ce risque d'erreur et de conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration au patient.

3.3.2. Anticoagulants oraux directs

Les AOD représentent une classe complexe et inhomogène de médicaments, avec des posologies et des schémas d'administration différents en fonction des indications et des populations concernées. Aussi, des cas d'erreurs médicamenteuses et de confusions ont été rapportés, ayant parfois conduit à des complications hémorragiques graves. Cette complexité de maniement des AOD doit être prise en compte, en particulier lors des situations de relais d'un anticoagulant à un autre (voir le tableau Indications et posologies en annexe).

3.3.3. Fondaparinux

Une utilisation hors AMM persistante a été mise en évidence avec la forme préventive du fondaparinux 2,5 mg. En effet, il a été observé que cette forme était utilisée chez des patients à risque hémorragique élevé, notamment chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (ClCr < 50 mL/mn)

(6) <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimés-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-Communique/llanguage/fre-FR>

(7) <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-sécurité-Lettres-aux-professionnels-de-santé/Previscan-Mise-a-disposition-d-un-nouveau-conditionnement-afin-de-limiter-les-risques-d-erreurs-médicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-santé/llanguage/fre-FR>

pour lesquels cette dose n'est pas adaptée. Cette utilisation apparaît comme étant en cause dans plus de 50 % des accidents hémorragiques.

Il est donc rappelé aux professionnels de santé l'importance de respecter les contre-indications et précautions d'emploi du fondaparinux chez ces patients, à savoir ne pas utiliser la forme à 2,5 mg et considérer d'autres alternatives thérapeutiques à la place.

3.3.4. Bivalirudine

Des erreurs d'administration ont été signalées avec la bivalirudine, correspondant à l'absence de perfusion IV immédiatement après le bolus, ce qui a conduit à un sous-dosage et donc à un défaut d'efficacité antithrombotique durant les ICP.

De ce fait, une information^[8] a été diffusée aux professionnels de santé en janvier 2013 afin de leur rappeler le schéma d'administration permettant une protection ischémique efficace durant une ICP.

Aussi, les professionnels de santé doivent s'assurer que la dose de bivalirudine requise pour obtenir une protection ischémique est respectée et maintenue pendant au moins toute l'intervention coronaire percutanée. À cette fin, chez les patients bénéficiant d'une ICP, une injection en bolus IV de 0,75 mg/kg de poids corporel doit être immédiatement suivie d'une perfusion IV de 1,75 mg/kg/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention.

3.4. Actions de l'ANSM pour minimiser les risques

L'ensemble des anticoagulants font l'objet d'une surveillance, particulièrement rapprochée pour les AOD, notamment du fait de leur utilisation dans de larges populations.

Par ailleurs, les publicités destinées aux professionnels de santé relatives aux anticoagulants font l'objet d'une évaluation particulièrement étroite, dans le cadre du contrôle *a priori* assuré par l'ANSM, avec une attention particulière portée aux AOD (plus de 20 % de refus de visa de publicité depuis janvier 2012).

3.4.1. Antivitamines K : Documents destinés aux professionnels de santé et aux patients

Du fait de son potentiel iatrogène, l'utilisation des AVK fait, depuis de nombreuses années, l'objet de recommandations de l'Agence. Ainsi trois campagnes d'information ciblées sur les AVK ont déjà été menées en 2001, 2004 et 2008. Un message a également été diffusé en 2005 dans les recommandations relatives à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

Pour aider les professionnels de santé concernés dans la prise en charge des patients traités par AVK, des documents d'information sont disponibles sur le site de l'Agence :

- ◆ schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK (22/07/2011) ;
- ◆ « Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) » (actualisation : 18/07/2012) ;
- ◆ « Médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant » (04/05/2009).

De plus, des documents à l'attention des patients ont été conçus dès 2004 afin d'informer et de sensibiliser les patients sur l'intérêt du traitement et de l'observance, des risques liés au traitement et des précautions

[8] http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c79bf75ae5b03bdbb1d25d54588c046.pdf

à prendre, avec pour objectif, de réduire la fréquence des accidents iatrogéniques qui sont considérés comme évitables ou potentiellement évitables dans plus de 2 cas sur 5 :

- ◆ « Vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) – les 7 règles d'or » (24/09/2008) ;
- ◆ un document « questions/réponses » : Traitement anticoagulant oral par antivitamine K (AVK) (04/05/2009) ;
- ◆ un carnet patient « Carnet de suivi AVK » (actualisation : 10/06/2011).

L'utilisation du carnet AVK est recommandée dans l'AMM des spécialités concernées. Il permet au patient de noter régulièrement les résultats de son INR, indice qui évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang, calculé à partir d'un examen de laboratoire indispensable dans le suivi du traitement anticoagulant.

3.4.2. Anticoagulants oraux directs : communications, plan de gestion des risques et suivi de pharmacovigilance

Les AOD représentent une classe non homogène de molécules en termes de caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Par ailleurs, ces médicaments, destinés à une population importante et souvent fragile, sont d'utilisation complexe.

De ce fait, et compte tenu de leur caractère innovant et de leur nouveauté, ces produits font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance afin d'apprécier au mieux leur profil de sécurité en vie réelle.

En complément de ce suivi renforcé, des Plans de Gestion des Risques (PGR) ont été mis en place au niveau européen, comprenant :

- ◆ des études d'utilisation, visant à vérifier leur bon usage ;
- ◆ des études de cohorte non-interventionnelles visant à évaluer la sécurité d'emploi en pratique courante ;
- ◆ des documents d'information portant sur le risque de saignement, et validés par l'ANSM :
 - un guide de prescription afin de sensibiliser les prescripteurs 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.

Concernant l'utilisation en France et son impact en termes de risques hémorragiques, deux études pharmaco-épidémiologiques sont en cours, avec la CNAITS :

- ◆ une étude de cohorte, ayant pour but de comparer, à partir des données de l'Assurance maladie (base de données exhaustive du SNIRAM) les profils de risques, en particulier hémorragiques, entre les patients traités par AOD en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK. L'étude porte également sur l'analyse des événements cardiovasculaires survenus dans ces deux groupes ;
- ◆ une étude de cohorte, dont l'objectif est de suivre de manière prospective les patients pour lesquels sont initiés des traitements par AVK ou AOD. L'objectif étant d'étudier la survenue des événements hémorragiques et cardiovasculaires dans chacun des deux bras de l'étude.

Les résultats de ces deux études seront disponibles au cours du premier semestre 2014.

Par ailleurs, l'ANSM communique régulièrement depuis la mise à disposition des AOD dans la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients atteints de FA, afin de sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation des AOD, 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 :

- ◆ [point d'information sur l'utilisation des NACO dans la fibrillation auriculaire \(avril 2012\)](#) ;

- ◆ **rapport thématique** sur l'état des lieux et la surveillance des anticoagulants en France en 2012 (juillet 2012) actualisé ici ;
- ◆ [point d'information rappelant la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de leur AMM. Diffusion à l'occasion de la publication par la HAS en juillet 2013 d'une fiche de bon usage des NACO dans la FA non valvulaire \(août 2013\) ;](#)
- ◆ [lettre aux professionnels de santé sur les risques hémorragiques liés à l'utilisation des NACO rappelant les règles de bon usage en lien avec les recommandations issues de l'EMA \(septembre 2013\) ;](#)
- ◆ [point d'information sur la surveillance des anticoagulants oraux \(septembre 2013, actualisé en octobre 2013\) ;](#)
- ◆ [questions/réponses sur les anticoagulants et les NACO \(octobre 2013\).](#)

3.4.2.1. Dabigatran

Le PGR européen du dabigatran⁽⁹⁾ comprend principalement :

- ◆ le suivi des accidents hémorragiques, des IDM, des atteintes hépatiques et de l'utilisation chez les patients porteurs de valves cardiaques et chez des populations à risque (insuffisants rénaux sévères, patients ayant une atteinte hépatique, femmes enceintes et allaitant, patients de moins de 18 ans et patients de petit poids) ;
- ◆ des études observationnelles chez des patients recevant du dabigatran dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ;
- ◆ des études observationnelles chez des patients atteints d'une FA ;
- ◆ 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.

3.4.2.2. Rivaroxaban

Le PGR européen du rivaroxaban⁽¹⁰⁾ comprend principalement :

- ◆ le suivi des accidents hémorragiques, du risque de toxicité embryo-fœtale, d'interactions médicamenteuses et de l'utilisation chez des populations particulières (femmes enceintes ou qui allaitent, enfants, insuffisants rénaux sévères, etc.) ;
- ◆ 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.

3.4.2.3. Apixaban

Le PGR européen de l'apixaban⁽¹¹⁾ comprend principalement :

- ◆ le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques et de l'utilisation du produit chez les populations à risque (enfants, femmes enceintes ou allaitant, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, etc.) ;

(9) <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>

(10) <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>

(11) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf (pages 55 et 62)

- ◆ deux études d'utilisation en Suède et aux Pays-Bas, visant à décrire le profil d'utilisation d'apixaban sur les 3 premières années de commercialisation du produit.

3.4.3. Fondaparinux

Le fondaparinux fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance ainsi que d'un PGR européen, comprenant notamment :

- ◆ la surveillance du risque hémorragique, du risque de TIH (risque potentiel), de l'utilisation chez l'enfant et des utilisations hors AMM ;
- ◆ deux études observationnelles visant à évaluer le bon usage et la sécurité d'emploi du fondaparinux chez les patients bénéficiant d'une ICP dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

Par ailleurs, une fiche de bon usage a été mise en place avec l'accord de l'ANSM, de façon à rappeler les règles de bon usage d'Frixtra notamment dans les situations à risque hémorragique accru (insuffisance rénale, âge avancé, faible poids corporel, etc.).

Cette fiche est disponible auprès du laboratoire titulaire d'AMM.

3.4.4. Bivalirudine

En janvier 2013, suite à des signalements d'erreurs d'administration d'Angiox® conduisant à un sous-dosage des patients, une information⁽¹²⁾ a été adressée aux professionnels de santé afin de leur rappeler le schéma d'administration permettant une protection anti-thrombotique efficace durant une ICP⁽¹³⁾.

Par ailleurs, une carte de bon usage, validée par l'ANSM, a été diffusée. Cette carte vise à rappeler les posologies et schémas thérapeutiques à respecter au cours d'une angioplastie primaire ou programmée. Cette carte est disponible auprès du laboratoire titulaire d'AMM.

De plus, deux études observationnelles ont été mises en place au niveau européen dans le cadre du PGR d'Angiox®. Ces études visent à évaluer l'impact des mesures de minimisation du risque mises en œuvre pour limiter le risque d'administration inappropriée dans le cadre d'une ICP.

(12) http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c79bf75ae5b03bdbb1d25d54588c046.pdf

(13) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c79bf75ae5b03bdbb1d25d54588c046.pdf



4. Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant

La prescription de tout anticoagulant doit prendre en compte :

- ◆ les conditions d'utilisation prévues par l'AMM : indications, posologies, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- ◆ les recommandations de bon usage de la Haute Autorité de Santé ;
- ◆ l'évaluation individuelle des risques thrombotique et hémorragique, des interactions possibles avec les médicaments concomitants et les pathologies associées ;
- ◆ le contexte médicosocial, l'âge et les fonctions cognitives du patient, de façon à apprécier les capacités d'adhérence au traitement ;
- ◆ les risques d'interactions médicamenteuses.

À noter qu'un traitement par anticoagulant efficace et bien toléré ne devrait pas être remplacé par un autre anticoagulant, sans raison médicale ou de disponibilité.

Avant l'instauration du traitement, le statut rénal et hépatique du patient doit être documenté et une surveillance régulière en cours de traitement (périodicité en fonction du statut rénal ou hépatique) doit être mise en place.

La prescription doit être accompagnée d'éléments d'éducation thérapeutique, comme notamment le fait de prendre le traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ou rapporter à son médecin tout effet indésirable, particulièrement les saignements même mineurs.

Pour les AVK, un carnet de suivi doit être remis au patient et régulièrement consulté (carnet AVK). De même, pour les AOD, la remise d'une carte de surveillance au patient est indispensable. L'utilisation d'un carnet issu d'un groupe d'experts tel qu'il en existe actuellement (carnet patient GITA ou EHRA)⁽¹⁴⁾ peut également être considérée.

Sur toute demande de bilan biologique, et particulièrement en cas de demande de tests d'hémostase, il est recommandé aux prescripteurs de mentionner les informations relatives au traitement anticoagulant du patient tel que le nom du médicament, la posologie et les horaires de prises. En effet, l'absence de telles informations peut conduire à des interprétations erronées de ces tests et à des mesures potentiellement inappropriées.

Tout au long du traitement, le rapport bénéfice/risque ainsi que l'adhérence au traitement (information, observance, éducation thérapeutique) doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière.

4.1. Antivitamines K

4.1.1. Une posologie strictement individuelle, adaptée à partir d'un test biologique, l'INR

Le test biologique adapté à la surveillance des AVK est l'INR (International Normalized Ratio).

L'INR fait partie des marqueurs qui permettent de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation. C'est un taux calculé qui permet de pallier aux grandes variabilités du taux de prothrombine (TP) entre les différents laboratoires d'analyse médicale.

(14) Voir en annexes

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est $\leq 1,2$.

À l'exception de certaines situations spécifiques (valvulopathies et prothèses de valve cardiaque mécaniques notamment), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- ◆ l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,
- ◆ un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- ◆ un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique.

À noter qu'un changement dans le régime alimentaire (notamment aliments riches en vitamine K) peut perturber l'INR et compliquer sa stabilisation.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (choux frisés, choux de Bruxelles, choux blancs, brocolis...), les épinards, les asperges. Se reporter au carnet de suivi AVK pour plus de renseignements.

Même dans les meilleures conditions d'utilisation, le TTR obtenu avec les AVK est inférieur à 70 % ; autrement dit, durant au moins un tiers du temps passé sous traitement AVK, l'anticoagulation est soit trop élevée, soit trop basse.

4.1.2. Rythme des contrôles biologiques

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé de faire un bilan d'hémostase (TP, TCA) afin de détecter d'éventuels troubles de l'hémostase et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

Ensuite, le premier contrôle doit s'effectuer après la 3^e prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4^e jour), afin de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage avant l'obtention de l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 et 6 jours après le 1^{er} contrôle). Le clinicien peut s'appuyer sur des nomogrammes pour la conduite des relais héparine/AVK.

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après la modification et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).

À noter qu'un contrôle biologique doit être envisagé 2 à 3 jours après toute situation susceptible de perturber l'INR (fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque, ajout ou retrait d'un autre médicament, infections, etc.) afin d'adapter la posologie de l'AVK si besoin.

4.1.3. Evaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère.

La dose initiale est habituellement plus faible et la surveillance de l'INR plus rapprochée chez les sujets âgés, les patients de petit poids (< 50 kg), les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux.

Aussi, il est important de documenter les fonctions rénale et hépatique du patient à l'initiation et au cours du traitement.

4.1.4. Profils pharmacologiques des antivitamines K

Les AVK sont caractérisés par une longue durée d'action et une variabilité inter et intra individuelle importante requérant une adaptation posologique individuelle déterminée par les résultats de l'INR.

Tableau 5 : principales caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des AVK disponibles en France

		Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Paramètres PK	Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	Distribution Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg Oui
	Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale - 29 % fécale Surtout après métabolisation
Paramètres PD	t _{1/2 vie}	31h	35-45h	8-11h
	Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale
	Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)		
	Délai d'action	36-72h		
	Durée d'action	3-4 jours	4 jours	2-4 jours
	Surveillance biologique	INR		
Paramètres PD	Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique		

4.1.5. Interactions médicamenteuses des antivitamines K

Les interactions médicamenteuses avec les AVK sont nombreuses, et certaines sont contre-indiquées.

Certains traitements concomitants peuvent déstabiliser l'INR, d'où la nécessité de contrôler systématiquement l'INR en cas de modification des traitements associés.

Aussi, la bonne utilisation des AVK est notamment conditionnée par la bonne connaissance du profil de leurs interactions.

Tableau 6 : interactions médicamenteuses avec les AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

Substances	Risque	Niveau de l'interaction et recommandations
+ Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	Contre-indication - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/jour) - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Association déconseillée avec : - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. À prendre en compte avec : - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour)
+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	Contre-indication - avec la phénylbutazone. Association déconseillée : - avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
+ Miconazole	Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves	Contre-indication
+ Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.	Contre-indication

Substances	Risque	Niveau de l'interaction et recommandations
+ Phénylbutazone	Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).	Contre-indication
+ Anti-infectieux : sulfaméthoxazole + Cytotoxique : fluorouracile + Antitussif morphinique : noscapine	Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique.	Association déconseillée Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.	Précaution d'emploi Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8 ^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
+ HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Augmentation du risque hémorragique	Précaution d'emploi Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique. N.B. La période de relais HBPM/AVK est une situation à risque hémorragique augmentée.
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Augmentation du risque hémorragique	Précaution d'emploi Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.
+ Certains antifongiques : itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole. + Antibiotiques : certaines céphalosporines, cyclines, les fluoroquinolones, macrolides (sauf spiramycine), sulfafurazol, sulfaméthizol + Antiparasitaire : proguanil + Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, propafénone + Hypolipémiants : fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoA-réductase + Cytotoxiques + Autres : alpha-tocophérol, androgènes, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthyprednisolone, orlistat, paracétamol fortes doses (4 g/jour), pentoxyphilline, tamoxifène, tibolone tramadol.	Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt

Substances	Risque	Niveau de l'interaction et recommandations
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone + Anti-infectieux : rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir + Immunodépresseurs : mercaptopurine, azathioprine + Autres : aminoglutéthimide, aprépitant, bosentan, sucralfate	Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

4.1.6. Surveillance clinique

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.).

4.1.7. Relais de traitement

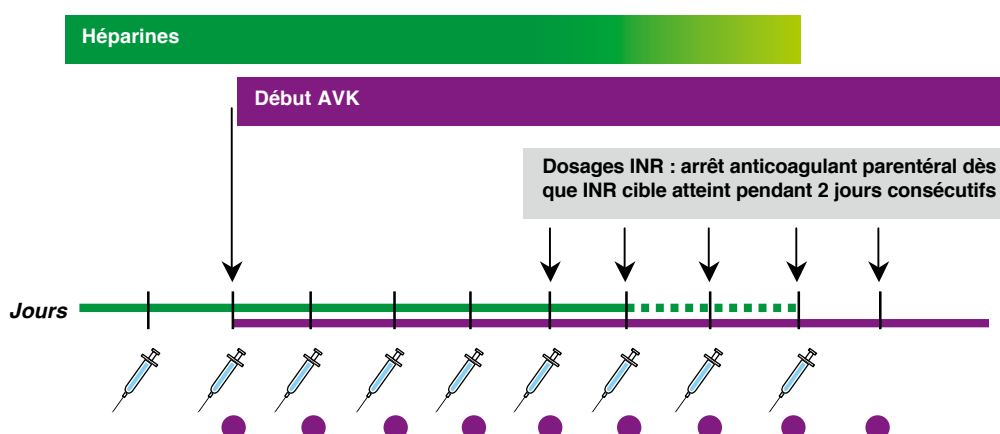
Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais de tout anticoagulant par un autre anticoagulant, pour éviter tout risque de sur-anticoagulation (risque hémorragique) ou de sous-anticoagulation (risque thrombotique).

D'où l'importance de se conformer aux strictes recommandations de relais mentionnées dans les RCP.

À noter que la prise d'AOD perturbe les résultats de l'INR dont les résultats deviennent non interprétables.

4.1.7.1. Héparines vers AVK

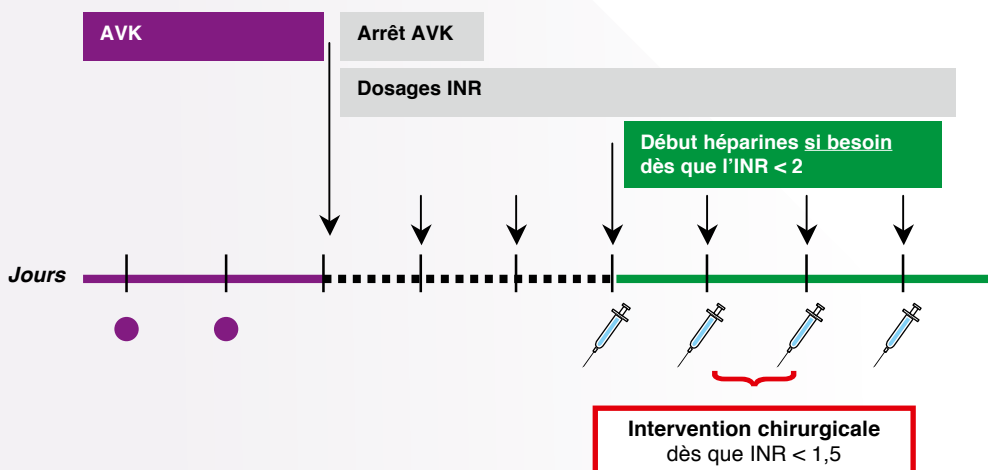
En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.



4.1.7.2. AVK vers héparines

Cette situation se présente notamment en cas d'acte chirurgical programmé.

Dans ce cas, l'INR doit être mesuré après l'interruption de l'AVK et le traitement par héparine pourra être débuté dès lors que l'INR sera inférieur à 1,5.

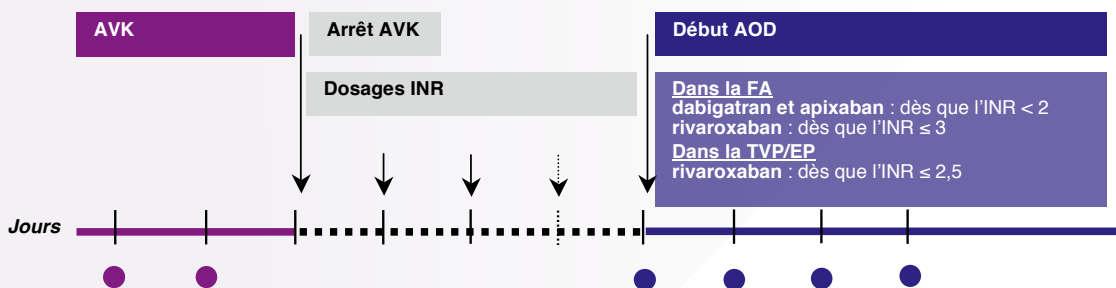


Des algorithmes d'aide à la prise en charge sont détaillés dans les recommandations HAS/GEHT 2008 sur la « Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier »⁽¹⁵⁾, et sont également présentés dans les RCP des AVK (rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.9 « Surdosage »).

4.1.7.3. AVK vers AOD

Le traitement par un AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par AOD peut débuter dès que l'INR est :

- ◆ < 2,0 pour apixaban et dabigatran dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ;
- ◆ ≤ 2,5 pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récides ;
- ◆ ≤ 3,0 pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.



(15) Haute Autorité de Santé – Recommandations professionnelles – Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier – Avril 2008 – http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_recommandations_v2.pdf

4.1.7.4. AOD vers AVK

Pour rivaroxaban et apixaban

Le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. 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. Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré.

Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure d'INR à distance maximale de la dernière dose d'AOD (soit juste avant la prise suivante d'AOD).

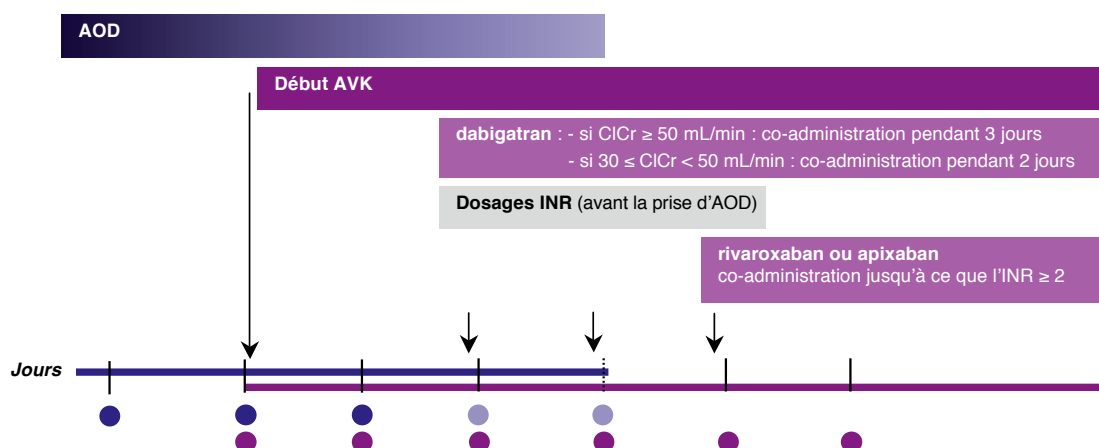
Poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Pour dabigatran

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- ◆ $ClCr \geq 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran ;
- ◆ $30 \leq ClCr < 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

Le dabigatran pouvant contribuer à l'augmentation de l'INR, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD.



Il convient de rappeler que l'INR doit être mesuré juste avant la prise suivante d'AOD pendant la période de co-administration car l'INR est perturbé par l'AOD.

ATTENTION: l'INR doit être remesuré 24 heures après la dernière prise d'AOD (c'est-à-dire au début du traitement par AVK seul) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.

4.1.8. Mesures d'urgence/antagonisation

Un INR supérieur ou égal à 5 est associé à un risque hémorragique.

En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, la vitamine K est administrée par voie orale quand la valeur de l'INR est supérieure ou égale à 6, comme décrit dans le tableau suivant :

Tableau 7 : mesures d'urgence/antagonisation avec les AVK

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre 2 – 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K	
4 $\leq$ INR < 6	• Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
6 $\leq$ INR < 10	• Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	• Saut d'une prise • Un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) • Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage	• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires

En cas d'hémorragie grave, quelle que soit la valeur de l'INR, du CCP (concentré de complexe prothrombinique) est administré en urgence, en association à de la vitamine K (par voie orale ou intraveineuse).

En cas de procédures invasives urgentes ou programmées, en fonction des risques thrombotiques et hémorragiques, l'interruption du traitement AVK et l'instauration d'un traitement héparinique en relais des AVK peuvent être recommandés selon les cas. L'administration de vitamine K et de CCP peut être également nécessaire dans des situations d'urgence.

Des algorithmes d'aide à la prise en charge sont détaillés dans les recommandations HAS/GEHT 2008, sur la prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier⁽¹⁶⁾, et sont également présentés dans les RCP des AVK (rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.9 « Surdosage »).

4.1.9. Outils de minimisation du risque

Pour aider les professionnels de santé concernés dans la prise en charge des patients traités par AVK, des documents d'information sont disponibles sur le site de l'Agence de façon à optimiser le bon usage des AVK et limiter le risque associé à leur utilisation :

◆ **Schéma commun** des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK (22/07/2011) ;

(16) Haute Autorité de Santé – Recommandations professionnelles – Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier – Avril 2008 – http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_recommandations_v2.pdf

- ◆ « Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) » (18/04/2009) ;
 - ◆ « Médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant » (04/05/2009).
- De plus, des documents à l'attention des patients ont été conçus dès 2004 afin de les informer et les éduquer à l'intérêt, au risque et à la bonne prise de leur médicament afin de réduire la fréquence des accidents iatrogéniques qui sont considérés comme évitables ou potentiellement évitables dans plus de 2 cas sur 5 :
- ◆ « Vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) – les 7 règles d'or » (24/09/2008) ;
 - ◆ un document « questions/réponses » : Traitement anticoagulant oral par antivitamine K (AVK) (04/05/2009) ;
 - ◆ un carnet patient « Carnet de suivi AVK » (actualisation : 10/06/2011).

L'utilisation du carnet AVK est recommandée dans l'AMM des spécialités concernées. Il permet au patient de noter régulièrement les résultats de son INR.

Par ailleurs, depuis juin 2013, le dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par AVK a été mis en place et a pour finalité de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement pour les patients chroniques sous traitement par AVK pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois⁽¹⁷⁾.

4.2. Anticoagulants oraux directs

4.2.1. Profils pharmacocinétiques des AOD

Les AOD représentent une classe non homogène de molécules en termes de profils pharmacocinétiques.

Avertissement : les caractéristiques pharmacocinétiques sont issues des RCP du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban et sont présentées ci-après à titre informatif. Elles ne sont pas de nature à permettre une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments.

En effet, ces caractéristiques participent à la compréhension de l'action des AOD et permettent de constater certaines différences entre eux. Cependant, elles ne constituent pas le seul paramètre permettant d'adapter la conduite à tenir (CAT) dans certaines situations particulières. Ces données peuvent même varier en fonction des indications dans lesquelles l'AOD a été étudié. Les données cliniques issues des études pivots, le niveau de connaissance antérieure sur la sécurité d'emploi de ces produits sont d'autres paramètres qui contribuent aux recommandations de CAT.

Ces CAT sont d'ailleurs issues d'un consensus européen lors de l'octroi des AMM et sont susceptibles d'évoluer au fil des connaissances sur ces produits, toujours dans le cadre d'un consensus européen. Aussi, dans les cas où l'information entre les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) présentées ci-dessous dans les tableaux 8 et 9 et la CAT peuvent apparaître discordantes, les CAT énoncées clairement dans les RCP dans les rubriques 4.2, 4.3 ou 4.4 devront toujours être privilégiées aux éventuelles interprétations qui peuvent être faites à partir des seules données pharmacocinétiques.

Les principaux niveaux de CAT sont représentés par le code couleur suivant dans les tableaux 9, 10 et 11 ci-dessous :

Rouge : contre-indiqué

Orange : non recommandé ou déconseillé

Jaune : prudence/surveillance/adaptation posologique

(17) Avenant n° 1 à la convention nationale pharmaceutique, publié au Journal Officiel du 27/06/2013

4.2.1.1. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

Tableau 8 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
Prodrogue	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
Absorption	Faible	Importante Alimentation/dose dépendante	Modérée
Biodisponibilité	6,5 %	< 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur biodisponibilité Tmax retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/ croquer les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé/mélangé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
Variabilité intraindividuelle			20 %
interindividuelle		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %
Distribution			
Volume Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
Métabolisme	Très faible	Important	Important
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
Élimination	85 % rénale directe (sous forme inchangée)	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	- 6 % de la dose absorbée	+ 33 % sous forme de métabolites	++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée

Principaux paramètres PK $t_{1/2 \text{ vie}}$	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
Tmax	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	2-4h après la prise	3-4h après la prise
Tmin	12-24h après la prise	16-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
Hémodialyse	Possible Diminution de l'ASC de 50-60 %	Non dialysable	Peu efficace Diminution de l'ASC de 50-60 %

* Voir la présentation des paramètres d'exposition dans les populations particulières dans le tableau suivant

Avertissement : les caractéristiques pharmacocinétiques présentées ci-dessus, le sont à titre informatif et n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments.

Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières

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

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

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

Avertissement : les caractéristiques pharmacocinétiques présentées ci-dessus, le sont à titre informatif et n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments.

4.2.1.2. Populations particulières des AOD

Tableau IO : populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées

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

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

Avertissement : les recommandations présentées ci-dessus, issues des RCP de ces médicaments, n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments. Elles permettent le choix du traitement anticoagulant oral le mieux adapté à chaque patient, dans le respect des conditions de l'AMM de chaque produit.

À noter que pour les adaptations posologiques relatives à ces différentes situations à risque, il convient de se référer au RCP de chaque produit.

4.2.1.3. Interactions médicamenteuses avec les AOD

Du fait notamment de leur profil pharmacocinétique spécifique, les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont propres à chaque médicament.

Aussi, une bonne prise en compte du profil des interactions médicamenteuses de chaque AOD permet de favoriser le bon usage de ces médicaments.

Tableau II : interactions médicamenteuses avec les AOD

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

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

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

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

Avertissement : les caractéristiques et/ou recommandations présentées ci-dessus, issues des RCP de ces médicaments, n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments. Elles permettent le choix du traitement anticoagulant oral le mieux adapté à chaque patient, dans le respect des conditions de l'AMM de chaque produit.

4.2.2. Suivi du traitement

4.2.2.1. Surveillance clinique

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.).

4.2.2.2. Evaluation de la fonction rénale

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft-Gault, avant la mise en route du traitement afin :

- ◆ d'exclure la mise sous traitement par le dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ;
- ◆ d'éviter la mise sous traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Elle doit être réévaluée en fonction du statut rénal du patient, en cas de détérioration avérée ou suspectée (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments), et d'une manière générale tous les 3 ou 4 mois après la mise en place du traitement chez les plus de 75 ans, afin d'adapter si nécessaire la posologie de l'AOD.

À noter que la méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault, d'où la recommandation de se baser sur cette méthode.

La formule Cockcroft-Gault est la suivante :

- ◆ Si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$:

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

- ◆ Si la créatininémie est exprimée en mg/dL :

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes}}{72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}}$$

4.2.2.3. Evaluation de la fonction hépatique

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation du traitement par AOD, puis être ré-évaluée régulièrement, notamment en cas d'événements intercurrents susceptibles de l'altérer.

4.2.2.4. Surveillance biologique de l'activité anticoagulante dans les situations particulières

L'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, dans certaines situations telles que les situations de surdosage, d'hémorragies, d'interventions urgentes ou d'inobservance, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations précises validées concernant la surveillance biologique des AOD, la prise en charge des saignements graves, des interventions urgentes ou programmées chez

les patients recevant un AOD. Ce rapport présente un état des lieux des connaissances de base issues des RCP des différents AOD. Des travaux effectués par des groupes d'experts et des sociétés savantes, disponibles dans la littérature, apportent des réflexions et des propositions complémentaires dans ce domaine, notamment :

- ◆ pour la prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP)⁽¹⁸⁾ ;
- ◆ pour la prise en charge des chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase pér opératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)⁽¹⁹⁾ ;
- ◆ pour l'utilisation des AOD chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire⁽²⁰⁾ ;
- ◆ Dabigatran, Rivaroxaban et tests de biologie médicale⁽²¹⁾.

Quels tests ?

Tableau I2 : tests de l'hémostase recommandés dans les situations particulières

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
INR	NA	NA	NA
Temps Quick – TP (PT*) Test non spécifique	NA	Test qualitatif Peu sensible	NA
TCA (aPTT*) Test non spécifique	Test qualitatif Non linéaire à doses élevées	NA	NA
Temps Thrombine – TT Test non spécifique	NA	NA	NA
Temps Thrombine Modifié Test spécifique	Test quantitatif	NA	NA
Temps Ecarine – ECT Test non spécifique	Test quantitatif	NA	NA
Anti-IIa Test spécifique	Test quantitatif	NA	NA
Anti-Xa chromogénique Test spécifique	NA	Test quantitatif	Test quantitatif

NA non approprié/applicable

* dénomination anglo-saxonne

Les **tests quantitatifs** doivent être privilégiés de manière générale. Des tests spécifiques ont été développés par les laboratoires Hyphen et Stago. Ils sont disponibles pour le dabigatran, le rivaroxaban, et l'apixaban. Pour une mesure exacte, ces tests nécessitent l'utilisation de plasmas calibrés spécifiques, selon l'AOD mesuré. Ces tests sont de préférence effectués dans des laboratoires spécialisés.

(18) Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau J, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP) – mars 2013. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013 Oct;32(10):691-700

(19) Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J, van der Linden P, Pernod G, Lecomte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2011 Sep; 30(9):645-50.

(20) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May; 15(5):625-51.

(21) http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf
http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf

Les **tests qualitatifs TP et TCA** peuvent être utilisés pour les situations d'urgence (acte invasif urgent, hémorragie grave...). Ce sont des tests d'hémostase usuels simples, disponibles à tout moment, dans tous les centres d'urgence.

D'une manière générale, les **tests** identifiés comme **non appropriés** sont déconseillés après la prise d'AOD. En effet, il a été démontré que la prise d'AOD perturbait les résultats de certains tests, et notamment de l'INR. C'est pourquoi, afin d'éviter toute erreur d'interprétation pouvant conduire à une pratique dangereuse, il est recommandé, pour toute prescription de bilan biologique, et particulièrement de tests d'hémostase, de mentionner les informations relatives au traitement anticoagulant du patient telles que le nom du médicament, la posologie et les horaires de prises.

À quel moment effectuer la mesure ?

◆ **Au T_{min} :**

Mesure juste à la fin de l'intervalle de doses, c'est-à-dire avant la prise suivante, soit :

- environ 20-28 heures après la prise de l'AOD, en cas de prise une fois par jour ;
- environ 10-16 heures après la prise de l'AOD, en cas de prise deux fois par jour.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'effectuer les mesures au T_{min}, afin d'obtenir les valeurs résiduelles, qui sont considérées comme les valeurs les plus fiables pour la surveillance des AOD.

Les valeurs résiduelles, encore appelées valeurs au nadir ou valeurs à la vallée, correspondent à l'effet minimal (C_{min}) de l'AOD.

◆ **Au T_{max} :**

Mesure environ 2-4 heures après la prise de l'AOD.

Les mesures effectuées au T_{max} sont à éviter dans la mesure du possible car les valeurs maximales recherchées sont beaucoup plus fluctuantes que les valeurs résiduelles.

Les valeurs maximales, encore appelées valeurs au pic, correspondent à l'effet maximal (C_{max}) de l'AOD.

◆ **En urgence :**

Dans les situations d'urgence (saignement grave, acte invasif devant être réalisé en urgence), une première mesure devra être effectuée rapidement et devra être « datée » en fonction de l'heure de la dernière prise de l'AOD et/ou de la prise suivante prévue, afin de déterminer où se situe la mesure dans l'intervalle de doses (comparaison approximative aux valeurs maximales de référence et/ou aux valeurs résiduelles de référence).

Dans la mesure du possible, une deuxième mesure devra être réalisée à la fin de l'intervalle de doses (T_{min}), afin de permettre une comparaison plus précise aux valeurs résiduelles de référence.

Comment interpréter les tests ?

Pour une bonne interprétation des tests, le professionnel de santé doit connaître :

- ◆ l'heure de la mesure par rapport à la prise de l'AOD (voir paragraphe ci-dessus) ;
- ◆ l'indication et la dose d'AOD absorbée par le patient, car la posologie varie en fonction de l'indication, afin de pouvoir se référer aux valeurs de référence les plus adaptées à la situation du patient ;
- ◆ les caractéristiques du patient (âge, poids, fonction rénale, etc.) qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique des AOD.

Valeurs résiduelles de référence (source RCP – valeurs observées dans les études cliniques) :

- > mesures prises au moment de la fin de l'intervalle de doses (soit mesures prises juste avant la nouvelle dose prévue), c'est-à-dire environ 20-28 h après la prise de l'AOD, en cas de prise 1 fois par jour et environ 10-16 h après la prise de l'AOD, en cas de prise 2 fois par jour ;
- > valeurs présentées : moyennes géométriques, percentiles ou intervalles de confiance (IC).

Tableau I3 : valeurs résiduelles de référence des AOD (moyennes géométriques, percentiles ou intervalles de confiance (IC) – Source RCP

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps Quick – TP		Prévention AUC 20 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 12 – 26 s 15 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 12 – 26 s	
		Traitement ETEU 15 mg 2x/j: Percentiles 5-95: 14 – 24 s 20 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 13 – 20 s	
Concentrations ou activités anti-Xa Temps Thrombine Modifié Temps Ecarine – ECT Anti-IIa Anti-Xa chromogénique	Prévention ETEU 220 mg 1x/j 22 ng/mL Percentiles 25-75: 13,0-35,7 ng/mL	Prévention ETEU 10 mg 1x/j 14 ug/L IC90 % 4 – 51	Prévention ETEU 2,5 mg 2x/j 0,84 UI/mL Percentiles 5-95: 0,37-1,8 UI/mL
	Prévention AUC 150 mg 2x/j 91,0 ng/mL Percentiles 25-75: 61,0-143 ng/mL	Traitement ETEU 20 mg 1x/j 32 ug/L IC90 % 6 – 239	Prévention AUC 5 mg 2x/j 1,54 UI/mL Percentiles 5-95: 0,61 – 3,43 UI/mL 2,5 mg 2x/j 1,18 UI/mL Percentiles 5-95: 0,51 – 2,42 UI/mL

Valeurs résiduelles de référence pouvant être associées à un risque accru de saignement (source RCP):

- > mesures prises au moment de la fin de l'intervalle de doses (soit mesures prises juste avant la nouvelle dose prévue);
- > valeurs exprimées en concentrations ou en ratio par rapport aux valeurs normales.

Tableau I4 : valeurs résiduelles de référence des AOD pouvant être associées à un risque accru de saignement (concentrations ou ratio par rapport aux valeurs normales) – Source RCP

Test	Dabigatran Valeurs correspondant au 90 ^e percentile des valeurs minimales observées présentées dans le tableau ci-dessus	Rivaroxaban	Apixaban
Temps Quick – TP Test non spécifique		Non disponibles	
TCA Test non spécifique	Prévention ETEU 220 mg 1x/j > 1,3 x LSN (soit allongement 51 sec)		
	Prévention AUC 150 mg 2x/j > 2 x LSN (soit allongement 80 sec)		
Temps Ecarine – ECT Test non spécifique	Prévention AUC 150 mg 2x/j > 3 x LSN (soit allongement 103 sec)		
Temps Thrombine Modifié Anti-IIa Anti-Xa chromogénique Tests spécifiques	Prévention ETEU 220 mg 1x/j > 67 ng/mL	Non disponibles	Non disponibles
	Prévention AUC 150 mg 2x/j > 200 ng/mL		

LSN: limite supérieure de la normale

Valeurs maximales de référence (source RCP – valeurs observées dans les études cliniques):

- > mesures prises au début de l'intervalle de doses (soit mesures prises environ 2 à 4 heures après la prise de l'AOD);
- > valeurs présentées : moyennes géométriques, percentiles ou intervalles de confiance (IC).

Tableau I5 : valeurs maximales de références des AOD – Source RCP

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps Quick – TP (PT)		Prévention ETEU 10 mg 1x/j Percentiles 5-95: 13 – 25 s	
		Prévention AVC 20 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 14 – 40 s 15 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 10 – 50 s	
		Traitement ETEU 15 mg 2x/j: Percentiles 5-95: 17 – 32 s 20 mg 1x/j: Percentiles 5-95: 15 – 30 s	
Concentrations ou activités anti-Xa Temps Thrombine Modifié Temps Ecarine – ECT Anti-IIa Anti-Xa chromogénique	Prévention ETEU 220 mg 1x/j 70,8 ng/mL Percentiles 25-75 : 35,2-162 ng/mL	Prévention ETEU 10 mg 1x/j 101 ug/L IC90 % 7 – 273	Prévention ETEU 2,5 mg 2x/j 1,3 UI/mL Percentiles 5-95 : 0,67-2,4 UI/mL
	Prévention AVC 150 mg 2x/j 175 ng/mL Percentiles 25-75 : 117-275 ng/mL	Traitement ETEU 20 mg 1x/j 215 ug/L IC90 % 22 – 535	Prévention AVC 5 mg 2x/j 2,55 UI/mL Percentiles 5-95 : 1,36 – 4,79 UI/mL 2,5 mg 2x/j 1,84 UI/mL Percentiles 5-95 : 1,02 – 3,29 UI/mL

4.2.3. Relais de traitement

Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais de tout anticoagulant par un autre anticoagulant, pour éviter tout risque de sur-anticoagulation (risque hémorragique) ou de sous-anticoagulation (risque thrombotique).

D'où l'importance de se conformer aux strictes recommandations de relais mentionnées dans les RCP.

4.2.3.1. AOD vers AVK**Pour rivaroxaban et apixaban**

Le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. 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. Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré.

Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure d'INR à distance maximale de la dernière dose d'AOD (soit juste avant la prise suivante d'AOD).

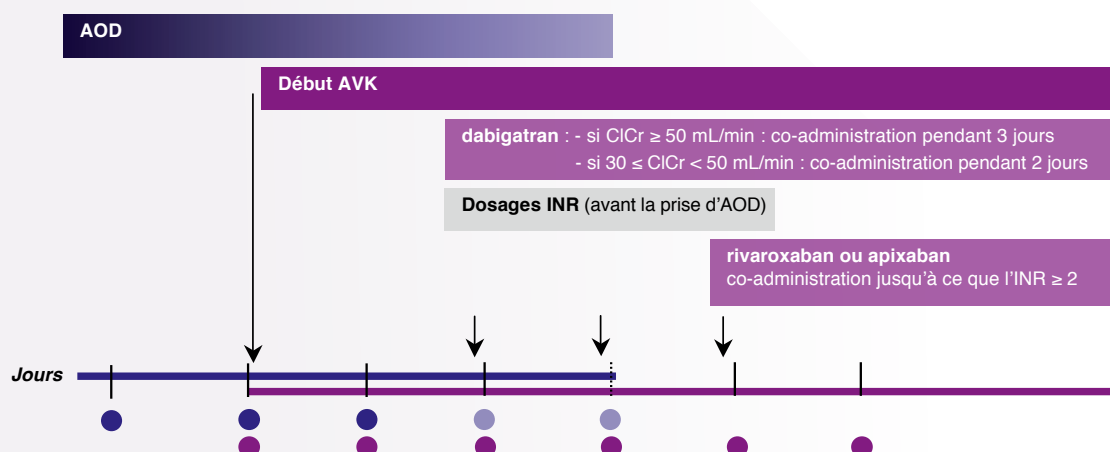
Poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Pour dabigatran

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- ◆ $ClCr \geq 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran ;
- ◆ $30 \leq ClCr < 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

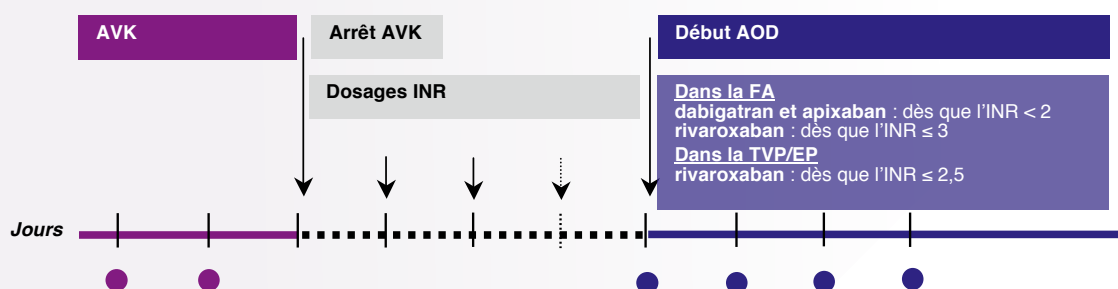
Le dabigatran pouvant contribuer à l'augmentation de l'INR, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD.



4.2.3.2. AVK vers AOD

Le traitement par un AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par AOD peut débuter dès que l'INR est :

- ◆ $< 2,0$ pour apixaban et dabigatran dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ;
- ◆ $< 2,5$ pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récurrences ;
- ◆ $< 3,0$ pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.

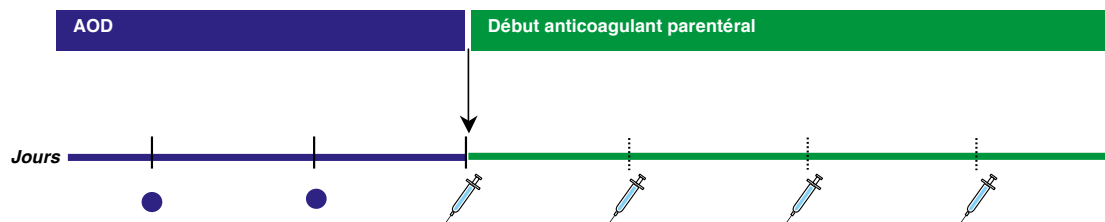


Il convient de rappeler que l'INR doit être mesuré juste avant la prise suivante d'AOD pendant la période de co-administration.

À noter également que l'INR doit être remesuré 24 heures après la dernière prise d'AOD (c'est-à-dire au début du traitement par AVK seul) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.

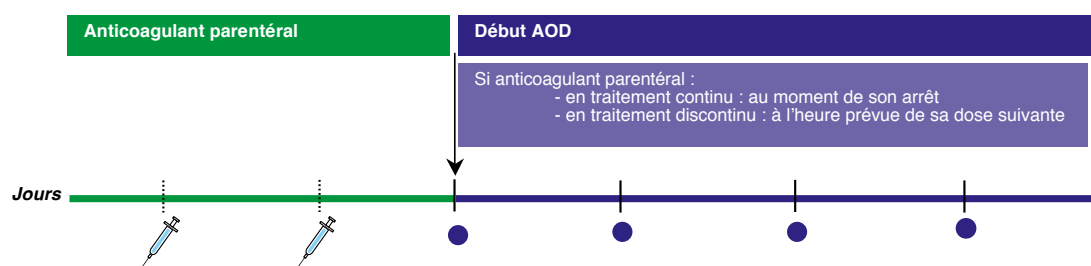
4.2.3.3. AOD vers anticoagulant parentéral

Le passage d'un AOD à un anticoagulant par voie parentérale peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante d'AOD.



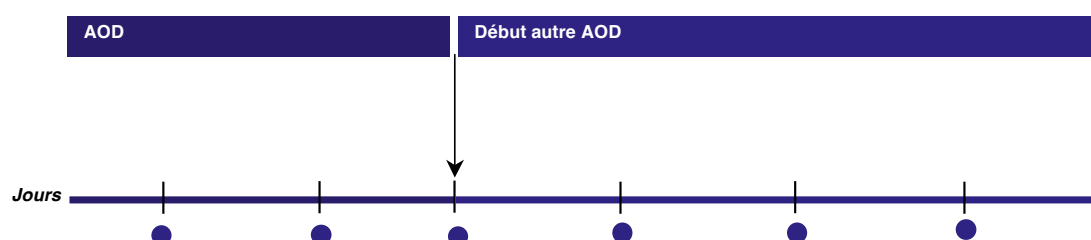
4.2.3.4. Anticoagulant parentéral vers AOD

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par AOD doit être débuté à l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaire, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par exemple).



4.2.3.5. AOD vers AOD

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



4.2.4. Mesures d'urgence

4.2.4.1. Mesures en cas de chirurgie et actes invasifs

Tableau I6 : mesures en cas de chirurgie et actes invasifs avec les AOD

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

Voir également les propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) pour la prise en charge des chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct⁽²²⁾.

4.2.4.2. Mesures en cas de surdosage et hémorragies graves

Aucun antidote spécifique au dabigatran, au rivaroxaban et à l'apixaban n'est actuellement disponible.

Tableau I7 : mesures en cas de surdosage et hémorragies graves avec les AOD

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

Voir également les propositions du GIHP pour la prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct⁽²³⁾.

(22) Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JU, van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2011 Sep;30(9):645-50.

(23) Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JU, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) – mars 2013. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013 Oct;32(10):691-700

4.2.5. Outils de minimisation du risque

Dans le cadre des PGR mis en place au niveau européen lors de l'octroi des AMM, des documents de minimisation du risque, à destination des prescripteurs et des patients, ont été validés par l'ANSM.

4.2.5.1. Guide prescripteurs

Ce guide de prescription a pour objectif notamment de sensibiliser les prescripteurs :

- ◆ aux populations potentiellement à haut risque de saignement ;
- ◆ au risque potentiel de saignement et fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque ou du risque de surdosage ;
- ◆ à l'importance de l'évaluation régulière des fonctions rénales et hépatiques ;
- ◆ à l'utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation.

Ce guide est disponible auprès des laboratoires pharmaceutiques.

4.2.5.2. Carte patient/Carnet de suivi

Tous les patients doivent avoir en leur possession une carte patient de façon à être averti notamment :

- ◆ des signes et symptômes de saignements et du moment auquel consulter un professionnel de santé ;
- ◆ de l'importance de l'observance au traitement ;
- ◆ de la nécessité d'informer les professionnels de santé sur les médicaments qu'ils prennent ;
- ◆ de la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par AOD avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Ces cartes sont disponibles auprès des laboratoires pharmaceutiques.

Par ailleurs, des carnets de suivi mis en place par des sociétés savantes sont également disponibles et peuvent être considérés (ex. des carnets EHRA et GITA, présentés en annexe). Ils rappellent les éléments importants en vue de favoriser le bon usage des traitements anticoagulants.

Ces carnets sont disponibles sur les sites internet des sociétés savantes (voir en annexe).

4.3. Héparines de bas poids moléculaire et héparines standards

4.3.1. Profils pharmacologiques des héparines

Tableau I8 : principales caractéristiques PK/PD des héparines disponibles en France

		HNF	HBPM
Paramètres PK	Absorption	Voie IV (HNF sodique) ou SC (HNF calcique) Rapide par voie IV Diffusion lente par voie SC	Voie SC (en dehors de l'hémodialyse) Rapide – proche 100 %
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Faible
	Distribution Liaison protéines plasmatiques	Importante	Faible
	Passage placentaire	Non	Non
	Passage lait maternel	Non	
	Métabolisme	Cellulaire	Hépatique
	Métabolites	Inactifs	Actifs – Inactifs
	Élimination	Cellulaire et Rénale Sous forme neutralisée	Rénale Sous forme peu ou pas métabolisée
	$t_{1/2\text{ vie}}$	60-120 min par voie IV 4h par voie SC	3-4 heures
	Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition		Sujets âgés Insuffisance rénale
Paramètres PD	Activité anticoagulante	Anti-Xa/Anti-IIa	Anti-Xa > Anti-IIa
	Délai d'action	Immédiat par voie IV 30-60 min par voie SC	Rapide
	Délai d'action maximale	120-150 min par voie SC	3-4h si 2 injections/j 4-6h si 1 injection/j
	Durée d'action	Courte par voie IV 8-14 h par voie SC	12-20 h
	Surveillance biologique	TCA Activité anti-Xa (héparinémie)	Activité anti-Xa
	Posologie	En fonction du poids Adaptation en fonction TCA/Activité anti-Xa	En fonction du poids (sauf traitements préventifs)

4.3.2. Héparines de bas poids moléculaire

4.3.2.1. Contrôle de l'activité anti-Xa

L'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM.

Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications **curatives** des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- ◆ une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de 30 ml/min à 60 ml/min) ;
- ◆ un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- ◆ une hémorragie inexpliquée.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

La surveillance biologique n'est pas recommandée aux **doses prophylactiques** si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

4.3.2.2. Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

4.3.2.3. Evaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique

Les HBPM à dose curative sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère et déconseillées en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Les HBPM à dose préventive sont déconseillées en cas d'insuffisance rénale sévère.

En effet, l'insuffisance rénale entraîne à la fois un risque de surdosage en HBPM et augmente le risque hémorragique.

Par ailleurs, l'insuffisance hépatique doit conduire à une surveillance renforcée du traitement.

Aussi, il est important de documenter les fonctions rénale et hépatique du patient à l'initiation et au cours du traitement.

4.3.2.4. Antidote : le sulfate de protamine

En cas d'hémorragie, l'injection intraveineuse lente de sulfate de protamine peut être indiquée en tenant compte des faits suivants :

- ◆ son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- ◆ en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La dose de protamine utile est fonction :

- ◆ de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire) ;
- ◆ du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

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

4.3.2.5. Surveillance de la numération plaquettaire au cours d'un traitement par HBPM

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, mais a été allégée dans certaines situations.

Ceci est issu des recommandations de bonnes pratiques (RBP) sur la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine éditées par l'Afssaps en décembre 2009^[24].

Les RCP des HBPM concernant la surveillance plaquettaire différencient le contexte chirurgical et/ou traumatique et le contexte médical.

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :

◆ **Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :

- avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
- puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.

◆ **En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :

- ayant des antécédents d'exposition à l'HNH ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %,
- atteints de comorbidités importantes (cancer notamment), compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection,

[24] Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, Couturaud F, Debourdeau P, Drouet L, Dumarcet N, Ferrari E, Galanaud JP, Girard P, Hay B, Laporte S, Laroche JP, Leizorovicz A, Liard F, Mahé I, Meyer G, Oger E, Parent F, Quéré I, Samama M; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonnes pratiques : Prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Décembre 2009 – http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209*bc36d7164d4b7c876ddeabab.pdf

toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

4.3.3. Héparines standards

4.3.3.1. Surveillance biologique

La surveillance biologique est nécessaire pour adapter les doses d'héparine non fractionnée (HNF).

La surveillance doit être au minimum quotidienne, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 6 ou 4 heures après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée pour la calciparine ; 4 à 6 heures après chaque modification de doses pour l'héparine IV). Un prélèvement doit être effectué après chaque modification de dose.

On peut utiliser en fonction des cas :

- ◆ le temps de céphaline avec activateur (TCA) qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin ;
- ◆ l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/mL. Ce test sera préféré en cas d'anomalies préexistantes du TCA, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.

Des recommandations de surveillance ont été émises par l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis)⁽²⁵⁾ et par le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)⁽²⁶⁾.

4.3.3.2. Surveillance de la numération plaquettaire

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

4.3.3.3. Antidote : le sulfate de protamine

En cas de surdosage, le sulfate de protamine neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine ; 100 UAH de protamine neutralisent l'activité de 100 UI d'héparine.

La dose de protamine utile est fonction de la dose d'héparine injectée et du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels.

(25) Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-43S. doi: 10.1378/chest.11-2291. Review

(26) Isabelle GOUIN-THIBAUT, Thomas LECOMTE, Pierre SIE, Virginie SIGURET. HEPARINE, DERIVES HEPARINIQUES ET ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K, MANIEMENT, SURVEILLANCE BIOLOGIQUE, GESTION DES COMPLICATIONS. Mise au point pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Relecture pour la commission pharmacologie du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT): Nadine Azjenberg, Delphine Borgel, Emmanuel De Maistre, Valérie Eschwège, Claire Flaujac, Pascale Gaussem, Yves Gruel, Silvy Laporte, Dominique Lasne, Patrick Mismetti, Pierre-Emmanuel Morange, Philippe Nguyen, Eric Pautas, Gilles Pernod. EMC, 2013 [2-0495]

4.4. Fondaparinux

L'utilisation du fondaparinux ne nécessite aucun contrôle de routine en termes de surveillance biologique.

Néanmoins, comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement, et la fonction rénale du patient doit être surveillée.

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote.

À noter l'importance de respecter les contre-indications et précautions d'emploi du fondaparinux, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 20 et 50 mL/min) chez qui la forme à 2,5 mg (à visée prophylactique) ne doit pas être utilisée. Par conséquent, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être considérées chez ces patients.

4.5. Bivalirudine

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement, et la fonction rénale du patient doit être connue.

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) peut être utilisé pour évaluer l'activité de la bivalirudine.

Il n'existe pas d'antidote, mais l'effet de la bivalirudine disparaît rapidement ($t_{1/2 \text{ vie}}$ 35 à 40 minutes). La bivalirudine est hémodialysable.

Des cartes d'adaptation posologique rappelant le schéma d'administration d'Angiox®, en fonction du statut rénal du patient, validées par l'ANSM, sont disponibles auprès du laboratoire pharmaceutique.

5. Annexes

Les tableaux ci-après résument les différentes spécialités commercialisées et leurs indications.

Anticoagulants oraux directs : Produits et indications

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Inhibiteur direct de la thrombine	dabigatran etexilate	PRADAXA 75 mg PRADAXA 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE\U) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		PRADAXA 110 mg PRADAXA 150 mg	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 2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : Prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
		XARELTO 10 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE\U) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		XARELTO 15 mg XARELTO 20 mg	- 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 2,5 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE\U) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		ELIQUIS 2,5 mg ELIQUIS 5 mg	Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

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

Indication Dosage	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)			ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg 5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour -
Prévention de l'AUC ¹ et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situation à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA ² en association avec de l'HAAS ³ seul ou avec de l'HAAS ³ plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	-	-

I AUC¹: Accident vasculaire cérébral; TVP: Thrombose veineuse profonde; SCA²: syndrome coronaire aiguë; HAAS³: acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEU post-chirurgie	Prévention AUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire		Prévention AUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
		Traitement TUP et EP/Prévention des récidives sous forme de TUP et d'EP à partir de J22 *		
PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour	ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour	
• Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-50 mL/min) • Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) • Âge ≥ 75 ans	• Âge ≥ 80 ans • Administration concomitante de vérapamil - En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : • Âge 75-79 ans • Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-50 mL/min) • Gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien • Autre patient présentant un risque augmenté de saignement	• Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-49 mL/min) • Insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 mL/min)	• Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : - Âge ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) • Insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 mL/min)	
PRADAXA 75 mg 1 gélule en 1 prise par jour				
• Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil				

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

HBPM

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Padroparine calcique	FRAXIPARINE 1 900 UI AXa/0,2 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXIPARINE 2 850 UI AXa/0,3 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXIPARINE 3 800 UI AXa/0,4 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXIPARINE 5 700 UI AXa/0,6 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXIPARINE 7 600 UI AXa/0,8 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXIPARINE 9 500 UI AXa/1 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXODI 11 400 UI AXa/0,6 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXODI 15 200 UI AXa/0,8 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie FRAXODI 19 000 UI AXa/1 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie
Daltéparine sodique	FRAGMINE 2 500 anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 5 000 anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 7 500 anti-Xa/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 10 000 anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 7 500 U.I. anti-Xa/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 10 000 U.I. anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 12 500 U.I. anti-Xa/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 15 000 U.I. anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie FRAGMINE 18 000 U.I. anti-Xa/0,72 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
Enoxaparine sodique	LOVENOX 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie LOVENOX 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-rempli LOVENOX 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-rempli LOVENOX 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-rempli LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-rempli LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3 ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-rempli
Tinzaparine sodique	INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie INNOHEP 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie INNOHEP 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie INNOHEP 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie

Indications	Produits
Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse	FRAGMINE 2 500 UI, 5 000 UI, 7 500 UI et 10 000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) LOVENOX 2 000 UI, 4 000 UI et 30 000 UI. INNOHEP 2 500 UI, 3 500 UI et 4 500 UI
Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : une insuffisance cardiaque stade III ou IV (NYHA) une insuffisance respiratoire aiguë un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux	FRAGMINE 5 000 UI LOVENOX 4 000 UI
Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.	FRAGMINE 2 500 UI et 5 000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) LOVENOX 2 000 UI, 4 000 UI et 30 000 UI. INNOHEP 2 500 UI, 3 500 UI et 4 500 UI
Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique.	FRAGMINE 2 500 UI et 5 000 UI

Indications	Produits
Traitement curatif des TUP constituées	FRAGMINE 7 500 UI et 10 000 UI FRAXODI II 400 UI, 15 200 UI, 19 000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI
Traitement curatif des TUP constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signes de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical	LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI
Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante et à l'exclusion des celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical	INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI
Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine	FRAGMINE 7 500 UI et 10 000 UI FRAXIPARINE (tous dosages) LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI.
Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.	LOVENOX 6 000 UI, 8 000 UI, 10 000 UI et 30 000 UI.
Traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux	FRAGMINE 7 500 UI, 10 000 UI, 12 500 UI, 15 000 UI, et 18 000 UI INNOHEP 10 000 UI, 14 000 UI et 18 000 UI

Fondaparinux (inhibiteur du facteur Xa)

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

Autres anticoagulants injectables

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Antithrombine	Antithrombine humaine	ACLOTINE	<i>Déficits constitutionnels en antithrombine:</i> dans les traitements des accidents thrombo-emboliques, en association avec l'héparine, lorsque l'héparine, utilisée seule, est inefficace ; dans la prévention des thromboses veineuses, en cas de situation à risque élevé (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse) lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine. <i>Déficit acquis sévère (< 60 %) en antithrombine</i> , dans les CIVD graves, évolutives, notamment associées à un état septique.
Inhibiteur direct de la thrombine	Argatroban	ARGANOVA	Anticoagulation chez des adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale
Groupe de l'héparine	Danaparoïde	ORGARAN	<i>Traitement prophylactique:</i> de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique ; des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques ; ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale. <i>Traitement curatif</i> des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : atteints de thromboses induites par l'héparine (TIH) de type II aiguë ; ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.
Inhibiteur direct de la thrombine	Bivalirudine	ANGIOX	En tant qu'anticoagulant chez les patients adultes subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM STEMI) subissant une ICP primaire. Traitement des patients adultes atteints d'un angor instable/ infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/ IDM NSTEMI) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Angiox doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.
glycoprotéine vitamine K dépendante	Protéine C	PROTEXEL	Déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/anti-vitamine K pour éviter la nécrose cutanée. Prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.
	Défibratide	DEFITELIO	Traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)



Carnet d'information
et de suivi du traitement

Novembre 2013

Nom :
Prénom :
Adresse :
Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

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

► Nom de l'AVK prescrit :

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

► Indication thérapeutique :

► Durée prévisible du traitement :

Votre INR cible est de :

Il peut varier de : à

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

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

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

Ce carnet est destiné à :

- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- répondre à des questions pratiques :
 - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
 - comment le prendre,
 - quels sont les risques,
 - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
 - ce que vous ne devez pas faire.

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

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

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

1

(27) http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/084f5377cc53f333b3791c50ac722c6.pdf

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

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

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

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

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

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

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.

Cet examen est indispensable.

2

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

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

Vous devez connaître ces valeurs car :

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

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

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

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

3

COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

➤ Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

- **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain. Il ne faut surtout pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

- **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, et **jamais de votre propre initiative**.

- **En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

- **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine** et remplacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

4

QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

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

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant
- **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
 - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
 - présence de sang dans les urines,
 - règles anormalement abondantes,
 - apparition de « bleus » (hématomes),
 - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
 - vomissements ou crachats sanglants,
 - saignement qui ne s'arrête pas.

- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
 - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
 - pâleur inhabituelle,
 - mal de tête ne cédant pas au traitement,
 - malaise inexplicable.

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

Cas particulier : la grossesse

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

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5

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

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

6

CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

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

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

www.anism.sante.fr
ou
www.automesure.com

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

7

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

8

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

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

9



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

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

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

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

www.ansm.sante.fr

18



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

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments.

Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

www.cespharm.fr

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

19



Reconnue d'utilité publique en 1977, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) se bat depuis 50 ans pour faire reculer la prévalence des maladies cardiovasculaires. Elle s'appuie sur un réseau de 300 cardiologues bénévoles qui dirigent et animent 26 Associations de Cardiologie Régionales, plus de 210 Clubs Cœur et Santé et 1 600 bénévoles.

La FFC a pour principales missions de:

1. prévenir les maladies cardiovasculaires par l'information,
2. financer la recherche en cardiologie clinique,
3. accompagner les patients cardiaques,
4. mobiliser autour d'États Généraux vers un Plan Cœur,
5. inciter à se former aux gestes qui sauvent.

Chaque année, la Fédération Française de Cardiologie:

- organise environ 1500 Parcours du Cœur et le Donocœur,
- finance plus de 40 bourses et travaux de recherche,
- diffuse gratuitement près de 2 millions de supports de prévention,
- aide à la réadaptation de 12 000 cardiaques.

La FFC œuvre sans subventions, grâce à la générosité de ses donateurs. 98 % de ses actions sont financées par les dons, legs et assurance-vie.

Retrouvez tous les supports de la FFC téléchargeables gratuitement ainsi que toutes les informations sur les maladies et les traitements sur son site: www.fedecardio.org

Fédération Française de Cardiologie

5 rue des Colonnes du Trône – 75012 Paris
Tel: 01 44 90 83 83 – Fax: 01 43 87 98 12
e-mail: infos@fedecardio.com

20

Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, au cours d'au moins 2 entretiens par an, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous préciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien

COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK?

Patients

Auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

Médecins

Auprès de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris
Fax : 01 43 87 98 12
Mail : infos@fedecardio.com
www.fedecardio.org

Biologistes ou pharmaciens

Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale
de la pharmacie française (Cespharm)**
TSA 500 36, 4 avenue Ruysdaël, 75379 Paris cedex 08
Mail : cespharm@ordre.pharmacien.fr

Commande en ligne sur le site www.cespharm.fr
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).



Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille



NOM :

Médicament AVK prescrit :

Mon INR cible est de :

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant :

Tél. :

Carte patient de l'European Heart Rhythm Association⁽²⁸⁾

Patient: instructions

Prendre le médicament exactement comme prescrit (1x ou 2x/jour).
Pas de médicament = pas de protection!
Ne pas arrêter le médicament sans avis du médecin.
Ne jamais ajouter un autre médicament sans l'avis du médecin,
pas même les antalgiques obtenus sans prescription.
Prévenez votre dentiste, votre chirurgien ou tout autre médecin avant
une intervention.

Médicaments concomitants

Nom:	Dosage:

Information pour les urgences

Les tests standard ne reflètent pas quantitativement le niveau d'anticoagulation

Nom et téléphone d'un proche à contacter en cas d'urgence:

Groupe sanguin du patient (+ signature du médecin):

Carte d'anticoagulation orale
pour la Fibrillation Atriale

(anticoagulants autres que les antagonistes de la vitamine K)

Nom du patient: Date de naissance:

Adresse du patient:

Anticoagulant oral, dosage, temps de la prise, pendant ou hors repas:

Indication du traitement:

Date d'initiation du traitement:

Nom et adresse du médecin coordinateur du traitement NOAC:

Numéro de téléphone du coordinateur ou de l'hôpital:



Plus d'information :
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Consultations planifiées ou non planifiées

Date (ou intervalle de date):	Lieu: (généraliste; l'hôpital; cardiologue ...):	Actions/Observations:

Suivi recommandé

(voir EHRA sur www.NOACforAF.eu pour informations et conseils pratiques)

Contrôler à chaque consultation:

1. Adhérence (patient emportant ses médicaments)
2. Événements thrombo-emboliques?
3. Saignements?
4. Autres effets indésirables?
5. Traitements. Concomitants et OTC

Prise de sang:

- évaluation de l'activité anticoagulante non exigée!
- annuellement: Hb, fonction rénale et hépatique
- si CrCl 30-60 ml/min, >75 ans, ou fragile: fonction rénale tous les 6 mois
- si CrCl 15-30 ml/min: fonction rénale tous les 3 mois
- en cas de situation intercurrente ayant un impact potentiel: fonction rénale et/ou hépatique

Date	Créatinine plasmatique	Clairance de créatinine	Hémo-globine	Enzymes hépatiques

(28) www.NOACforAF.eu

Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant
Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®

Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin Généraliste : Médecin Spécialiste :

Adresse : Adresse :

Tel : Tel :

Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

Conseil et comité scientifiques de la Ligue française
contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE)
et

Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau
sur les Antithrombotiques (GITA)

Dr A. Achkar
Pr P. Albaladejo
Pr J.-F. Bergmann
Pr J.-P. Bassand
Dr J.-P. Benigni
Pr H. Boccalon
Pr A. Bura-Rivière
Dr M. Cazaubon
Dr J. Conard
Pr J. Constans
Dr F. Couturaud
Dr I. Crassard
Pr J.-L. Diehl
Pr H. Decousus
Pr L. Drouet
Pr I. Elalamy
Pr J. Emmerich
Pr E. Ferrari
Dr P. Girard
Pr J.-C. Gris
Pr Y. Gruel
Pr G. Helft
Dr M.-H. Horellou

Mme S. Laporte
Pr G. Le Gal
Pr T. Lecompte
Pr A. Leizorovicz
Dr J. Lepercq
Pr C. Leroyer
Dr E. Marret
Pr G. Meyer
Pr P. Mismetti
Pr D. Mottier
Pr D. Musset
Dr P. Nicolini
Dr F. Parent
Pr I. Querré
Dr M.-P. Revel
Pr P.-M. Roy
Pr C.-M. Samama
Pr A. Sautet
Pr F. Schiele
Pr P. Sié
Pr M. Vayssairat
Pr C. Vielpeau
Pr D. Wahl

« Mieux vaut prévenir que guérir »

À lire attentivement et à relire souvent.

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc ...).
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le :
Pradaxa® ou dabigatran éxetilate
Xarelto® ou rivaroxaban
Eliquis® ou apixaban
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.

Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.

Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères – ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention

chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.

La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation.

Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin. Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
- saignement des gencives - saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) - apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes) - présence de sang dans les urines - régles anormalement abondantes - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires - vomissements ou crachats sanglants - saignement qui ne s'arrête pas	- fatigue inhabituelle - essoufflement anormal - pâleur inattendue - mal de tête ne cédant pas au traitement - maaise insolite

Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action [risque de saignement] ou la diminuer [risque d'échec du traitement].

[29] http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf

143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

