



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

**Les nouveaux anticoagulants oraux
Enquête sur leur délivrance à l'officine**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 avril 2014

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aurélie SUZZI**

née le 5 avril 1988 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Biologie cellulaire, Hématologie

Directeur de thèse : Mr Julien PERRIN, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Hématologie biologique

Juges : Mme Monique DURAND, Docteur en pharmacie, Présidente de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine

Mme Martine STANEK, Docteur en pharmacie

Mr Rudy SIMONETTA, Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ✕	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ✕	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique

François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse,

Monsieur Julien PERRIN.

Maître de conférences en hématologie biologique à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier.

Je tiens sincèrement à vous remercier,

Pour avoir accepté la direction de ma thèse,

Pour votre disponibilité et toutes les heures consacrées à la rédaction de ce travail,

Pour vos nombreux conseils, vos encouragements et vos qualités humaines d'écoute et de compréhension,

Pour m'avoir permis de ressentir un réel plaisir quant à l'élaboration de cette thèse,

Veillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A ma présidente de thèse,

Madame Béatrice FAIVRE,

Professeur des Universités en hématologie et biologie cellulaire à la faculté de pharmacie de Nancy.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Pour les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir lors de votre enseignement à la faculté,

Pour vos conseils et vos encouragements.

Recevez ici le témoignage de mes sincères remerciements.

A mes juges,

Madame Monique Durand,

Docteur en pharmacie et Présidente de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ma soutenance,

Pour votre aide précieuse quant à la diffusion du questionnaire dans les pharmacies de Lorraine,

Pour votre engagement auprès de la faculté,

Soyez assurée de la sincérité de mon estime.

Madame Martine STANEK,

Docteur en pharmacie,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail,

Pour votre gentillesse et votre dévouement,
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Rudy SIMONETTA,
Docteur en pharmacie,
Je vous remercie de m'avoir fait le plaisir de participer à mon jury de thèse,
Pour l'intérêt porté à mon travail,
Veuillez croire en ma profonde gratitude.

A mes parents,
Pour m'avoir permis d'en arriver là, de suivre ces études en ne manquant jamais de rien.
A ma mère Agnès,
Pour tous les sacrifices dont tu as fait preuve, ta bienveillance et pour avoir toujours été là pour moi, il n'y a pas de mot assez fort pour décrire tout ce que tu m'as apporté.
Pour avoir cru en moi jusqu'au bout et pour tous les moments passés ensemble,
Très sincèrement merci.
A mon père Thierry,
Merci pour tes encouragements, ta présence lorsque j'ai besoin de toi et ta vaillance qui m'a aidée à avancer dans toutes les étapes de ma vie,
Encore merci.

A ma sœur Laura,
Pour ces belles années partagées en colocation au cours de mes années d'études à Nancy,
Pour tous ces fous rires, ces moments de complicité et ton soutien.
Merci Lote.

A mes grands-parents, Anne-Marie et Serge, Lucette et Robert,
Pour votre générosité sans limite, votre gentillesse et votre écoute,
Pour tous les bons moments passés à vos côtés.
Merci.

A ma tante et marraine Fabienne,
Pour ton soutien, pour m'avoir toujours aidé quand je te le demandais,
Un grand merci.

A mon oncle, Christophe, et mes cousines, Manon et Lisa,
Pour ces moments partagés ensemble.

A mon ami Grégory,
De faire partie de ma vie et de me rendre heureuse,
Pour avoir refait un appartement où je me sens bien,
Pour cette complicité et ces beaux moments que l'on partage tous les jours,
Merci mille fois.

A la famille Cacciatore, Marie-Josée et Louis, Anaïs et Michel,
Pour votre grande générosité, pour m'avoir toujours fait ressentir que j'étais chez vous
comme chez moi,
Merci.

A Christian,
Pour ta joie de vivre.

A Myriam,
Pour ces bons repas.

A mes amis,
Mathilde, pour cette belle amitié et pour ta confiance, pour avoir toujours été là pour moi,
pour les bons moments qu'on a passés ensemble et que je ne compte plus.
Claire, pour ta bonne humeur, ton humour, ton soutien et ton amitié, tu as été une sacrée
binôme que je n'oublierai pas.
Sophie, pour ce questionnaire réalisé ensemble et ta sympathie,
Camille, Anaïs, Pauline, Alice, Noémie, Marie-Caroline, Marion, Florent, Charles, Kéo,...
Pour toutes les bonnes soirées passées ensemble, on a tellement rigolé.
Chloé, Mélanie,
Melissa, pour cette belle complicité naissante, on est déjà des grandes sportives,
Maria, Elodie, Léo,
Laetitia, Teddy et leur fils Tiago,
Merci à tous de faire partie de ma vie.

A la pharmacie de Noisseville,
Pour votre accueil chaleureux dans votre officine et votre bonne humeur,
Pour m'avoir aidée à m'épanouir dans l'apprentissage de mon métier au cours de mon stage
de 6^{ème} année.

A mes nouveaux collègues,

Pour votre sympathie, je suis heureuse de vous connaître.

A mes chats,

Pour avoir dormi à côté de moi lorsque je rédigeais ce travail.

A tous ceux que je n'ai pas cités ici et qui ont compté pour moi, je vous remercie...

Table des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux	3
Liste des annexes.....	5
Abréviations couramment utilisées.....	6
Introduction.....	7
<u>Partie I :</u>	9
Rappels sur la physiologie de l'hémostase	9
1. L'hémostase.....	10
2. L'hémostase primaire.....	10
3. La coagulation	11
4. La fibrinolyse	13
<u>Partie II :</u>	14
Les nouveaux anticoagulants oraux	14
1. Les nouveaux anticoagulants : leur histoire.....	16
2. Le Dabigatran ou Pradaxa®.....	19
2.1. Mécanisme d'action	19
2.2. Indications	19
2.3. Données pharmacocinétiques	20
2.4. Posologie.....	22
2.5. Suivi biologique	23
2.6. Interactions médicamenteuses.....	23
2.7. Contre-indications.....	28
2.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	29
2.9. Effets indésirables	32
2.10. Grossesse, allaitement	32
2.11. Considérations pratiques.....	33
2.12. Ce qu'il faut retenir sur le Pradaxa®.....	34
3. Le Rivaroxaban ou Xarelto®.....	35
3.1. Mécanisme d'action	35
3.2. Indications	36
3.3. Données pharmacocinétiques	36
3.4. Posologie.....	38
3.5. Suivi biologique	39
3.6. Interactions médicamenteuses.....	39

3.7. Contre-indications.....	42
3.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	42
3.9. Effets indésirables	45
3.10. Grossesse / allaitement	45
3.11. Considérations pratiques	46
3.12. Ce qu'il faut retenir sur le Xarelto®.....	48
4. L'apixaban ou Eliquis®	48
4.1. Mécanisme d'action	48
4.2. Indications	48
4.3. Données pharmacocinétiques	49
4.4. Posologie	51
4.5. Suivi biologique	51
4.6. Interactions médicamenteuses.....	51
4.7. Contre-indications.....	55
4.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	55
4.9. Effets indésirables	57
4.10. Grossesse /allaitement	58
4.11. Considérations pratiques	58
4.12. Ce qu'il faut retenir sur Eliquis®	59
<u>Partie III :</u>	60
Evaluation des connaissances des pharmaciens sur la délivrance des NACO	60
1. Méthodologie et présentation.....	61
2. Données statistiques.....	62
2.1. Statut des personnes ayant répondu au questionnaire	62
2.2. Situation démographique des pharmacies	63
2.3. Nombre moyen de personnes dans l'équipe officinale, titulaire(s) compris (hors personnel d'entretien)	63
2.4. Nombre moyen de pharmaciens dans l'équipe officinale, titulaires compris	64
2.5. Année d'obtention du diplôme de pharmacien	64
2.6. Nombre de patients sous NACO	65
3. Indications	66
4. Schéma posologique, surveillance et relais	70
4.1. Schéma posologique	70
4.2. Surveillance biologique.....	72
4.3. Paramètres biologiques	74
4.4. Relais AVK/NACO	79

4.5. Relais NACO/AVK	81
5. Interactions médicamenteuses et alimentaires	83
5.1. Adaptations posologiques et anti-arythmiques	83
5.2. Association avec le millepertuis.....	88
5.3. Association avec les topiques gastro-intestinaux	90
5.4. Alimentation	91
6. Surdosage	92
6.1. Signes d'un surdosage	92
6.2. Antidote	95
6.3. Risque hémorragique	97
7. En cas d'oubli	98
8. Grossesse	101
9. Autres	102
9.1. Professionnels de santé	102
9.2. Carte de surveillance	103
9.3. En cas de demande, où peut on se procurer cette carte ?.....	105
10. Analyse des résultats du questionnaire.....	106
11. Questions supplémentaires	107
11.1. Information/formation des pharmaciens sur les NACO	107
11.2. Besoins en information	109
11.3. Support d'information.....	110
<u>Partie IV :</u>	111
Elaboration d'un livret-pratique pour les pharmaciens d'officine lors de la	
délivrance d'un NACO.....	111
Conclusion	126
Bibliographie.....	127
Annexes.....	133

Liste des figures

Figure 1 : Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire	10
Figure 2 : Les deux voies mises en jeu dans la coagulation	12
Figure 3 : Mode d'action des nouveaux anticoagulants oraux	15
Figure 4 : Le Pradaxa® et ses différents dosages	19
Figure 5 : Formule du dabigatran et de sa pro-drogue.....	20
Figure 6 : Propriétés pharmacocinétiques du dabigatran.....	22
Figure 7 : Facteurs de risque hémorragique	29
Figure 8 : Xarelto® et ses différents dosages	35
Figure 9 : Formule chimique simplifiée du rivaroxaban	37
Figure 10 : Propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban.....	38
Figure 11 : Eliquis® et ses différents dosages.....	48
Figure 12 : Formule chimique de l'apixaban	50
Figure 13 : Propriétés pharmacocinétiques de l'apixaban.....	50
Figure 14 : Cadence des réponses obtenues au questionnaire	61
Figure 15 : Statut des personnes ayant répondu au questionnaire	62
Figure 16 : Situation démographique des pharmacies.....	63
Figure 17 : Nombre moyen de personnes dans l'équipe officinale	63
Figure 18 : Nombre moyen de pharmaciens par officine	64
Figure 19 : Année d'obtention du diplôme de pharmacien	64
Figure 20 : Nombre moyen des patients sous NACO selon la situation démographique des pharmacies.....	65
Figure 21 : Réponses obtenues à la question « indications des NACO »	67
Figure 22 : Réponses obtenues à la question « schéma posologique des NACO »	70
Figure 23 : Réponses obtenues à la question « surveillance biologique des NACO »	73
Figure 24 : Réponses obtenues à la question « paramètres biologiques à surveiller »	75
Figure 25 : Réponses obtenues à la question « relais AVK/NACO »	80
Figure 26 : Réponses obtenues à la question « relais NACO/AVK »	82
Figure 27 : Réponses obtenues à la question « interactions médicamenteuses avec les anti-arythmiques »	84
Figure 28 : Réponses obtenues à la question « interactions avec le millepertuis »	89
Figure 29 : Réponses obtenues à la question « interactions avec les topiques intestinaux »...	90
Figure 30 : Réponses obtenues à la question « alimentation sous NACO »	91
Figure 31 : Réponses obtenues à la question « signes de surdosage en anticoagulants ».....	93
Figure 32 : Réponses obtenues à la question « antidote des NACO »	95
Figure 33 : Réponses obtenues à la question « risque hémorragique sous NACO »	97
Figure 34 : Réponses obtenues à la question « en cas d'oubli »	99
Figure 35 : Réponses obtenues à la question « en cas de grossesse »	101
Figure 36 : Réponses obtenues à la question « signalement aux professionnels de santé »..	102

Figure 37 : Réponses obtenues à la question « carte de surveillance »	103
Figure 38 : Carte de surveillance de Eliquis® à remettre aux patients	105
Figure 39 : Réponses obtenues sur le moyen d'information ou de formation des pharmaciens sur les NACO	108
Figure 40 : Réponses obtenues sur les besoins attendus sur les NACO.....	109
Figure 41 : Réponses obtenues sur le besoin ou non de support d'information pour répondre au questionnaire.....	110
Figure 42 : Définition du score de Child-Pugh	133

Liste des tableaux

Tableau 1 : Posologie du Pradaxa® selon les différentes indications.....	22
Tableau 2 : Interactions médicamenteuses du dabigatran	25
Tableau 3 : Adaptations posologiques du Pradaxa® en cas d'insuffisance rénale modérée et selon l'âge	30
Tableau 4 : Arrêt du dabigatran lors d'une intervention chirurgicale programmée	34
Tableau 5 : Posologie du Xarelto® selon les différentes indications	38
Tableau 6 : Interactions médicamenteuses du rivaroxaban	40
Tableau 7 : Précautions d'emploi du Xarelto® en fonction de l'insuffisance rénale.....	43
Tableau 8 : Posologie de Eliquis® selon les différentes indications	51
Tableau 9 : Interactions médicamenteuses de l'apixaban	53
Tableau 10 : Précautions d'emploi de Eliquis® en fonction de l'insuffisance rénale	56
Tableau 11 : Question « indications des NACO »	66
Tableau 12 : Posologie des 3 NACO en fonction de l'indication	69
Tableau 13 : Question « schéma posologique des NACO »	70
Tableau 14 : Adaptations posologiques du NACO en fonction de l'âge du patient.....	72
Tableau 15 : Question « surveillance biologique des NACO »	73
Tableau 16 : Question « paramètres biologiques à surveiller »	74
Tableau 17 : Précautions d'emploi en fonction de l'insuffisance rénale et hépatique.....	77
Tableau 18 : Question « relais AVK/NACO »	79
Tableau 19 : Valeur de l'INR à atteindre pour un relais AVK/NACO	81
Tableau 20 : Question « relais NACO/AVK »	81
Tableau 21 : Question « Interactions médicamenteuses avec les anti-arythmiques »	84
Tableau 22 : Complexe dont les NACO sont des substrats	86
Tableau 23 : Interactions médicamenteuses des NACO	86
Tableau 24 : Question « interactions avec les millepertuis »	88
Tableau 25 : Question « interactions avec les topiques intestinaux ».....	90
Tableau 26 : Question « alimentation sous NACO »	91
Tableau 27 : Question « signes de surdosage en anticoagulants ».....	92
Tableau 28 : Signes de saignement extériorisés et internes non extériorisés	94
Tableau 29 : Question « antidote des NACO »	95
Tableau 30 : Question « risque hémorragique sous NACO »	97
Tableau 31 : Question « en cas d'oubli »	98
Tableau 32 : Que faire en cas d'oubli d'une prise selon le NACO et l'indication.....	100
Tableau 33 : Question « en cas de grossesse »	101
Tableau 34 : Question « signalement aux professionnels de santé ».....	102
Tableau 35 : Question « carte de surveillance »	103
Tableau 36 : Carte-type de surveillance selon les recommandations européennes	104

Tableau 37 : Question sur le moyen d'information ou de formation des pharmaciens sur les NACO	108
Tableau 38 : Question sur les besoins attendus sur les NACO.....	109

Liste des annexes

- Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque
- Score de Child-Pugh
- La fibrillation auriculaire ou atriale
- Corrections détaillées du questionnaire

Abréviations couramment utilisées

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AI : Anti-Inflammatoires
- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- ALAT : Alanine Amino Transférase
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS)
- ASAT : Aspartate Amino Transférase
- ATCD : Antécédents
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- AVK : Antagonistes de la Vitamine K
- BCRP : *Breast Cancer Resistance Protein*
- CICr : Clairance à la créatinine
- CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- Cp : Comprimé
- CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
- EP : Embolie Pulmonaire
- ES : Embolie Systémique
- ETEV : Evènement Thromboembolique Veineux
- FA : Fibrillation Atriale
- FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire
- γ -GT : Gamma glutamyl-Transférases
- GD : Gastro-Duodéal
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HNF : Héparine Non Fractionnée
- INR : *International Normalized Ratio*
- IRSNA : Antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
- ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
- LDH : Lactate Deshydrogénase
- NACO : Nouveaux anticoagulants oraux
- P-gp : Glycoprotéine P
- PE : Précautions d'emploi
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RP : Réductions posologiques
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Introduction

En pharmacie d'officine, des traitements anticoagulants sont délivrés quotidiennement à des patients. Le traitement et la prévention des événements thromboemboliques occupent une place très importante dans l'activité officinale. On estime que 4% de la population française reçoit chaque année des anticoagulants. (1)

Les anticoagulants sont prescrits en cas de thrombose veineuse profonde, de manière préventive (comme lors d'une immobilisation temporaire) ou curative ; en cas d'embolie pulmonaire ou cérébrale ; pour certains infarctus du myocarde ; chez certaines personnes ayant un trouble du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire ; ou chez des personnes qui portent une valve cardiaque artificielle.

Et du fait du vieillissement de la population, la consommation d'anticoagulants ne cesse d'augmenter...

Les traitements anti-thrombotiques ont longtemps été limités aux antagonistes de la vitamine K (AVK) et aux héparines. Le suivi des patients avec un traitement par AVK est souvent contraignant. En effet, il nécessite des adaptations posologiques dépendantes des résultats biologiques, et fait l'objet de potentielles nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. De plus, les traitements par AVK sont associés à un risque iatrogénique élevé par leurs accidents hémorragiques.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules se sont développées en France, et ont été regroupées sous le nom de « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO). Leur action directe sur les facteurs de la coagulation et leur cinétique prévisible ne nécessite plus de suivi biologique régulier. Les interactions médicamenteuses sont également moins nombreuses et il n'y a pas d'interaction alimentaire, ce qui rend leur utilisation moins contraignante que celle des AVK. Or, ces nouvelles molécules impliquent, comme tous les anticoagulants, un risque accru de saignement qui est encore mal contrôlé.

A l'officine, les pharmaciens ont alors découvert ces nouveaux anticoagulants, mais également leur utilisation délicate. Les différentes indications, les différents dosages et les précautions d'emploi dans les populations à risque rendent leur dispensation difficile. Pour ces raisons, les risques de mésusage sont présents. Les conséquences peuvent être catastrophiques avec des accidents hémorragiques parfois invalidants ou mortels.

Une prise en charge adaptée et une éducation thérapeutique appropriée à chaque patient doivent permettre le bon usage de ces molécules.

Cette thèse fait alors l'objet d'un état des lieux sur le savoir des pharmaciens quant à la délivrance de ces nouvelles molécules anticoagulantes (sur les 3 molécules commercialisées en 2013), notamment dans des situations cliniques spécifiques. Pour cela, un questionnaire basé sur les différents aspects de cette délivrance, destiné à la profession de pharmacien d'officine, a été réalisé.

En découlera un « livret pratique » pour éclaircir les connaissances de ces professionnels de santé et pour tenter d'obtenir une dispensation de qualité dans toutes les circonstances.

La première partie de cette thèse propose un bref rappel sur les bases de la coagulation.

La seconde partie détaille les « nouveaux anticoagulants oraux ».

La troisième partie permet de faire un état des lieux sur le savoir des pharmaciens quant à la délivrance de ces nouveaux anticoagulants.

Ainsi, une dernière partie fait l'objet de la réalisation d'un livret destiné aux pharmaciens.

Partie I :

Rappels sur la physiologie de l'hémostase

1. L'hémostase (2)

C'est le processus physiologique qui permet le maintien de la masse sanguine et du sang à l'état liquide à l'intérieur des vaisseaux. Il doit être localisé, rapide et non extensif.

L'hémostase a pour but, d'une part, l'arrêt des saignements et des hémorragies par la formation d'un caillot et d'autre part, d'éviter les thromboses. En effet, il existe un équilibre entre la formation et la dissolution de ce caillot physiologique, qui lorsqu'il est perturbé peut mettre en jeu le pronostic vital. Cet équilibre peut être sensible à des facteurs de risque, qu'ils soient constitutionnels, environnementaux ou acquis. (3)

L'hémostase fait intervenir des phénomènes vasculaires, plaquettaires et plasmatiques.

Elle comporte 3 étapes :

- L'hémostase primaire, composée d'un temps vasculaire et d'un temps plaquettaire
- La coagulation qui permet la formation du caillot proprement dit
- La fibrinolyse qui correspond à la destruction progressive de ce caillot

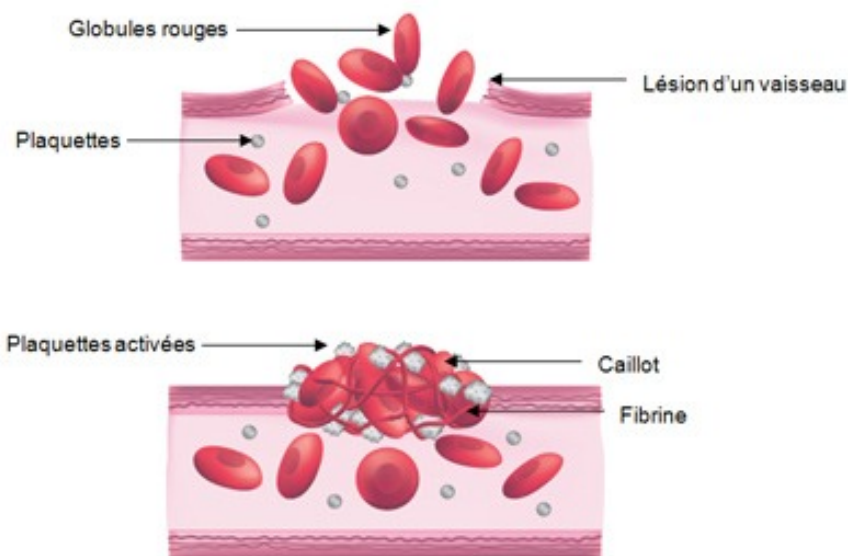


Figure 1 : Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire (4)

2. L'hémostase primaire (2)

Cette étape met principalement en jeu l'adhérence des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire.

Préalablement, une vasoconstriction locale permet une diminution du débit sanguin.

Des interactions à différentes structures du sous-endothélium, dont le facteur Willebrand, vont permettre l'activation plaquettaire et leur agrégation, par la fixation du fibrinogène, une protéine soluble qui lie les plaquettes entre elles.

Il se forme alors un clou plaquettaire ou thrombus blanc.

3. La coagulation (2)

Elle correspond à une cascade de réactions enzymatiques qui permettront de solidifier le clou plaquettaire par un réseau de fibrine, qui retient les globules rouges, pour obtenir le thrombus rouge.

Ces réactions enzymatiques font intervenir les facteurs de la coagulation, des glycoprotéines synthétisées par le foie. Certains de ces facteurs ont besoin de l'intervention de la vitamine K pour leurs synthèses. Les réactions enzymatiques sont également limitées et contrôlées par des inhibiteurs physiologiques.

Cette chaîne de réactions enzymatiques conduit à la formation de la thrombine, enzyme qui est responsable de la transformation du fibrinogène (protéine soluble) en fibrine (protéine insoluble). Cette enzyme n'existe pas à l'état physiologique, elle est générée en cas d'effraction vasculaire ou dans certains états pathologiques.

En effet, lors de la rupture de la continuité de l'endothélium, le facteur tissulaire, une glycoprotéine présente à la surface des cellules vasculaires, va se lier au facteur VII activé (VIIa) formant un complexe, la tenase extrinsèque. Cette liaison est à l'origine de l'activation de la cascade enzymatique, car ce complexe active à son tour de façon importante le facteur X, donnant le facteur X activé (Xa). Ce dernier va permettre la formation d'un complexe moléculaire enzymatique, en s'associant avec son cofacteur, le facteur V activé (Va), en présence de calcium et de phospholipides. Ce complexe appelé complexe prothrombinase va conduire à la transformation de la prothrombine en thrombine, ou facteur II activé (IIa). Cette voie constitue la voie extrinsèque.

Il existe une autre voie, la voie intrinsèque ou voie dite de contact, qui fait intervenir les facteurs XII, XI, IX et le facteur VIII, en présence de calcium. Elle conduit à la formation de la tenase intrinsèque, le facteur IX activé (IXa) lié à son cofacteur, le facteur VIII activé (VIIIa). Ce complexe permet la transformation du facteur X en facteur Xa, qui participe au complexe prothrombinase.

La thrombine formée exerce un rétrocontrôle positif, en générant plus de facteur Va et VIIIa, ce qui amplifie la cascade de la coagulation.

Il s'en suit la transformation du fibrinogène en fibrine proprement dite, dite la voie commune. La thrombine a une action protéolytique sur le fibrinogène, aboutissant à la formation de monomères de fibrine. Le facteur XIII, préalablement activé par la thrombine en facteur XIII activé permet une stabilisation de la fibrine par l'établissement de liaisons covalentes.

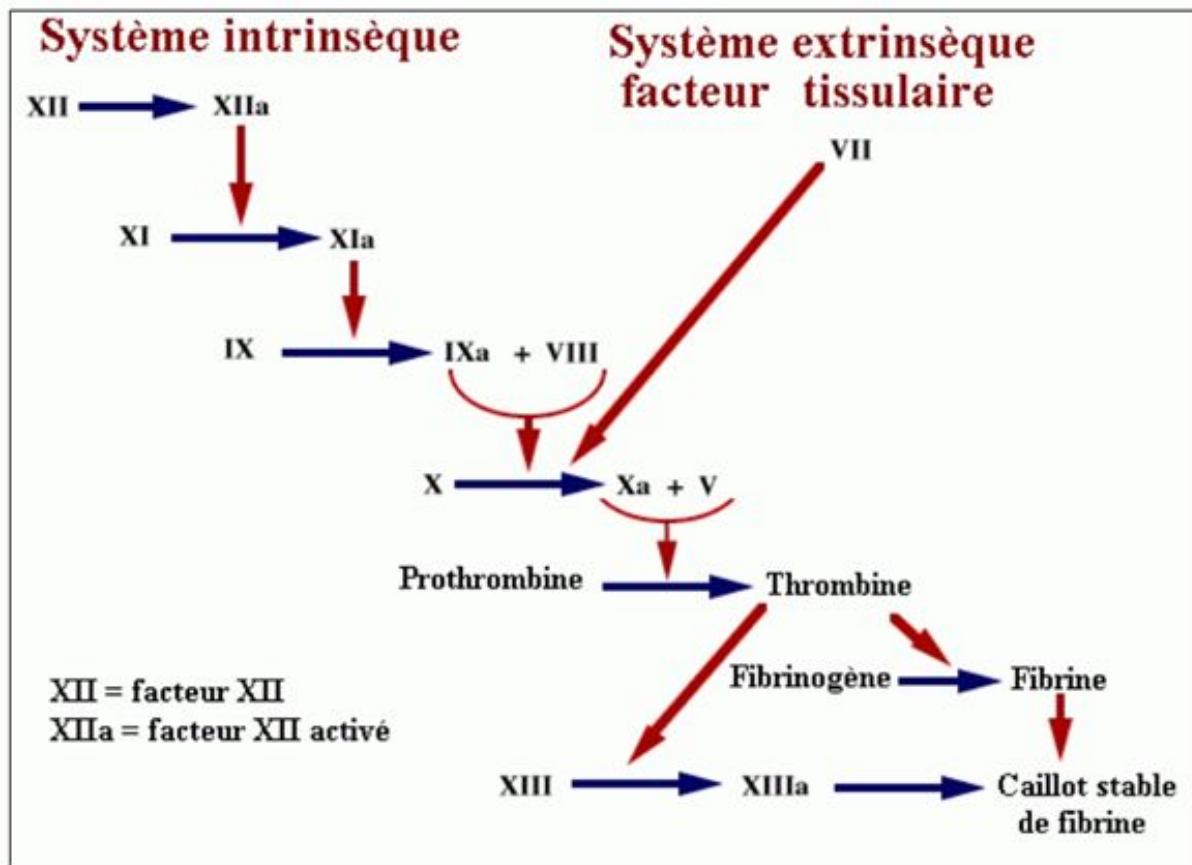


Figure 2 : Les deux voies mises en jeu dans la coagulation (5)

A l'état physiologique, il existe un équilibre entre la formation de thrombine et l'activité des inhibiteurs lorsqu'elle est en excès. Ces inhibiteurs sont :

- L'antithrombine qui est principalement un inhibiteur de la thrombine, ou facteur IIa, et du facteur Xa. Cette inhibition est normalement lente et progressive mais lorsque la protéine fixe l'héparine ou d'autres glycosaminoglycanes (comme l'héparane sulfate présente au niveau de la paroi vasculaire), la vitesse d'inhibition de la thrombine et des autres facteurs est potentialisée.
- Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) qui va former un complexe avec le facteur Xa, le facteur VIIa et le facteur tissulaire, inhibant l'activité de ces derniers. Il a un rôle important dans la prévention de la thrombose.
- Le système protéine C / protéine S qui constitue le système inhibiteur des cofacteurs, et qui a une action de protéolyse sur les facteurs Va et VIIIa. La protéine C est une

sérine protéase vitamine K dépendant ; son activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale, la thrombomoduline, en fixant la thrombine, et son cofacteur est la protéine S. (6)

4. La fibrinolyse (2)

Cette étape permet de limiter l'extension du thrombus et d'assurer la dissolution complète des caillots de fibrine au fur et à mesure que le vaisseau se répare.

Elle dépend d'une enzyme, la plasmine, provenant du précurseur inactif, le plasminogène, qui est synthétisé par le foie et qui est activé au niveau du caillot par la présence de fibrine. Cette réaction est catalysée par des activateurs, et des inhibiteurs limitent l'extension du phénomène.

Il y a dégradation progressive de la fibrine, les produits de dégradation sont les D-dimères qui sont eux-mêmes dégradés par d'autres protéases et éliminés par le rein.

Partie II :

Les nouveaux anticoagulants oraux

Ces dernières années, de nouvelles molécules anticoagulantes ont été développées par des laboratoires et sont désormais commercialisées.

Ces laboratoires mettent en avant la particularité de ces nouvelles molécules : agir spécifiquement sur un seul facteur de la coagulation.

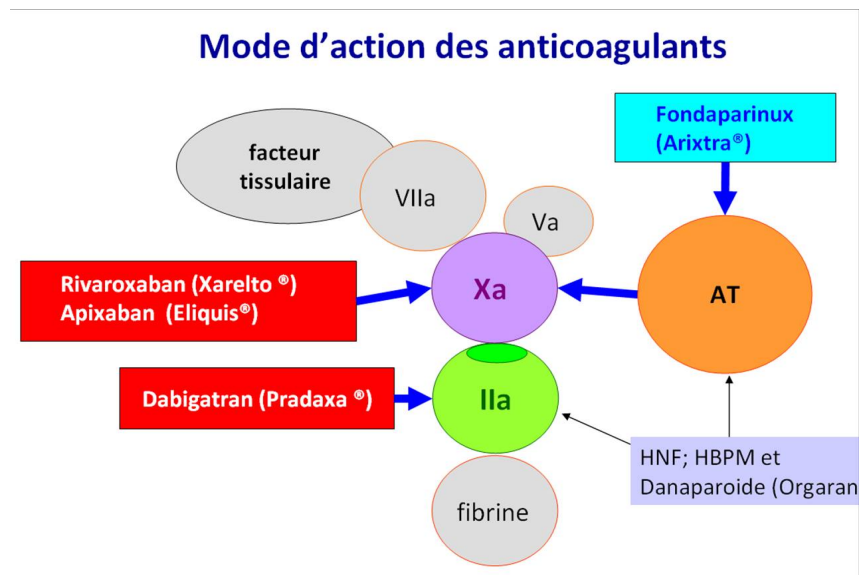


Figure 3 : Mode d'action des nouveaux anticoagulants oraux (7)

De plus, ces molécules ont une action immédiate et une pharmacocinétique réputée prévisible et peu variable. Elles ne nécessitent alors pas d'adaptation posologique continue et de ce fait, font éviter un contrôle régulier de l'équilibre du traitement.

Mais cet avantage s'est montré être également un point sensible. En effet, les risques hémorragiques ne sont plus détectés par des tests biologiques, et l'absence d'un contrôle régulier peut entraîner une moins bonne observance.

Ces nouveaux médicaments font d'ailleurs l'objet d'un plan de gestion des risques dans le cadre de la prévention du risque hémorragique.

Ils ont fait également parler d'eux dans les médias car ils ont été mis en cause pour des décès dus à des accidents hémorragiques. (8)(9)

L'ANSM, et d'autres organismes, tentent de sensibiliser les pharmaciens au bon usage de ces médicaments. Leur utilisation récente ne permet pas d'avoir assez de recul dans toutes les situations.

1. Les nouveaux anticoagulants oraux : leur histoire (10)(11)(12)(13)

Utilisés depuis les années 1950, les AVK ont largement prouvés leur efficacité en prévention et dans le traitement de la maladie thromboembolique. Cependant, l'instabilité du traitement, souvent sur une longue période, rend celui-ci contraignant par ses prises de sang répétées (pour l'évaluation de *l'International Normalized Ratio* ou INR, indicateur biologique pour l'adaptation des doses), un régime alimentaire à respecter et une stricte vigilance sur les nombreuses interactions médicamenteuses possibles. Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite et sont associés à une très grande variabilité inter et intra-individuelle, expliquant l'importante iatrogénie liée à leur risque hémorragique. (9)(14)

Depuis le début des années 2000, des laboratoires ont alors mis au point de nouvelles molécules pour tenter d'obtenir une meilleure balance bénéfice/risque et d'utilisation plus simple.

Par rapport au traitement conventionnel par AVK et du fait de leur action directe sur un facteur de la coagulation, leur action est très rapide, prévisible et peu variable. De ce fait, ces traitements ne nécessitent pas d'être prescrits en relais d'un traitement parentéral par héparine, ni de suivi biologique et ni d'adaptation posologique. L'administration se fait par voie orale à dose fixe (hormis le mélagatran qui était administré par voie injectable).

De plus, il n'existe pas d'interaction alimentaire qui pourrait modifier l'efficacité du traitement. (15)

Cependant, durant le troisième trimestre 2013, les AVK restent de loin les anticoagulants oraux les plus prescrits, avec un million de patients ; pour 265 000 patients qui reçoivent un traitement par NACO. Sur cette même période, on estime près de 100 000 patients qui sont passés d'un traitement AVK à un traitement par NACO. (1)

Les extensions d'indications des NACO ont permis d'augmenter progressivement leurs prescriptions depuis leurs commercialisations en 2008. (16)

Parmi les NACO, on distingue les inhibiteurs directs :

- Du facteur Xa : les « ...xabans »
 - le rivaroxaban (Xarelto®)
 - l'apixaban (Eliquis®)

- sont en cours de développement : l'édoxaban, le bétrixaban, l'otamixaban, le daroxaban
- le razaxaban : développement interrompu en 2003 en raison du risque hémorragique élevé (15)
- De la thrombine ou facteur IIa: les « ...gatrans »
 - le dabigatran (Pradaxa®)
 - le ximelagatran (Exanta®) en comprimé et le melagatran (AstraZeneca®) en solution injectable : retirés du marché en 2006 à la suite d'un cas d'hépatite grave (17)
 - l'argatroban (15)

La première molécule qui a été développée est le ximélagatran, un inhibiteur du facteur IIa direct. Mais cette molécule a été retirée du marché peu après sa commercialisation du fait :

- De sa toxicité hépatique
- D'un excès de récurrences de thromboemboliques les premiers jours de traitement de la maladie thromboembolique veineuse
- D'un risque hémorragique élevé

Mais celle-ci a permis d'aider le développement des molécules suivantes.

Le dabigatran et le rivaroxaban sont les molécules les plus avancées des NACO, elles ont été les premières à avoir été commercialisées. S'en suit l'apixaban récemment commercialisé.

Mais les études de phase IV sont nécessaires pour préciser leurs éventuels effets secondaires non prévus, en particulier chez les patients habituellement exclus des essais thérapeutiques (très grand âge, poids extrêmes, patients atteints d'insuffisance cardiorespiratoire ou d'un cancer, patients poly-médicamentés...). (15)

De plus, du fait de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et de iatrogénie sont importants. Comme le précise l'ANSM, l'absence de surveillance biologique est aussi un inconvénient « *en cas de surdosage ou d'un geste chirurgical en urgence* ». (8)

Ainsi, des événements hémorragiques inhérents à leur mode d'action, ont conduit à un suivi renforcé de pharmacovigilance en France, et à un suivi dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR) en Europe. (18) Ces derniers, validés par l'ANSM, dans l'indication « prévention des AVC et des ES dans la fibrillation auriculaire » (car vise une population plus

âgée, avec des co-médications et une durée de traitement prolongée) comprennent des suivis : (16)

- Pour le dabigatran :
 - o des accidents hémorragiques
 - o des infarctus du myocarde
 - o des atteintes hépatiques
- Pour le rivaroxaban :
 - o des accidents hémorragiques
 - o des atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales
- Pour l'apixaban :
 - o des accidents hémorragiques
 - o des atteintes hépatiques

Les organismes ANSM, CNAMTS et HAS sont mobilisés, en lien avec le ministère de la santé, pour rappeler les bonnes pratiques d'utilisation et les recommandations strictes de sécurité d'emploi des NACO.

Cette surveillance renforcée ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités. Elle consiste à inciter les professionnels de santé à respecter scrupuleusement les recommandations émises par la HAS, notamment chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal ou chez le sujet bénéficiant de certaines co-prescriptions (AINS et antiagrégants plaquettaires) pour mieux gérer le risque hémorragique.

Une étude de l'assurance maladie, durant le dernier trimestre 2012, a montré :

- Que des patients sous NACO prenaient de façon concomitante des médicaments majorant le risque hémorragique (15% des antiagrégants plaquettaires, 21% de l'amiodarone)
- Que 10% des patients qui commençaient un traitement par NACO avaient plus de 80 ans et n'avaient pas de surveillance de leur fonction rénale
- Que 5 à 10% des prescriptions de NACO correspondaient à des indications non validées

L'ANSM et la CNAMTS ont également mis en place des études épidémiologiques pour préciser les effets indésirables. (1)

Récemment, une nouvelle molécule devrait faire son apparition, elle est en cours de demande d'AMM. L'édoxaban est en phase de développement avancé, son nom de spécialité est Lixiana®. (19)(10)

2. Le Dabigatran ou Pradaxa® (20)(21)(22)



Figure 4 : Le Pradaxa® et ses différents dosages (23)

2.1. Mécanisme d'action (24)

Le dabigatran est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine ou facteur II activé de la coagulation. Il peut inhiber la thrombine libre ou liée à la fibrine, contrairement au groupe des héparines. De ce fait, il empêche la transformation du fibrinogène en fibrine et donc la formation de caillot sanguin.

Le dabigatran n'interagit pas sur l'agrégation plaquettaire.

2.2. Indications

Pradaxa® est prescrit pour différentes indications :

La première est la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La seconde est la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (ou ischémie cérébrale transitoire, qui correspond à une interruption temporaire de la circulation cérébrale) ou d'embolie systémique (25)
- Une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%
- Une insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (classification NYHA : voir en annexe)
- Un âge supérieur à 75 ans, ou à 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle.

2.3. Données pharmacocinétiques (24)

2.3.1. Absorption et distribution

Le dabigatran est administré par voie orale sous forme d'une pro-drogue qui n'a pas d'activité pharmacologique : le dabigatran étexilate. Celui-ci sera, après absorption digestive, rapidement et complètement hydrolysé par une estérase en dabigatran, dans l'organisme.

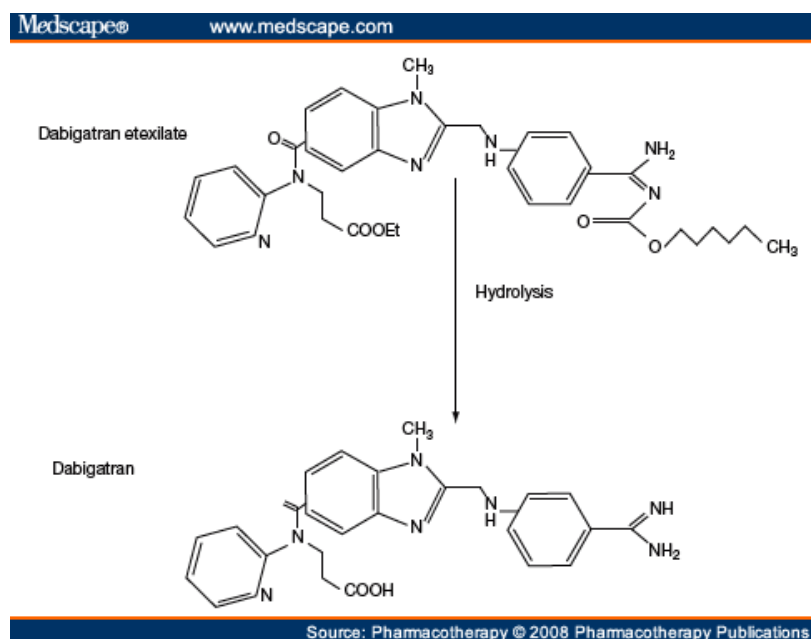


Figure 5 : Formule du dabigatran et de sa pro-drogue (26)

La biodisponibilité du dabigatran étexilate après administration orale reste tout de même faible mais peu variable, d'environ 6,5 %. Il est donc nécessaire de prescrire des posologies importantes de la molécule. La biodisponibilité est améliorée en milieu acide, d'où l'addition d'acide tartrique dans les excipients, ce qui explique la fréquence élevée des dyspepsies relevée dans les effets secondaires. (27)(12)

La concentration maximale est obtenue assez vite, au bout d'une demi-heure à deux heures après la prise.

Facteurs modifiant l'absorption :

- La biodisponibilité est augmentée de 75% lorsque l'on ouvre l'enveloppe de la gélule du médicament et que l'on l'administre sous forme de granules seuls. (10)
- Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp) au niveau intestinal uniquement, qui va diminuer son absorption. Il n'est pas un substrat de ce transporteur au niveau rénal, ce qui ne facilite pas son élimination. Les concentrations du dabigatran peuvent alors être affectées en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs ou inducteurs de cette glycoprotéine. (28)
- La biodisponibilité du dabigatran n'est pas modifiée de façon significative par la prise d'aliments.

Le dabigatran a une faible liaison aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 35%) et sa distribution tissulaire est modérée. (11)

Le dabigatran a des propriétés pharmacocinétiques qui permet une relation dose-dépendante, linéaire et prévisible.

2.3.2. Elimination

Celle-ci est essentiellement rénale. De plus, elle est mixte, car le dabigatran est éliminé à 80 % sous forme inchangée et à 20 % sous forme glucurono-conjugée. Le dabigatran ne subit pas de métabolisme hépatique par le système du cytochrome P450.

Une part mineure est éliminée par l'excrétion fécale.

La demi-vie d'élimination est d'environ 12 à 14 heures. Celle-ci est augmentée en cas de trouble de la fonction rénale.

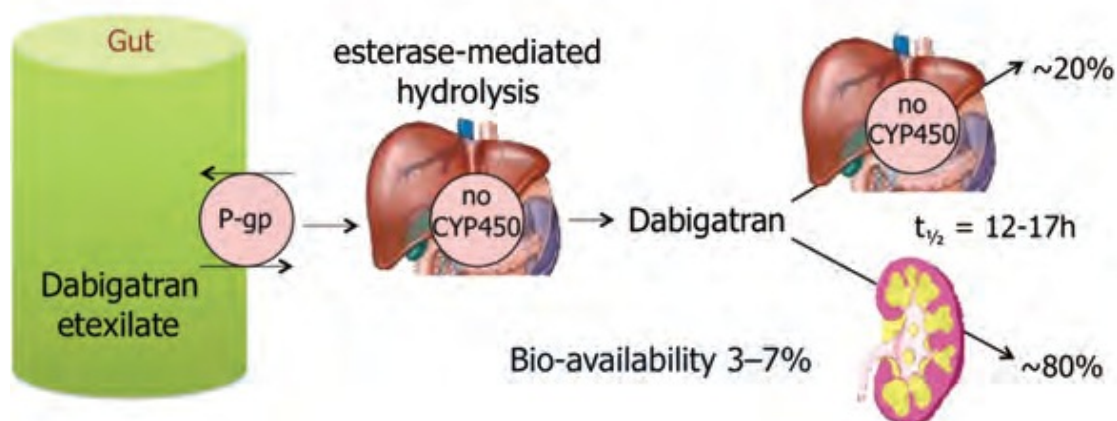


Figure 6 : Propriétés pharmacocinétiques du dabigatran (29)

2.4. Posologie

Tableau 1 : Posologie du Pradaxa® selon les différentes indications

Indication	Posologie (dose recommandée)	Durée du traitement
Prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou	220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise , le traitement est instauré à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis poursuite à 2 gélules une fois par jour	10 jours
Prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche		28 à 35 jours
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs du risque	300 mg / jour soit une gélule de 150 mg 2 fois par jour	A long terme

Remarque :

Dans le cas de la « prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique », l'absorption est lente et retardée lors du premier jour postopératoire d'une chirurgie orthopédique majeure (car il y a une modification de la vidange gastrique due à la chirurgie et aux drogues anesthésiques). En raison de cette exposition plus importante au dabigatran pour des doses

identiques lors de ce premier jour, la première dose postopératoire est réduite de moitié par rapport aux posologies recommandées pour les jours suivants.

De plus, l'hémostase doit être contrôlée pour pouvoir instaurer le traitement immédiatement après l'opération. Si ce n'est pas le cas et que l'instauration se fait les jours suivants, la posologie pourra être directement de 2 gélules une fois par jour.

2.5. Suivi biologique

Un patient sous Pradaxa® ne nécessite pas de suivi biologique de routine pour mesurer le degré d'anticoagulation.

En revanche, la fonction rénale doit systématiquement être évaluée avant la mise en place d'un traitement par Pradaxa®. De plus, il faudra également l'évaluer (si le traitement est pris pendant plusieurs mois) :

- Tous les ans ou tous les 6 mois, notamment pour les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée et chez les personnes de plus de 75 ans
- Plus fréquemment dans certaines situations cliniques qui peuvent altérer la fonction rénale, comme lors d'associations avec certains médicaments anti arythmiques par exemple
- Immédiatement lors de certaines situations : en cas d'administration concomitante avec des médicaments néphrotoxiques (comme les AINS), en cas d'hypovolémie ou de déshydratation.

La fonction rénale est évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault conformément au RCP.

2.6. Interactions médicamenteuses

Il existe quatre types d'interactions entre le dabigatran et d'autres molécules à prendre en compte.

- La première concerne toutes les interactions pharmacodynamiques avec d'autres traitements où le risque hémorragique est majoré.
- La seconde touche la P-gp, qui, comme nous l'avons vu, favorise la re-sécrétion du dabigatran étexilate après absorption dans l'intestin uniquement. Or, certains médicaments peuvent inhiber l'activité de cette glycoprotéine. Tous les inhibiteurs de la P-gp sont susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique du dabigatran et donc le risque de saignement.

- Inversement, il existe aussi des inducteurs de cette P-gp, qui vont diminuer la concentration plasmatique du dabigatran avec un risque de diminution de l'efficacité thérapeutique.
- La dernière interaction peut se produire avec des médicaments qui vont diminuer l'acidité gastrique. Effectivement, cette acidité est nécessaire pour que le dabigatran obtienne sa biodisponibilité.

A noter qu'aucune interaction médicamenteuse n'est attendue avec des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 (car le métabolisme du dabigatran ne passe pas par la voie des cytochromes).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses du dabigatran (16)(10)

Type d'interaction	Substances médicamenteuses	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Majoration du risque hémorragique	Anticoagulants tels que HNF, HBPM, fondaparinux, AVK, antiagrégants plaquettaires et autres NACO	Déconseillé (ou prudence), sauf relais NACO/AVK et en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel	
	Acide acétylsalicylique	Contre-indication à des doses AI ou antalgiques ou antipyrétiques si ATCD ulcères GD	
		Déconseillé à des doses antalgiques ou antipyrétiques sans ATCD GD ou à des doses antiagrégantes si ATCD ulcères GD	
		PE à des doses antiagrégantes sans ATCD ulcères GD	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux

	AINS	Déconseillé	Si association qui ne peut être évitée : surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux	
	Glucocorticoïdes	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux	
	ISRS ou ISRNA	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, adaptation posologique éventuelle de la posologie du dabigatran pendant le traitement et à l'arrêt	
<u>Inhibiteur puissant de la P-gp</u>			ETEV	FA
	Amiodarone	PE, l'interaction médicamenteuse peut persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (longue demi-vie de l'amiodarone)	Réduction posologique nécessaire : 150 mg / jour, soit 2 gélules de 75 mg en une seule prise , surveillance étroite des signes de saignements, notamment chez les patients ayant une IR légère à modérée	Aucune adaptation posologique, surveillance étroite des signes de saignements, notamment chez les patients ayant une IR légère à modérée
	Quinidine	PE		Réduction posologique nécessaire : 220 mg / jour, soit une gélule de 110 mg
	Vérapamil			2 fois par jour , surveillance étroite des signes de saignements, notamment chez les patients ayant une IR légère à modérée

	Dronadérone	Contre-indication	(par manque de données)
	Clarithromycine	PE	Surveillance étroite des signes de saignements, notamment chez les patients ayant une IR légère à modérée
	Kétoconazole par voie systémique ou itraconazole	Contre-indication	Appeler le médecin pour l'avertir et voir pour modifier le traitement
	Ciclosporine ou Tacrolimus	Contre-indication	
<u>Inducteur de la P-gp</u>	Antibiotique : Rifampicine	A éviter ou déconseillé	
	Phytothérapie : millepertuis		
	Anticonvulsivants : carbamazépine, Phénytoïne, phénobarbital		
<u>Inhibiteur et / ou inducteur de la P-gp</u>	Inhibiteurs de protéase comme le ritonavir	Non recommandé	
Modification du pH gastrique	IPP	A prendre en compte	Pas de diminution de l'efficacité du Pradaxa®

Avec :

- ETEV : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique
- FA : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV

Remarque :

Lors de l'utilisation prolongée d'AINS en parallèle du dabigatran (qui interfèrent avec la fonction rénale), le risque hémorragique est augmenté d'environ 50 % par rapport au risque avec le dabigatran seul. (10)

Lors de l'administration concomitante du dabigatran avec le vérapamil, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, il est préférable d'utiliser la forme prolongée du vérapamil, ou d'administrer des doses multiples. Le vérapamil est à administrer de préférence deux heures après le dabigatran. De plus, une réduction posologique spécifique s'applique, dans le cadre de l'indication de la « prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique », chez les patients recevant ces deux traitements et présentant une insuffisance rénale modérée. Cette diminution de posologie est de 75 mg par jour.

Lors de l'administration avec d'autres substrats de la glycoprotéine P, comme la digoxine, il n'y aurait aucune modification cliniquement significative, ne nécessitant pas de surveillance supplémentaire (chez le sujet sain).

2.7. Contre-indications

Les contre-indications absolues du Pradaxa® sont :

- Hypersensibilité au dabigatran ou à l'un des excipients
- Insuffisance rénale sévère (avec une clairance à la créatinine < à 30 ml/min)
- En cas de saignement évolutif cliniquement significatif
- En cas d'insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- En cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique
- En cas de lésion organique ou de maladie susceptible de saigner :
 - o Ulcération gastro-intestinale en cours ou récente
 - o Néoplasies malignes à haut risque de saignement
 - o Lésion cérébrale ou rachidienne récente
 - o Hémorragie intracrânienne récente
 - o Varices œsophagiennes connues ou suspectées
 - o Malformations artérioveineuses

- Anévrisme vasculaire
- Anomalie vasculaire majeure intravasculaire ou intracérébrale
- Intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique
- Toute altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase
- Pour les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et nécessitant un traitement anticoagulant
- Le dabigatran est contre-indiqué avec certains autres traitements, les molécules concernées étaient définies dans la partie « interactions médicamenteuses ».

2.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le principal risque du dabigatran est hémorragique. De nombreuses situations peuvent majorer ce risque : un âge avancé, une insuffisance rénale, un faible poids corporel (< 50kg), une association médicamenteuse, une pathologie ou une intervention associée à un risque hémorragique particulier.

Au cas par cas, il faut évaluer ce risque. Si nécessaire, une réduction de posologie sera faite et une surveillance étroite est mise en place.

Figure 7 : Facteurs de risque hémorragique (16)

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<u>Majeur :</u> - Insuffisance rénale modérée (CICr 30-50 mL/min); - Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (certains inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiqués) <u>Mineur :</u> Faible poids (< 50kg)
Interactions pharmacodynamiques	AAS ; AINS ; Clopidrogel ; ISRS ou IRSNA; Autres traitements susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / Interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	- Trouble congénitaux ou acquis de la coagulation - Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes - Biopsie récente, traumatisme majeur - Endocardite bactérienne - Oesophagite, gastrite ou reflux gastro-oesophagien

2.8.1. Insuffisance rénale et personnes âgées

La dabigatran a une élimination rénale de l'ordre de 80%. Ainsi, lors d'une insuffisance rénale, il faut évaluer son degré, selon la formule de la clairance à la créatinine, et prendre les mesures nécessaires.

En effet, une étude de pharmacocinétique a montré qu'une diminution de la clairance du dabigatran de 11% se produit à chaque diminution de 10 ml/min de la clairance à la créatinine. Une insuffisance rénale peut alors entraîner une accumulation du dabigatran, et ce d'autant plus que l'insuffisance rénale est dans un stade critique. (24)

- Chez l'insuffisant rénal léger (avec une clairance à la créatinine entre 50 et 80 ml/min, l'exposition au dabigatran est augmentée de 40 à 80%) (11) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire
- Chez l'insuffisant rénal modéré (avec une clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min, l'exposition au dabigatran est augmentée de 40 à 80%) (11) : le traitement est prescrit avec prudence et la posologie peut être réduite.

Cette prudence concerne également les personnes âgées, étant donné la fréquence élevée d'insuffisance rénale dans ce groupe de la population.

Tableau 3 : Adaptations posologiques du Pradaxa® en cas d'insuffisance rénale modérée et selon l'âge

Indication	Conditions nécessitant une réduction de posologie	Posologie (dose recommandée)
Prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique	Patients présentant une insuffisance rénale modérée, patients de 75 ans et plus	150 mg par jour soit 2 gélules de 75 mg en une prise
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV	Patients présentant une insuffisance rénale modérée et à risque élevé de saignement, patients âgés de 80 ans et plus	220 mg par jour soit une gélule de 110 mg 2 fois par jour

- Chez l'insuffisant rénal sévère (avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min, l'exposition au dabigatran est augmentée de 40 140%) (11) : le dabigatran est contre-indiqué.

2.8.2. Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

Selon l'indication, la posologie peut être réduite. Ces situations étaient détaillées dans la partie « interactions médicamenteuses ».

2.8.3. Insuffisance hépatique

Pour les patients qui présentent un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure (ASAT, ALAT), Pradaxa® n'est pas recommandé, par manque de données.

2.8.4. Poids

Chez les patients ayant un poids trop faible, inférieur à 50 kg, ou trop élevé, supérieur à 110 kg, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire mais une surveillance clinique étroite est recommandée. Surtout chez une personne avec un faible poids, il y a une augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran et donc un risque de saignement majoré.

2.8.5. Patients présentant un risque hémorragique lorsque Pradaxa® est utilisé pour une longue durée(dans le cadre de l'indication « prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV »)

La posologie normale du dabigatran, de 300 mg en **deux prises par jour**, ou la posologie réduite, de 220 mg en **deux prises par jour**, est choisie après l'évaluation individuelle de la balance entre le risque thromboembolique et le risque de saignements. Ceci va dépendre de différents facteurs, qui parfois sont associés : (30)

- Age de 75 à 80 ans
- Insuffisance rénale modérée
- Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien
- Risque augmenté de saignement de manière générale
- Co-médications

2.9. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors des essais sont :

- Des signes hémorragiques, notamment hémorragie gastro-intestinale, anémie et épistaxis
Chez les patients sujets aux saignements gastro-intestinaux, on peut administrer en même temps un inhibiteur de la pompe à protons pour prévenir ces saignements.
La fréquence des accidents hémorragiques majeurs est inférieure à 2%, mais les conséquences peuvent être graves (un handicap voire une issue fatale).
- Des effets indésirables digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie et nausées)
- Des anomalies de la fonction hépatique
- Augmentation du risque d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine
- Quelques cas d' « inefficacité » du traitement (1)(16)

Relativement peu de cas d'allergie ou d'hypersensibilité médicamenteuse se sont produits avec Pradaxa®. Seul un colorant jaune orangé contenu dans l'enveloppe de la gélule peut être à l'origine de réactions allergiques.

2.10. Grossesse, allaitement

Les données concernant l'utilisation de Pradaxa® chez la femme enceinte sont très faibles. Des études réalisées chez l'animal montrent une toxicité fœtale.

Cette molécule ne doit donc pas être utilisée chez la femme enceinte, sauf nécessité absolue. Une femme sous dabigatran et en âge de procréer doit maintenir une contraception efficace.

Il y a également un manque de données cliniques sur l'effet de la molécule chez le nourrisson allaité au sein. Une femme sous dabigatran doit ou suspendre ou arrêter d'allaiter son nourrisson.

2.11. Considérations pratiques

2.11.1. Mode d'administration du Pradaxa®

Les gélules de Pradaxa® doivent être avalées entières avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients qui souffrent de dyspepsie, on peut leur conseiller de prendre les prises pendant les repas.

Il est important de bien préciser au patient, en raison de l'augmentation de la biodisponibilité et donc du risque de saignement, de ne pas ouvrir les gélules, de ne pas mâcher et de ne pas avaler les granules seuls. (20)

Les doses doivent également être prises tous les jours à la même heure, avec 12 heures entre 2 prises dans le cadre de la prévention des AVC et ES dans la FANV.

2.11.2. En cas d'oubli

Dans le cadre d'une prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, il est recommandé de poursuivre le traitement à la dose quotidienne habituelle le lendemain de l'oubli, à l'heure habituelle.

Quant à la prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV, il est toujours possible de prendre la dose oubliée de dabigatran jusqu'à 6h avant la dose programmée suivante. Dans les 6h avant la prochaine dose, il ne faut plus rattraper la dose oubliée.

Pour les deux indications, il ne faut jamais doubler une dose pour rattraper la dose précédente qui a été oubliée.

2.11.3. Surdosage / Antidote (20)

Tout surdosage de dabigatran, c'est-à-dire des doses supérieures à celles qui sont recommandées, peut conduire à une augmentation du risque de saignement.

Il n'existe aucun antidote spécifique de Pradaxa®.

Si nécessaire, la prise suivante peut être retardée et du charbon actif peut être administré.

En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement doit être recherchée.

De plus, une diurèse suffisante doit être maintenue. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être mis en place, tels qu'une hémostase chirurgicale et qu'un

remplacement du volume sanguin, voire une dialyse (étant donnée la faible liaison protéique du dabigatran).

2.11.4. En cas d'intervention chirurgicale programmée (20)

Le risque de saignement exige l'arrêt temporaire du Pradaxa®. Le moment de l'arrêt et le moment de reprendre le traitement vont dépendre de caractéristiques propres au patient, notamment de la fonction rénale, et du risque de saignement de l'intervention.

Tableau 4 : Arrêt du dabigatran lors d'une intervention chirurgicale programmée

Fonction rénale (ClCr en mL/min) du patient	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
ClCr ≥ 80mL/min	≈ 13	48 heures avant	24 heures avant
50 ≤ ClCr < 80mL/min	≈ 15	72 heures avant	36 heures avant
30 ≤ ClCr < 50mL/min	≈ 18	96 heures avant	48 heures avant

Pour la reprise du traitement :

- S'il s'agit d'une intervention où l'hémostase est maintenue, le Pradaxa® peut être repris 6 à 8 heures après l'intervention.
- S'il s'agit d'une intervention où le risque de saignement est bien présent, le Pradaxa® peut être repris 48 à 72 heures après l'intervention. Chez les patients à haut risque de thrombose, la prévention anti-thrombotique peut alors être assurée temporairement par l'utilisation d'héparine.

Remarque : ces recommandations reposent surtout sur les données de pharmacocinétique de la molécule. (9)

2.12. Ce qu'il faut retenir sur le Pradaxa®

- Administré sous forme d'une pro-drogue, de faible biodisponibilité
- Schémas posologiques variables selon l'indication

- Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale
- Les adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale modérée ou pour les personnes âgées
- Le suivi de la fonction rénale
- Les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants des inhibiteurs de la P-gp et les adaptations posologiques avec certains anti-arythmiques
- Prudence en cas de reflux gastro-œsophagiens ou d'ulcères gastro-intestinaux
- De ne pas ouvrir les gélules
- En cas d'oubli et pour la prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV : la prise peut être rattrapée dans les 6 heures par rapport à l'heure habituelle de prise.

3. Le Rivaroxaban ou Xarelto® (31)(32)



Figure 8 : Xarelto® et ses différents dosages (33)

3.1. Mécanisme d'action (34)(12)

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et hautement sélectif du facteur Xa. Cette molécule agit sur le facteur qu'il soit libre ou au niveau du complexe prothrombinase.

Ceci permet la diminution de la génération de thrombine et donc empêche la formation d'un caillot.

Cette molécule n'induit pas d'interaction avec les plaquettes sanguines.

Elle possède aussi des activités sur les paramètres de l'inflammation et sur l'artériosclérose.

3.2. Indications

Xarelto® est prescrit pour trois indications :

La première est la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.
(35)

La seconde est la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque suivants :

- Insuffisance cardiaque congestive
- Hypertension artérielle
- Age $\geq$ 75 ans
- Diabète
- Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire

La dernière est le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

3.3. Données pharmacocinétiques (34)(13)

3.3.1. Absorption et distribution

Le rivaroxaban est rapidement absorbé, sa concentration maximale est obtenue en 2 à 4 heures.

La biodisponibilité orale varie selon le dosage : Xarelto® 10 mg a une forte biodisponibilité, de 80 à 100 %, et celle-ci ne varie pas avec la prise d'aliments. Or Xarelto® 15 ou 20 mg ont une importante biodisponibilité seulement s'ils sont administrés en même temps qu'un repas. En effet, l'absorption est proportionnellement linéaire jusqu'à la dose de 15 mg par jour et à jeun. Au delà de 15 mg, l'absorption est proportionnelle à la dose si elle est prise avec des aliments.

Enfin, l'absorption est limitée par la dissolution du rivaroxaban, la biodisponibilité et le taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

Facteurs modifiant l'absorption :

- Le rivaroxaban est un substrat de la P-gp au niveau intestinal, en limitant l'absorption, mais également au niveau rénal, en facilitant son excrétion. Les inhibiteurs ou des inducteurs de cette protéine peuvent donc modifier les concentrations du rivaroxaban.
- La molécule est également un substrat de la protéine BCRP (ou protéine de résistance au cancer du sein), qui permet également son excrétion rénale.
- Pour une dose de 15 mg et plus, l'absorption est diminuée si elle n'est pas administrée avec une prise alimentaire.

Le rivaroxaban se lie de façon importante et réversible aux protéines plasmatiques, notamment avec l'albumine sérique, de l'ordre de 92 à 95 %. Sa distribution tissulaire est modérée.

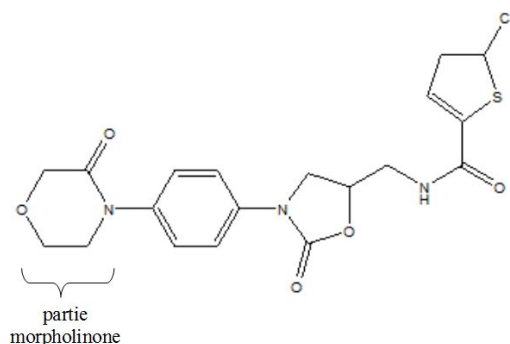
3.3.2. Elimination

Sur une dose administrée de rivaroxaban, 2/3 de cette dose vont subir une métabolisation hépatique. Parmi ces 2/3, une moitié sera éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale.

Le 1/3 restant, qui ne sera pas métabolisé, est éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

La biotransformation des 2/3 de la dose administrée fait intervenir les cytochromes enzymatiques P450 3A4 et 2J2, et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation se fait par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides.

La demi-vie du rivaroxaban est en moyenne de 7 à 11 heures.



Rivaroxaban

Figure 9 : Formule chimique simplifiée du rivaroxaban (36)

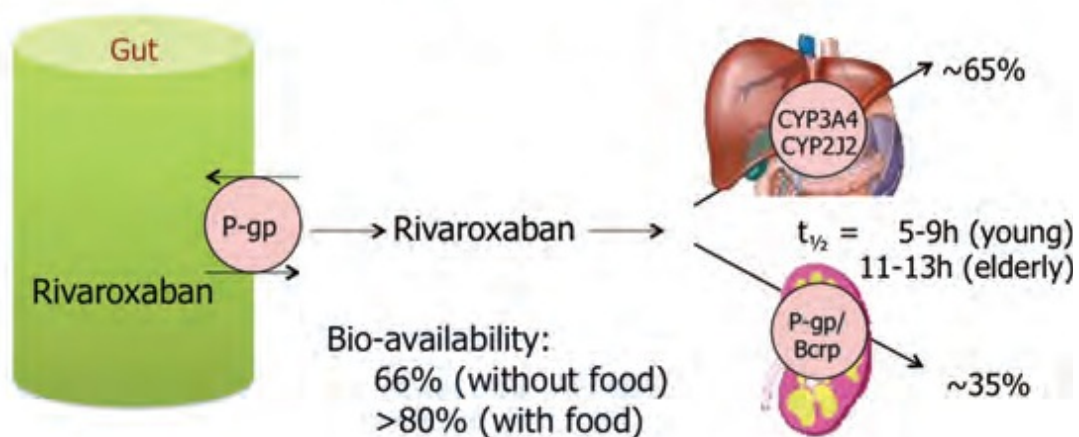


Figure 10 : Propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban (29)

3.4. Posologie

Tableau 5 : Posologie du Xarelto® selon les différentes indications

Indication	Posologie (dose recommandée)	Durée du traitement
Prévention des ETEV après une intervention chirurgicale programmée de la hanche	10 mg par jour en une prise, la dose initiale est à prendre 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale	5 semaines
Prévention des ETEV après une intervention chirurgicale programmée du genou		2 semaines
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV	20 mg en une prise par jour	Tant que le bénéfice en terme de prévention des AVC et des embolies systémiques le prévaut sur le risque de saignement
Traitement des TVP aiguës puis :	15 mg 2 fois par jour	3 semaines
Prévention des récurrences des TVP et EP après une TVP aiguë	20 mg une fois jour	Les jours suivants, de 3 mois si facteurs de risque transitoire à plus longtemps si facteur de risque permanent ou TVP idiopathique

3.5. Suivi biologique

Un patient sous Xarelto® ne nécessite pas de l'anticoagulation en routine.

Cependant, avant l'initiation du traitement, la fonction rénale et la fonction hépatique doivent être évaluées.

Puis la fonction rénale doit être appréciée au moins une fois par an, voire tous les 6 mois, et encore plus fréquemment en cas de clairance à la créatinine < 30 mL/min.

La fonction rénale est évaluée en calculant la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault conformément au RCP.

3.6. Interactions médicamenteuses

Le rivaroxaban fait l'objet de trois types d'interaction médicamenteuse.

- La première, commune à tous les anticoagulants, concerne les interactions pharmacodynamiques qui vont induire une augmentation du risque hémorragique
- La seconde touche les interactions avec les inhibiteurs des cytochromes enzymatiques CYP3A4 et de la P-gp, qui vont augmenter la fraction active du rivaroxaban et donc majorer le risque de saignements
- La dernière interaction médicamenteuse concerne les inducteurs enzymatiques du cytochrome CYP3A4, qui vont accélérer la métabolisation du rivaroxaban, diminuer sa concentration plasmatique et donc réduire son efficacité thérapeutique.

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses du rivaroxaban (16)(10)

Type d'interaction	Substances médicamenteuses	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Majoration du risque hémorragique	Anticoagulants tels que HNF, HBPM, fondaparinux, AVK, antiagrégants plaquettaires et autres NACO	Déconseillé (ou prudence), sauf relais NACO/AVK et en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel	
	Acide acétylsalicylique	Contre-indication à des doses AI ou antalgiques ou antipyrétiques si ATCD ulcères GD	
		Déconseillé à des doses antalgiques ou antipyrétiques sans ATCD GD ou à des doses antiagrégantes si ATCD ulcères GD	
		PE à des doses antiagrégantes sans ATCD ulcères GD	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux
	AINS	Déconseillé	Si association qui ne peut être évitée : surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux
	Glucocorticoïdes	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux

	ISRS ou ISRNA	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, adaptation posologique éventuelle de la posologie de du rivaroxaban pendant le traitement et à l'arrêt
<u>Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp</u>	Antifongiques azolés tel que le kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole	Déconseillé	
	Fluconazole	PE	
	Inhibiteur de la protéase du VIH tel que le ritonavir, indinavir, nelfinavir	Déconseillé	
	Antibiotiques macrolides tel que clarithromycine, érythromycine	PE	
	Dronadérone	Déconseillé	(par manque de données)
<u>Inducteurs puissants du CYP3A4</u>	Antibiotique : rifampicine	PE	
	Phytothérapie : millepertuis		
	Anticonvulsivants : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital		

Remarque : le rivaroxaban peut être associé à un antiagrégant plaquettaire (notamment le clopidogrel, Plavix®, à la dose de 75 mg/jour), mais une surveillance stricte des signes de saignement est demandée. En revanche, l'association avec deux antiagrégants plaquettaires doit être évitée. (37)

3.7. Contre-indications

Les contre-indications absolues du Xarelto® sont :

- Une hypersensibilité au rivaroxaban ou à l'un des excipients
- En cas de saignement évolutif cliniquement significatif
- En cas de lésion organique susceptible de saigner
- Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque de saignement cliniquement significatif
- En cas de troubles de l'hémostase
- En cas d'endocardite aiguë d'origine bactérienne (37)

3.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

3.8.1. Insuffisance rénale

Le Xarelto® est en partie éliminé par voie rénale, de l'ordre de 35%.

Ainsi, en cas d'atteinte de la fonction rénale, les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées. Il faut alors prêter attention au degré de l'insuffisance et de l'indication pour laquelle Xarelto® est prescrit, et si nécessaire, adapter la posologie.

Tableau 7 : Précautions d'emploi du Xarelto® en fonction de l'insuffisance rénale

Indications	Niveau de l'insuffisance rénale			
	Légère (ClCr de 50 à 80 ml/min)	Modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min)	Sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min)	Terminale (ClCr < 15 ml/min)
Prévention de l'ETEV après une chirurgie orthopédique majeure	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique mais à utiliser avec prudence	Non recommandé
Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV		Réduction posologique : 15 mg en une seule prise par jour		
Traitement des TVP puis :		15 mg en 2 prises par jour pendant 3 semaines		
Prévention des récurrences sous forme de TVP et EP		Réduction posologique : 15 mg en une seule prise par jour		

Remarque : l'insuffisance rénale sévère ne constitue pas une contre-indication mais demande un suivi strict des patients pour dépister d'éventuelles complications hémorragiques. (37)

3.8.2. Personnes âgées

Si la fonction rénale est normale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

3.8.3. Insuffisance hépatique

Etant donnée l'importante métabolisation hépatique du rivaroxaban, une insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la molécule, ce qui peut donc majorer le risque hémorragique.

Chez des patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child et Pugh : voir en annexe) et qui n'est pas associée à une coagulopathie, Xarelto® :

- Peut être utilisé mais avec prudence en prévention de l'ETEV après une chirurgie orthopédique majeure
- N'est pas recommandé en prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV et dans le traitement et la prévention des TVP.

Pour les autres affections hépatiques ou une insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

3.8.4. Poids

Un poids trop faible ou trop important a peu d'influence sur les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

3.8.5. Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp

Ces interactions étaient détaillées dans la partie « interactions médicamenteuses ».

3.8.6. Patients présentant un facteur de risque hémorragique

Les sous-groupes de patients concernés sont ceux qui présentent :

- Une maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive ou des antécédents
- Un syndrome hémorragique congénital ou acquis
- Une hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Une rétinopathie vasculaire
- Une hémorragie intracrânienne ou intracérébrale récente
- Une anomalie vasculaire intrarachidienne ou intracérébrale
- Une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente

Ces facteurs ne faisant pas l'objet de contre-indications, ils font toutefois l'objet d'une surveillance stricte des signes de saignement ou de complications hémorragiques.

Par exemple, cette surveillance peut se faire par la mise en place d'examens cliniques réguliers ou de dosages réguliers de l'hémoglobine (qui peut mettre en évidence une anémie).

3.8.7. Patients présentant une intolérance au lactose

Parmi les excipients du Xarelto®, il y a du lactose. Pour les patients qui sont donc atteints d'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, Xarelto® est déconseillé.

3.9. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- Tous types d'évènements hémorragiques, comme des saignements des muqueuses (épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire...) et des anémies, y compris une hémorragie post opératoire (avec une anémie post opératoire et une hémorragie au niveau de la plaie)
- Concernant le tractus gastro-intestinal : nausées, constipation, diarrhée, douleur abdominale et gastro-intestinale, dyspepsie, sécheresse buccale et vomissements
- Une atteinte hépatique, avec une élévation des γ -GT et des transaminases (ASAT, ALAT), nécessitant parfois un suivi biologique (et parfois une élévation de la lipase, de l'amylase, de la bilirubine sanguine, de la LDH et de la phosphatase alcaline)
- Une tachycardie
- Une hypotension
- Des syncopes, des vertiges et des céphalées ; chez les personnes présentant cet effet indésirable, une prudence particulière doit être faite sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Une douleur des extrémités
- Une réaction allergique accompagnée d'un prurit, d'une éruption cutanée ou d'un urticaire
- Quelques cas d'«inefficacité » (16)

3.10. Grossesse / allaitement

Etant donné les faibles données existantes, une toxicité potentielle sur la reproduction (toxicité embryo-fœtale, malformations, modifications placentaires) qui a été démontrée lors

d'études chez l'animal, le risque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto® est contre-indiqué pendant la grossesse.

Une femme en âge de procréer et qui utilise ce traitement doit avoir une contraception efficace.

Xarelto® est également contre-indiqué pendant l'allaitement. En effet, les études chez l'animal ont mis en évidence que le rivaroxaban passerait dans le lait maternel.

3.11. Considérations pratiques

3.11.1. Mode d'administration de Xarelto®

Xarelto® 10 mg peut se prendre pendant ou en dehors d'un repas.

Pour les dosages 15 et 20 mg, Xarelto® doit se prendre au cours d'un repas.

Selon l'indication, les prises devront être prises tous les jours à la même heure, de préférence le matin.

Il est possible de retirer les comprimés de la plaquette thermoformée et de les disposer dans un pilulier hebdomadaire.

Si un patient ne peut pas avaler les comprimés, ces derniers peuvent être broyés et mélangés à un yaourt ou une compote par exemple. (37)

3.11.2. En cas d'oubli (37)

Si Xarelto® est prescrit pour la prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, pour la prévention des AVC et ES en cas de FANV ou pour la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié dans la journée et poursuivre son traitement normalement le lendemain à l'heure habituelle. Pour ces trois indications, il ne faut jamais prendre une double dose pour rattraper la dose oubliée.

Dans le cadre du traitement d'une TVP aiguë, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié, de façon à assurer une dose de 30 mg dans la journée. C'est le seul cas où le patient peut prendre deux comprimés, de 15 mg, en même temps. Le lendemain, le patient poursuivra avec ses deux prises de 15 mg avec 12 heures d'intervalle.

3.11.3. Surdosage / antidote

En cas de surdosage, Xarelto® n'a pas d'antidote spécifique.

Dans ce cas, il faut interrompre le traitement ou retarder l'administration suivante. On peut utiliser le charbon actif pour limiter l'absorption du rivaroxaban.

En cas de complications hémorragiques, un traitement symptomatique peut être mis en place, comme une compression mécanique, une intervention chirurgicale, un remplissage vasculaire et une correction hémodynamique, une transfusion sanguine ou de produits sanguins.

Si ces mesures ne suffisent pas, on peut envisager l'administration du facteur VIIa recombinant, d'un concentré de complexe prothrombinique ou un concentré de complexe prothrombinique activé.

Etant donné la forte liaison protéique du rivaroxaban, une dialyse n'est pas réalisable.

3.11.4. En cas d'interventions chirurgicales programmées

Xarelto® doit être arrêté temporairement :

- En cas d'intervention avec un risque de saignement élevé : au moins 48 heures avant l'intervention
- En cas d'intervention avec un risque de saignement standard : au moins 24 heures avant sauf pour les patients avec une clairance à la créatinine de 15 à 29 mL/min (insuffisance rénale sévère), il faut l'interrompre 36 heures avant l'intervention.

Pour la reprise du traitement :

- S'il s'agit d'une intervention où l'hémostase est maintenue, Xarelto® peut être repris 6 à 8 heures après l'intervention
- S'il s'agit d'une intervention où le risque de saignement est bien présent, le Xarelto® peut être repris 48 à 72 heures après l'intervention. Chez les patients à haut risque de thrombose, la prévention anti-thrombotique peut alors être assurée temporairement par l'utilisation d'héparine.

Ceci repose sur l'évaluation clinique soigneuse du médecin.

3.12. Ce qu'il faut retenir sur le Xarelto®

- A obtenu l'extension d'AMM pour l'indication : traitement initial des TVP et prévention de leurs récides sous forme de TVP ou d'EP en alternative aux AVK / héparines
- A prendre au cours d'un repas pour les dosages 15 et 20 mg
- Evaluation initiale de la fonction rénale et hépatique
- Les interactions avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP P450 et de la P-gp
- Contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement

4. L'apixaban ou Eliquis® (38)(39)



Figure 11 : Eliquis® et ses différents dosages (40)

4.1. Mécanisme d'action

L'apixaban est un inhibiteur direct et hautement sélectif du facteur Xa. Comme le rivaroxaban, cette molécule agit sur le facteur libre ou au niveau du complexe prothrombinase.

Ainsi l'apixaban inhibe la formation de thrombine et ainsi le développement d'un thrombus.

4.2. Indications

Eliquis® est prescrit pour deux indications.

La première est la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La seconde est la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire
- Age $\geq$ 75 ans
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II).

4.3. Données pharmacocinétiques (13)

4.3.1. Absorption et distribution

L'apixaban est rapidement absorbé après administration par voie orale, et la concentration maximale est obtenue 3 à 4 heures après la prise.

La biodisponibilité de la molécule est supérieure à 50% pour des doses allant jusqu'à 10 mg.

Facteurs modifiant l'absorption :

- L'apixaban est un substrat de la P-gp au niveau intestinal et, comme le rivaroxaban, également au niveau rénal. Respectivement, les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ce transporteur augmentent ou diminuent les concentrations de la molécule
- L'apixaban est aussi un substrat de la protéine BCRP
- Les aliments n'ont pas d'effet sur l'absorption de l'apixaban.

L'apixaban a une forte fixation aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 87%. Sa distribution tissulaire est modérée.

4.3.2. Elimination

Une partie mineure, environ 25% de la dose administrée, est métabolisée. Cette métabolisation se fait principalement par le cytochrome CYP3A4/5, d'autres cytochromes

interviennent également mais de façon minime. Cette biotransformation consiste en une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle. Parmi cette fraction métabolisée, la majorité est retrouvée dans les selles, le reste est éliminé par voie rénale. L'excrétion de l'apixaban est d'environ 25% par voie rénale (par rapport à la clairance totale de la molécule) et d'environ 75% par voie hépatobiliaire et intestinale.

La demi-vie de l'apixaban est 8 à 15 heures. (41)

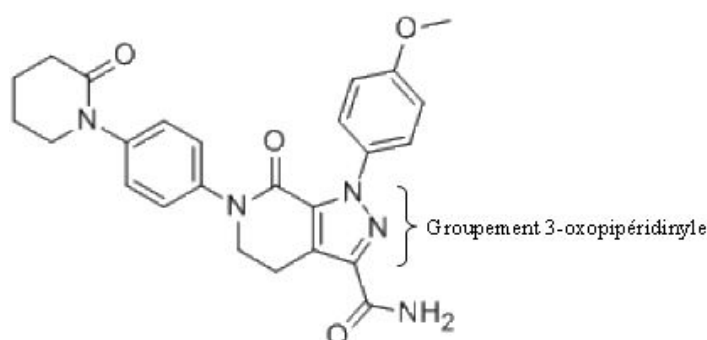


Figure 12 : Formule chimique de l'apixaban (42)

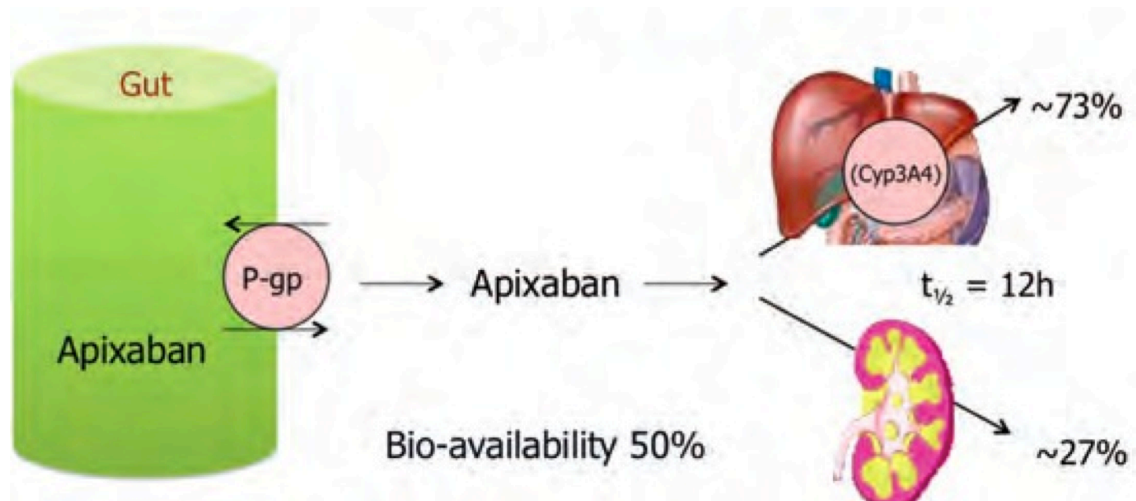


Figure 13 : Propriétés pharmacocinétiques de l'apixaban (29)

4.4. Posologie

Tableau 8 : Posologie de Eliquis® selon les différentes indications

Indications	Posologie (doses recommandées)	Durée du traitement
Prévention des ETEV après une intervention chirurgicale programmée de la hanche	5 mg en deux prises de 2,5 mg par jour, le traitement est à débiter 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale (déterminé par le médecin)	32 à 38 jours
Prévention des ETEV après une intervention chirurgicale programmée du genou		10 à 14 jours
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV	10 mg par jour en deux prises de 5 mg par jour	A long terme

4.5. Suivi biologique

Un patient sous Eliquis® ne nécessite pas de suivi biologique.

Cependant, avant l'initiation du traitement, la fonction rénale et la fonction hépatique doivent être évaluées.

La fonction rénale doit ensuite être appréciée au moins une fois par an, voire tous les 6 mois, et encore plus fréquemment en cas de clairance à la créatinine < 30 mL/min.

La fonction rénale est évaluée en calculant la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault conformément au RCP.

4.6. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses qui concernent l'apixaban sont assez semblables à celles du rivaroxaban :

- Le premier type d'interaction, comme pour les autres anticoagulants, est l'interaction pharmacodynamique où il y a majoration du risque hémorragique
- Le second type d'interaction concerne les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 et de la P-gp. Ces derniers peuvent multiplier par deux l'exposition à l'apixaban.

- Le dernier type d'interaction est celui avec des inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp, qui peuvent entraîner une diminution de 50% de l'exposition à l'apixaban.

Tableau 9 : Interactions médicamenteuses de l'apixaban (16)(10)

Type d'interactions	Substances médicamenteuses	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Majoration du risque hémorragique	Anticoagulants tels que HNF, HBPM, fondaparinux, AVK, antiagrégants plaquettaires et autres NACO	Déconseillé (ou prudence), sauf relais NACO/AVK et en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel	
	Acide acétylsalicylique	Contre-indication à des doses AI ou antalgiques ou antipyrétiques si ATCD ulcères GD	
		Déconseillé à des doses antalgiques ou antipyrétiques sans ATCD GD ou à des doses antiagrégantes si ATCD ulcères GD	
		PE à des doses antiagrégantes sans ATCD ulcères GD	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux
	AINS	Déconseillé	Si association qui ne peut être évitée : surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux
	Glucocorticoïdes	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux

	ISRS ou ISRNA	PE	Surveillance étroite des signes de saignement, adaptation posologique éventuelle de la posologie de l'apixaban pendant le traitement et à l'arrêt
<u>Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp</u>	Antifongiques azolés tel que kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posiconazole	Déconseillé	
	Inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir)		
<u>Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp</u>	Antibiotique : rifampicine	Précaution d'emploi	
	Phytothérapie : millepertuis		
	Anticonvulsivants : phénythoïne, carbamazépine, phénobarbital		

Remarque : des études ont montré que l'apixaban n'a pas d'effet inhibiteur sur les cytochromes ni sur la P-gp, n'entraînant pas d'interaction avec des molécules qui sont substrats de ces enzymes.

4.7. Contre-indications

Les contre-indications absolues de Eliquis® sont :

- Une hypersensibilité à l'apixaban ou à l'un des excipients
- En cas de saignement évolutif cliniquement significatif
- Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement évolutif
- S'il existe un risque d'hémorragie majeure :
 - un ulcère gastro-intestinal actif ou récent
 - une affection maligne à risque hémorragique élevé
 - une lésion cérébrale ou rachidienne récente
 - une hémorragie intracrânienne récente
 - des varices œsophagiennes connues ou suspectées
 - des malformations artérioveineuses
 - un anévrisme vasculaire
 - des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures
 - une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente
- En cas de troubles de l'hémostase
- Un autre traitement anticoagulant utilisé simultanément avec l'apixaban constitue une interaction contre-indiquée. Ceci était détaillé dans la partie « interactions médicamenteuses ».

4.8. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.8.1. Insuffisance rénale

Tout comme le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban est éliminé en partie par voie rénale, de l'ordre de 27 %. L'exposition à l'apixaban est augmentée en fonction de l'atteinte de la fonction rénale, ayant pour conséquence le risque accru de l'apparition de saignement.

Les mesures à prendre vont dépendre du degré de l'insuffisance rénale (selon la formule de la clairance à la créatinine) et de l'indication pour laquelle Eliquis® est prescrit :

Tableau 10 : Précautions d'emploi de Eliquis® en fonction de l'insuffisance rénale

Indications	Degré de l'insuffisance rénale			
	Légère (ClCr de 50 à 80 ml/min)	Modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min)	Sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min)	Terminale (ClCr < 15 ml/min)
Prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure	Aucune adaptation posologique		Précaution d'emploi	Non recommandé
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV	Aucune adaptation posologique sauf si la créatinine sérique est $\geq 1,5$ mg/dl associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg => Réduction posologique : 5 mg en deux prises de 2,5 mg par jour		Réduction posologique : 5 mg en deux prises de 2,5 mg par jour	

4.8.2. Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les personnes âgées (sauf si âge ≥ 80 ans associé à une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl à un ou un poids corporel ≤ 60 kg) . Il faut toutefois être prudent quant aux signes de saignement, surtout s'il y a une prescription simultanée avec de l'aspirine.

4.8.3. Insuffisance hépatique

Selon le niveau de l'insuffisance hépatique, Eliquis® :

- N'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C)
- Doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child Pugh A ou B), mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Doit aussi être utilisé avec précaution si le taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine est élevé.

4.8.4. Poids corporel

Quelle que soit l'indication, un poids extrême, trop faible ou trop important, ne requiert pas d'adaptation posologique (sauf si poids corporel ≤ 60 kg associé à un âge ≥ 80 ans ou à une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl).

4.8.5. Sexe

Bien qu'il existe une exposition supérieure à l'apixaban chez les femmes que chez les hommes, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

4.8.6. Réduction posologique recommandée dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV

Une réduction posologique est recommandée lorsqu'un patient présente au moins deux des critères suivants :

- Un âge ≥ 80 ans
- Le taux de créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl
- Un poids corporel ≤ 60 kg

La posologie recommandée est alors de 5 mg **en deux prises** de 2,5 mg par jour.

4.8.7. Intolérance au lactose

Les excipients de Eliquis® contiennent du lactose, il ne faut donc pas l'utiliser en cas d'une intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.9. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés sont :

- Des saignements, notamment : gastro-intestinaux, de l'œil, vaginaux, urétraux, des épistaxis, une hématurie ; une anémie et des hématomes
- Concernant le tractus gastro-intestinal : des nausées
- Des contusions.

Peu de cas d'hypersensibilité ont été rapportés.

4.10. Grossesse / allaitement

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré de toxicité lors de la grossesse. Cependant, par manque de données chez l'homme, Eliquis® n'est pas recommandé lors de la grossesse.

Une femme suivant ce traitement doit avoir une contraception adéquate.

Les données chez l'animal ont montré que l'apixaban passe dans le lait maternel lors de l'allaitement. L'allaitement d'un nouveau-né pour une femme sous apixaban est donc déconseillé.

4.11. Considérations pratiques

4.11.1. Mode d'administration d'Eliquis®

Le traitement peut être pris pendant ou en dehors d'un repas.

Les prises doivent être prises tous les jours à la même heure, avec un intervalle de 12 heures entre les 2 prises dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV.

4.11.2. En cas d'oubli

Quelle que soit l'indication pour laquelle Eliquis® est prescrit, le comprimé oublié doit être pris immédiatement dans la journée par le patient. Puis celui-ci continue le lendemain à deux comprimés par jour comme habituellement, sans jamais doubler les doses.

4.11.3. Surdosage / antidote

Il n'existe pas d'antidote pour Eliquis® en cas de surdosage.

Selon les complications hémorragiques, on peut retarder la dose suivante, administrer du charbon activé ou arrêter le traitement.

Un traitement symptomatique peut être mis en place comme une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé. Si ces mesures ne suffisent pas, on peut administrer le facteur VIIa recombinant (mais les données sont limitées).

4.11.4. En cas d'interventions chirurgicales programmées

Eliquis® doit être arrêté temporairement :

- En cas d'intervention avec un risque élevé de saignement : au moins 48 heures avant l'intervention
- En cas d'intervention avec un risque de saignement standard : au moins 24 heures avant sauf pour les patients avec une clairance à la créatinine de 15 à 29 mL/min (insuffisance rénale sévère), il faut interrompre Eliquis® 36 heures avant l'intervention.

Pour la reprise du traitement :

- S'il s'agit d'une intervention où l'hémostase est maintenue, Eliquis® peut être repris 6 à 8 heures après l'intervention.
- S'il s'agit d'une intervention où le risque de saignement est bien présent, Eliquis® peut être repris 48 à 72 heures après l'intervention. Chez les patients à haut risque de thrombose, la prévention anti-thrombotique peut alors être assurée temporairement par l'utilisation d'héparine.

4.12. Ce qu'il faut retenir sur Eliquis®

- C'est le plus récent des NACO commercialisé actuellement (peu de recul)
- Trois paramètres doivent attirer l'attention : la fonction rénale, l'âge et le poids
- Les interactions avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP P450 et de la P-gp

Au regard de la première partie, il apparaît que le maniement de ces nouvelles molécules, appelées à être de plus en plus prescrites, n'est pas si simple et non dénué de risques. Il est demandé aux pharmaciens de s'informer et de se former quant à la dispensation de ces molécules.

C'est dans l'optique de recenser ces besoins qu'un questionnaire a été élaboré et diffusé via l'Ordre des Pharmaciens.

Partie III :

Evaluation des connaissances des pharmaciens sur la délivrance des NACO

1. Méthodologie et présentation

Le questionnaire, dans le cadre de cette thèse, a été réalisé sur le thème de ces trois nouvelles molécules (le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban), seuls NACO délivrés en officine en 2013.

Des questions associées, qui portent sur les AVK et les entretiens pharmaceutiques récemment mis en place, étaient également présentes dans ce questionnaire mais ne seront pas traitées dans cette thèse, ces questions faisant l'objet d'un autre sujet.

Le questionnaire a pour objet d'apprécier les connaissances des pharmaciens sur ces nouveaux anticoagulants. En effet, un parfait savoir est très important pour garantir leur bon usage, notamment sur les facteurs des risques hémorragiques.

Différentes questions ont été élaborées pour recouvrir les différents aspects de la délivrance de ces molécules à l'officine (avec la collaboration de Mr Julien PERRIN, professeur d'hématologie biologique).

L'analyse complète des réponses obtenues permettra de réaliser un livret pour tenter d'obtenir un comportement optimal au comptoir lorsque des patients se présenteront avec une ordonnance avec un NACO.

Le questionnaire a été envoyé par mail aux 763 pharmacies de Lorraine. Il était adressé aux pharmaciens d'officine titulaires, adjoints et remplaçants, et également aux étudiants de dernière année des études de pharmacie.

Il est resté ouvert en ligne pendant un peu plus de 2 mois via l'application Google drive, qui nous a permis d'analyser les résultats obtenus. Nous avons reçu 109 réponses.

Voici un récapitulatif de la cadence des réponses reçues :

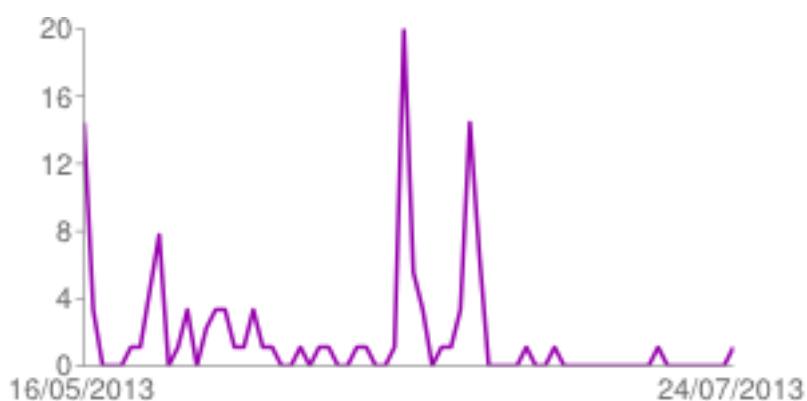


Figure 14 : Cadence des réponses obtenues au questionnaire

Les différents pics de réponses correspondent au démarrage du questionnaire et aux relances de l'Ordre des Pharmaciens qui nous a été d'une aide précieuse.

Se trouvent en annexe, les réponses directes à toutes les questions (y compris celles portant sur les entretiens pharmaceutiques) et cette version sera envoyée aux pharmacies de Lorraine.

NB : Tout le personnel pharmacien d'une même officine pouvait répondre individuellement.

Les premières questions posées concernent les données statistiques sur les professionnels interrogés.

2. Données statistiques

2.1. Statut des personnes ayant répondu au questionnaire

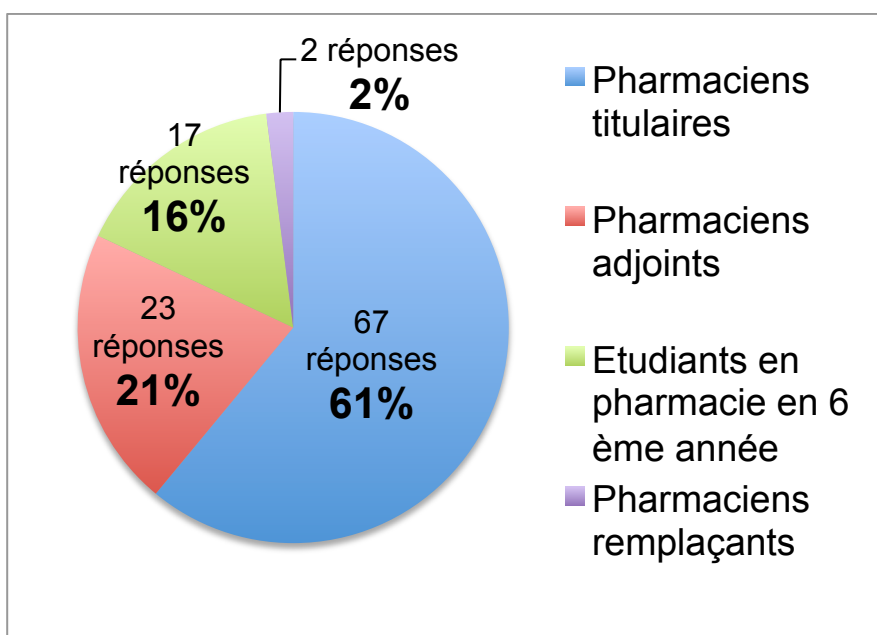


Figure 15 : Statut des personnes ayant répondu au questionnaire

2.2. Situation démographique des pharmacies

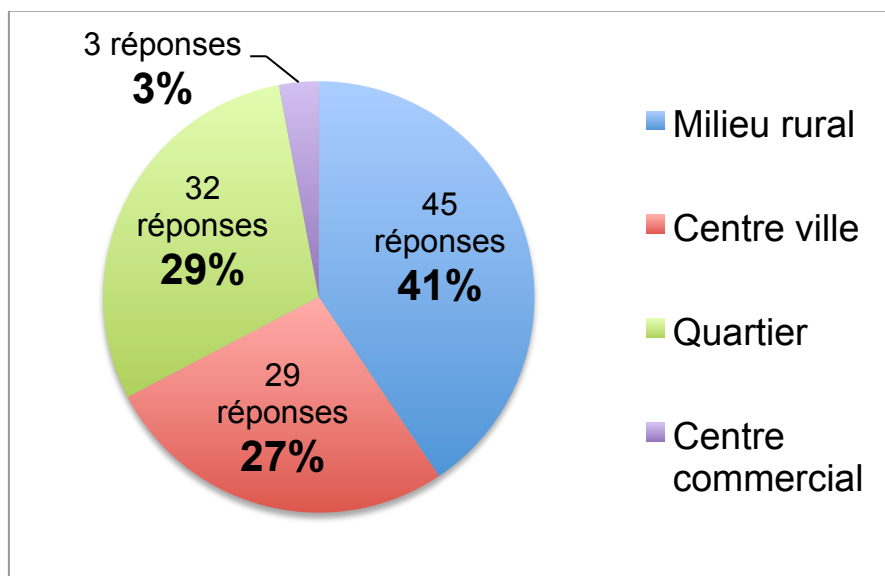


Figure 16 : Situation démographique des pharmacies

2.3. Nombre moyen de personnes dans l'équipe officinale, titulaire(s) compris (hors personnel d'entretien)

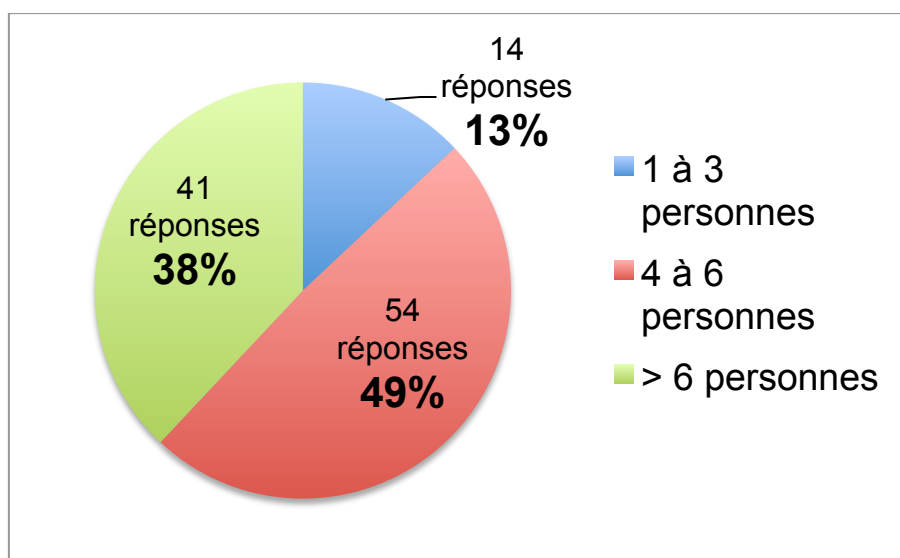


Figure 17 : Nombre moyen de personnes dans l'équipe officinale

2.4. Nombre moyen de pharmaciens dans l'équipe officinale, titulaires compris

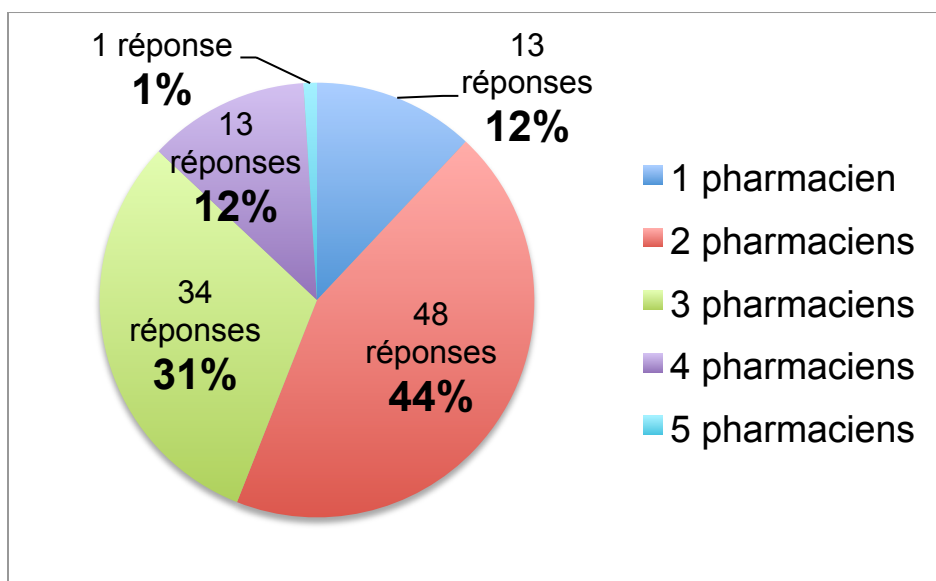


Figure 18 : Nombre moyen de pharmaciens par officine

2.5. Année d'obtention du diplôme de pharmacien

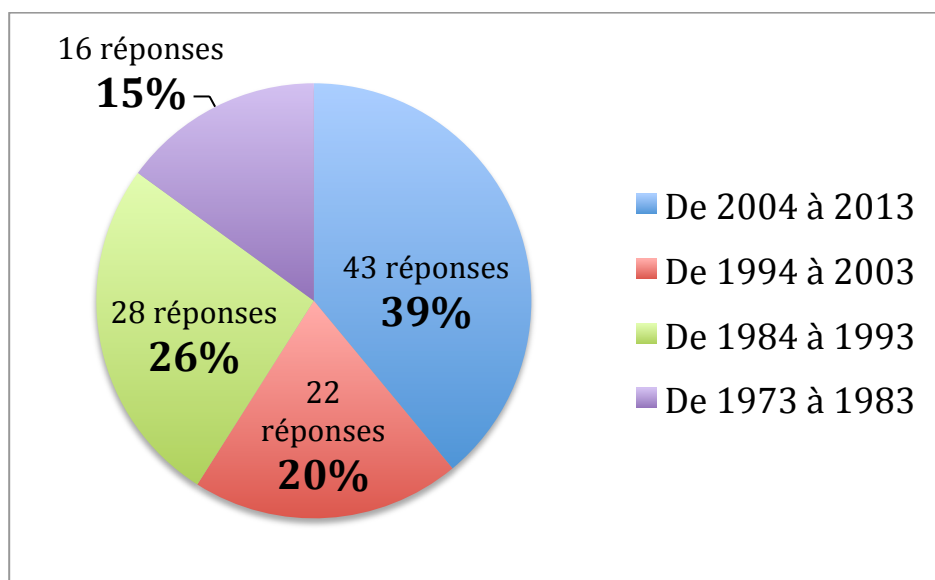


Figure 19 : Année d'obtention du diplôme de pharmacien

2.6. Nombre de patients sous NACO

Le nombre moyen de patients sous NACO par pharmacie, à la date du sondage (de mai à juillet 2013), selon les situations géographiques, est :

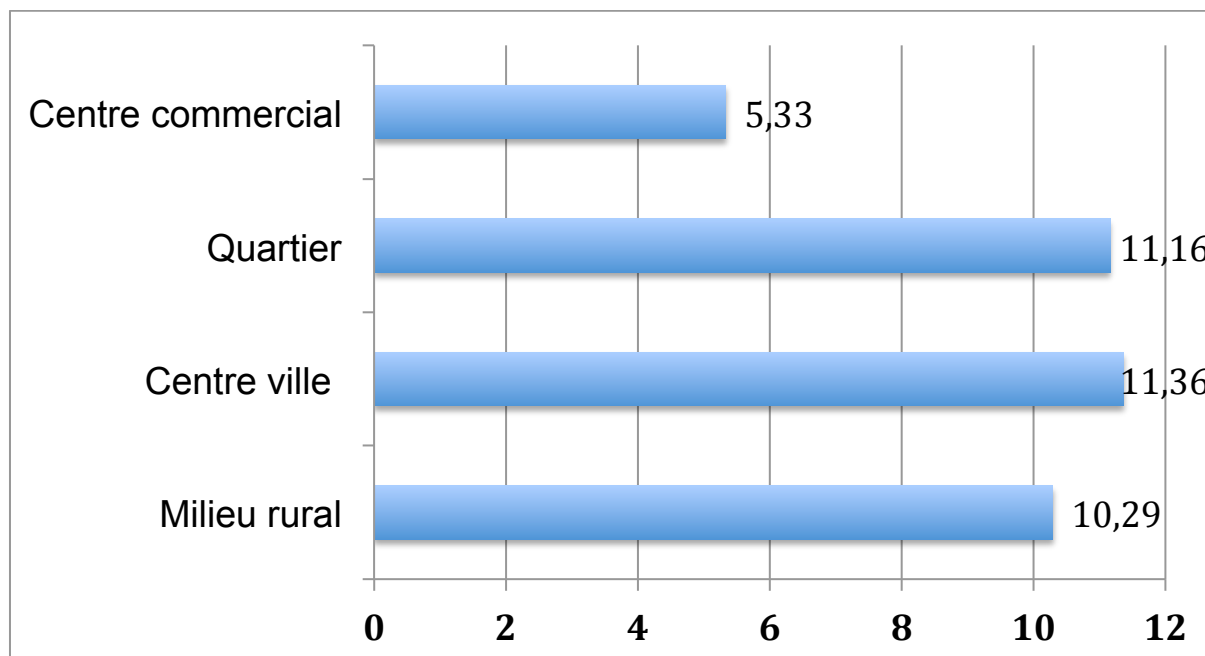


Figure 20 : Nombre moyen des patients sous NACO selon la situation démographique des pharmacies

NB : pour le centre ville, un résultat a été exclu : 150 patients, car ce résultat semble démesuré.

Quel que soit le milieu démographique des pharmacies, elles rencontrent toutes des ordonnances avec des NACO.

Pour la suite du questionnaire, les questions sont tournées vers la délivrance des NACO en officine, regroupées par thème, et vont permettre de dresser un état des lieux proprement dit des connaissances des pharmaciens.

- Pour les questions à choix multiples, les pharmaciens pouvaient cocher les affirmations qui leurs paraissaient justes
- Pour les questions VRAI/FAUX, ils devaient cocher la réponse qui leur semblait correcte.

Les bonnes réponses sont ensuite exposées.

Puis les résultats, pour chaque affirmation ou question, sont exprimés en pourcentage par rapport aux 109 réponses obtenues et sont commentées.

3. Indications

Concernant les AVK et les NACO :

Tableau 11 : Question « indications des NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Ils ont tous une indication dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires	Bonne affirmation	62 réponses sur 109 soit 57%
Ils ont tous une indication dans la prévention des événements thrombo-emboliques post-chirurgie programmée de hanche et/ou genou	Mauvaise affirmation	35 réponses sur 109 soit 32%
Seuls les AVK ont l'indication dans la prévention des récives des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire	Mauvaise affirmation	46 réponses sur 109 soit 43%
Le rivaroxaban peut être utilisé à la phase aiguë d'une TVP	Bonne affirmation	40 réponses sur 109 soit 37%

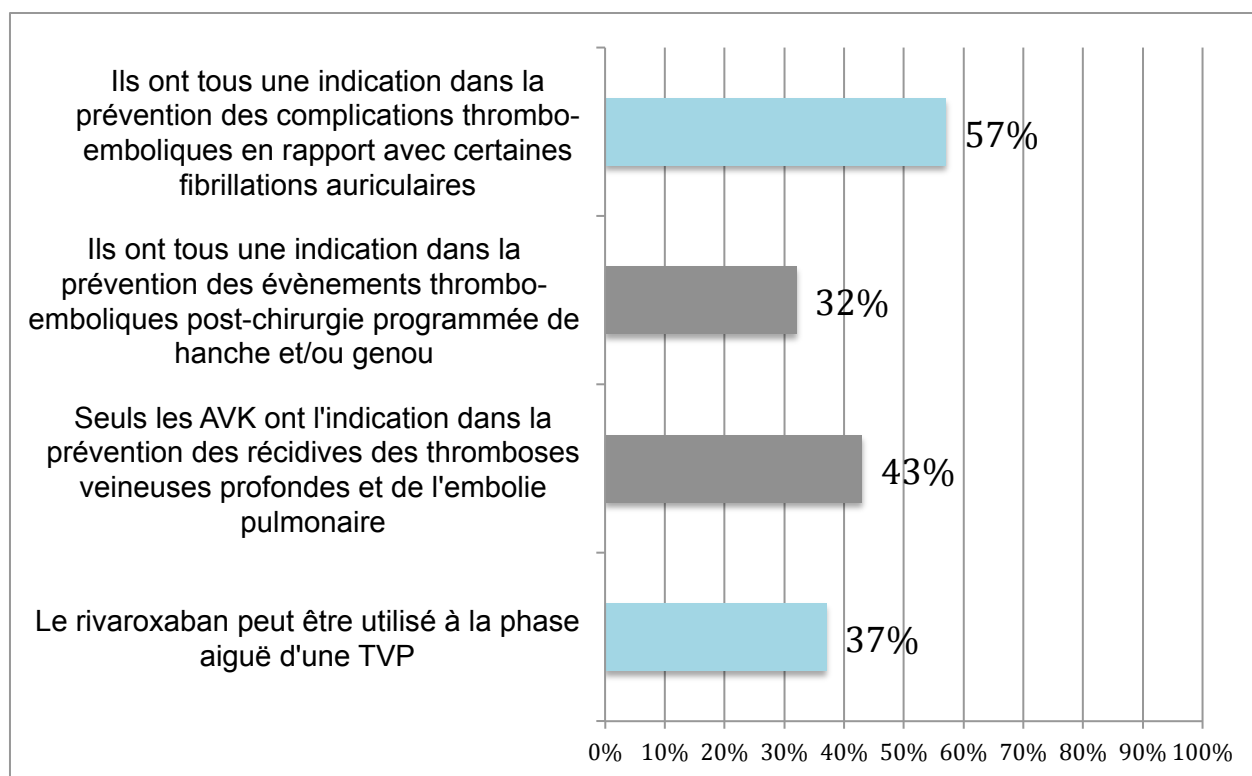


Figure 21 : Réponses obtenues à la question « indications des NACO »

On constate que les indications sont encore mal maîtrisées par les pharmaciens, ce qui est compréhensible étant données les récentes extensions d'AMM des NACO.

Commentaire : (30)(10)

Les trois NACO existent en différents dosages, et ces différents dosages sont prescrits pour différentes indications.

La première indication pour laquelle a été commercialisé chacun des NACO (Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM obtenu en 2008 pour Pradaxa® et Xarelto® et en 2011 pour Eliquis®) est la prévention des TVP et des embolies pulmonaires, chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Pour cette indication, on utilise les NACO à « leurs faibles dosages ».

NB : Les AVK n'ont pas cette indication.

Depuis juin 2012, pour Pradaxa® et Xarelto®, et depuis 2013 pour Eliquis®, ces molécules ont obtenu des extensions d'AMM. Elles sont utilisées, à des dosages plus importants, pour une nouvelle indication : en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

Enfin, depuis septembre 2012, Xarelto® a obtenu une extension d'AMM supplémentaire pour l'indication : traitement des TVP aiguës et prévention de leurs récives sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire, en alternative au duo classique héparines/AVK. Ces duos ne sont donc plus les seuls anticoagulants à avoir cette indication.

Il est important de maîtriser parfaitement les indications et les dosages des NACO pour éviter tout mésusage.

Voici un tableau récapitulatif : (43)

Tableau 12 : Posologie des 3 NACO en fonction de l'indication

Indications	Pradaxa®			Xarelto®			Eliquis®	
Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique	Si RP : 2 cp en une prise	2 cp en une prise		1 prise / j			2 prises / j	
Prévention de l'AVC et l'ES en cas de FANV		Si RP : 2 prises / j	2 prises / j		Si RP : 1 prise/j	1 prise / j	Si RP : 2 prises / j	2 prises / j
Traitement de la TVP	Pas d'indication dans l'AMM				2 prises / j pendant 3 semaines puis :		Pas d'indication dans l'AMM	
Et prévention des récives sous de TVP et d'EP					Si RP : 1 prise / j	1 prise / j		

NB : Eliquis® n'est disponible que depuis septembre 2012 en pharmacie d'officine.

Avec RP : réduction posologique, ETEV : évènements thrombo-emboliques veineux, AVC : accident vasculaire cérébral, ES : embolie systémique, FANV : fibrillation atriale non valvulaire, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire

4. Schéma posologique, surveillance et relais

4.1. Schéma posologique

Pour les NACO, le schéma posologique dépend de :

Tableau 13 : Question « schéma posologique des NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
De l'indication	Bonne affirmation	79 réponses sur 109 soit 73%
Est toujours le même	Mauvaise affirmation	15 réponses sur 109 soit 14%
De l'âge	Bonne affirmation	41 réponses sur 109 soit 38%
Du sexe	Mauvaise affirmation	5 réponses sur 109 soit 5%
De la fonction rénale	Bonne affirmation	68 réponses sur 109 soit 63%

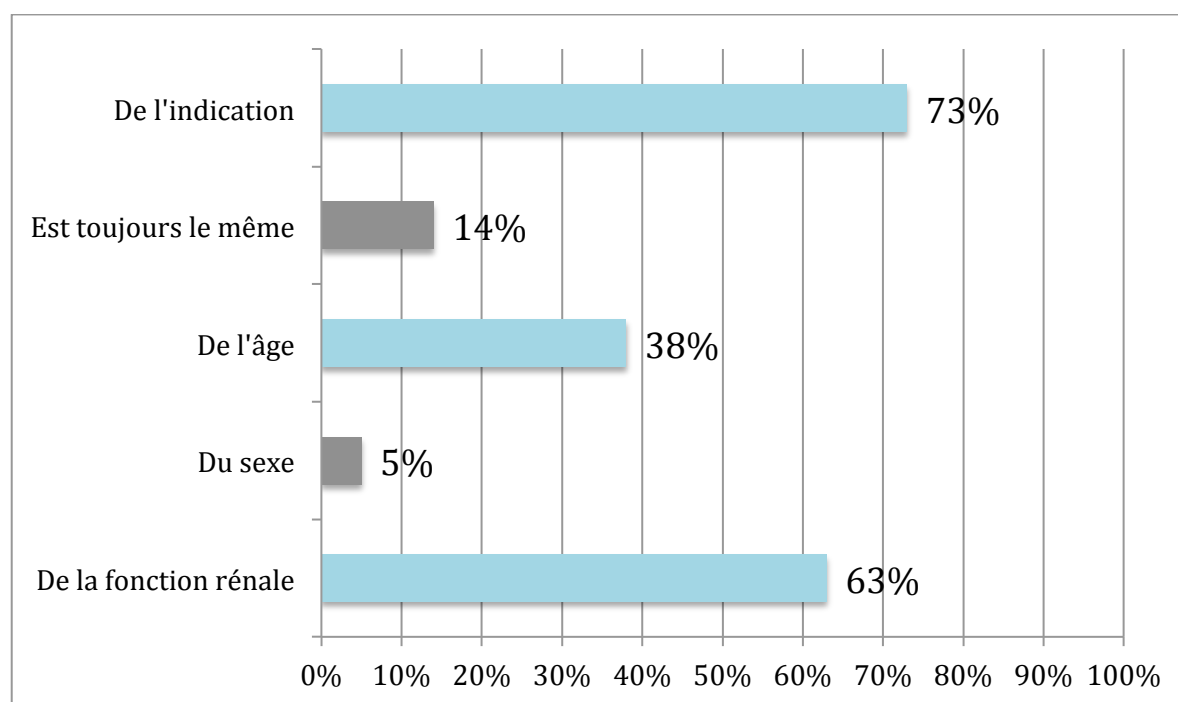


Figure 22 : Réponses obtenues à la question « schéma posologique des NACO »

L'âge est un facteur très important à prendre en compte. Or, seulement 38% ont coché cette réponse.

Commentaire :

Comme vu précédemment, le schéma posologique dépend de l'indication pour laquelle le NACO est prescrit. Il varie même au sein d'une même indication, c'est le cas du Xarelto® dans l'indication du traitement initial d'une TVP (15 mg en 2 prises par jour) et de la prévention des récurrences sous de TVP et d'EP (15 mg en une prise par jour).

Pour éviter tout mésusage en délivrant un dosage qui n'est pas le bon (selon le NACO), on peut demander au patient s'il a bénéficié une chirurgie orthopédique, s'il a un trouble du rythme cardiaque ou s'il a eu une thrombose.

De plus, des personnes dites à risque hémorragique doivent être détectées, afin de sensibiliser la personne sur les signes de saignement, voire vérifier qu'une adaptation posologique a été appliquée. Ces adaptations posologiques diffèrent d'un NACO à l'autre.

Les groupes de personnes dites à risque hémorragique sont :

- Patient âgé : un patient de plus de 75 ans doit attirer l'attention (la clairance à la créatinine diminue avec l'âge)
- Avec une insuffisance rénale
- Avec un faible poids corporel (< 50 kg)
- Les pathologies et interventions associées à un risque hémorragique particulier
- En cas d'interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter la concentration d'un NACO

Ainsi, le schéma posologique est très différent selon les NACO, il faut le respecter (posologies et durées de traitement) pour minimiser le risque de saignement.

Le sexe est un facteur peu influant sur les concentrations des NACO, il n'a donc pas de retombée sur le schéma posologique.

Voici un tableau récapitulatif des adaptations posologique en fonction de l'âge du patient :

Tableau 14 : Adaptations posologiques du NACO en fonction de l'âge du patient

NACO	Pradaxa®		Xarelto®			Eliquis®	
Indications	CO	FA	CO	FA	TVP	CO	FA
Age au delà duquel il faut une RP	≥ 75 ans (150 mg soit 2 cp de 75 mg en une prise)	≥ 80 ans ou ou ≥ à 75 ans avec un risque hémorragique (220 mg/j soit 110 mg 2 x/j)	Aucune réduction posologique n'est recommandée (mais PE) si la fonction rénale est normale			≥ 80 ans associé à une insuffisance rénale légère à modérée ou un poids ≤ 60 kg (5 mg/j soit 2,5 mg 2x/j)	

Avec RP : réduction posologique, CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, FA : prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV, TVP : traitement initial de la thrombose veineuse et prévention de leurs récives sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire, PE : précaution d'emploi

A noter que les poids extrêmes, c'est-à-dire moins de 50 kg ou plus de 120 kg, induisent des variations de l'exposition aux NACO de 25 à 30%. Cependant, il n'est pas nécessaire d'appliquer une adaptation posologique, mais :

- Une surveillance clinique étroite chez les patients de moins de 50 kg est demandée pour le dabigatran
- Pour l'apixaban, si le patient a un poids ≤ 60 kg, associé à une insuffisance rénale légère ou modérée ou un âge ≥ 80 ans : une adaptation posologique est tout de même recommandée (10 mg/j soit 5 mg 2x/j). (11)

4.2. Surveillance biologique

La prise de NACO ne nécessite pas de surveillance biologique :

Tableau 15 : Question « surveillance biologique des NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	84 réponses sur 109 soit 77%
FAUX	Mauvaise réponse	18 réponses sur 109 soit 17%
N'a pas répondu		7 personnes sur 109 soit 6%

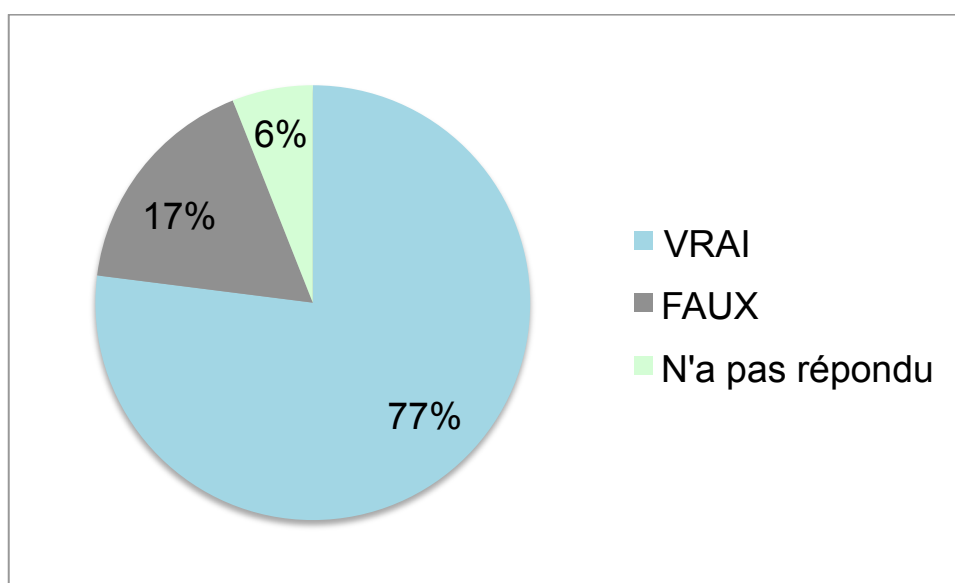


Figure 23 : Réponses obtenues à la question « surveillance biologique des NACO »

Quelques pharmaciens n'appréhendent pas encore la principale différence d'un traitement par AVK et d'un traitement par NACO : le suivi biologique de l'équilibre du traitement.

Commentaire :

Lorsqu'un patient est sous NACO, il n'y a effectivement pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. (44) En effet, les NACO agissent de façon ciblée sur la thrombine ou le facteur Xa. Contrairement aux AVK qui ont une action indirecte sur les facteurs vitamine K-dépendants, le traitement par NACO n'a pas besoin d'être ajusté régulièrement en terme de dosage.

En contrepartie, l'absence de test biologique régulier ne permet pas de « vérifier » l'observance du traitement.

Cependant, l'évaluation de l'exposition aux différents NACO peut être nécessaire dans certaines situations : (45)

- Une situation d'urgence comme un événement hémorragique ou thromboembolique
- Une opération chirurgicale d'urgence ou une procédure invasive, lorsque le patient a pris son médicament dans les dernières 24h (ou plus si insuffisance rénale avec une ClCr < 49 mL/min)
- Un patient souffrant d'une insuffisance rénale (due à une déshydratation par exemple) ou hépatique
- Si une interaction médicamenteuse ou un surdosage est suspecté
- Simplement pour évaluer l'adhérence d'un patient au traitement (pour une observance à court terme uniquement) (37)
- Lors d'une cardioversion

L'INR n'est pas adapté pour mesurer l'activité anticoagulante des NACO, ce test est perturbé de façon peu sensible et non corrélé à la dose. Il n'est donc pas adapté à l'évaluation du risque hémorragique et à la surveillance de l'anticoagulation de ces molécules. (9)

Il existe différents tests, qualitatifs et quantitatifs, pour estimer la concentration des NACO. On peut aussi doser directement la concentration de ces molécules (taux plasmatiques exprimés en ng/mL). Ceci ne sera pas détaillé ici, ces tests étant du ressort du biologiste. (16) Les résultats de ces tests dépendront du délai entre la dernière prise de l'anticoagulant et du prélèvement. La dernière prise et la dose doivent alors être précisées.

Des études sont encore nécessaires pour donner des recommandations plus spécifiques.

4.3. Paramètres biologiques

Concernant les NACO, quels sont les paramètres biologiques auxquels il faut prêter attention :

Tableau 16 : Question « paramètres biologiques à surveiller »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Résultats obtenues lors du questionnaire
La fonction hépatique	Bonne affirmation	49 réponses sur 109 soit 45%
La fonction rénale	Bonne affirmation	94 réponses sur 109 soit 87%
La fonction cardiaque	Mauvaise affirmation	7 réponses sur 109 soit 6%

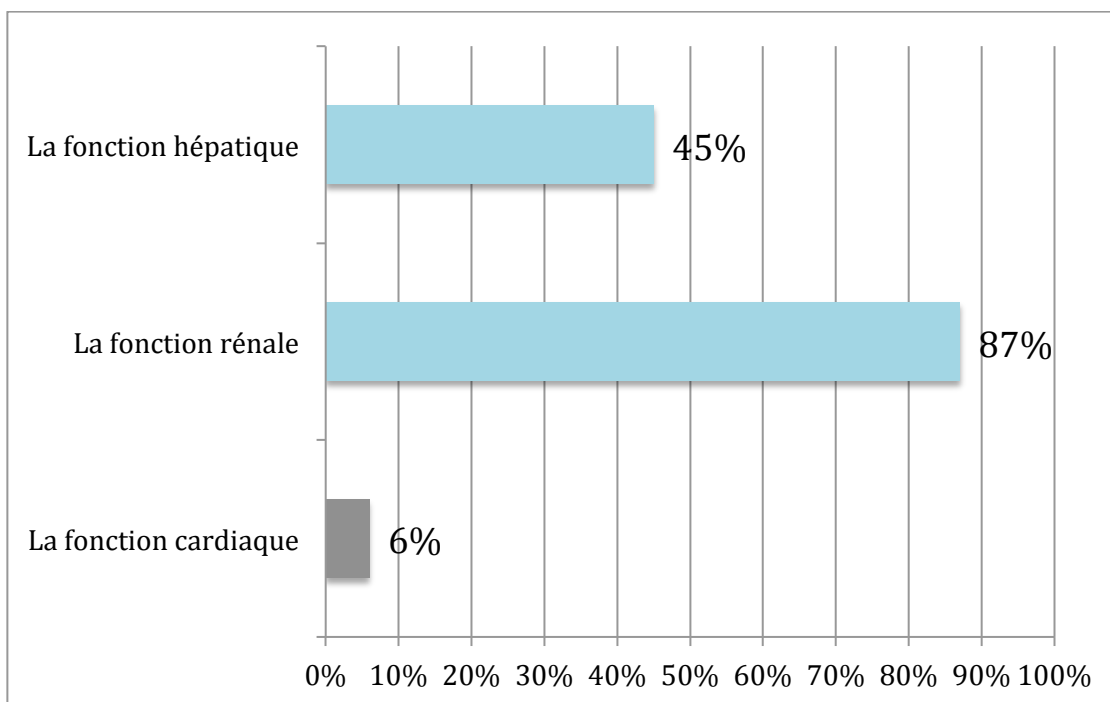


Figure 24 : Réponses obtenues à la question « paramètres biologiques à surveiller »

La « fonction hépatique » n'a été cochée que pour 45% des réponses.

Commentaire : (14)

Le Pradaxa® a une excrétion rénale très importante, de l'ordre de 80%. Xarelto® et Eliquis® ont également une excrétion rénale, de l'ordre de 35% pour le rivaroxaban et de 27% pour l'apixaban. Ainsi, une insuffisance rénale, même légère, a pour conséquence d'allonger la demi-vie de ces molécules et expose à un risque de surdosage. Il faut donc être très prudent quant au degré de l'insuffisance rénale, et aussi à l'âge du patient. (9)

A savoir que la maladie rénale chronique, sans traitement, est un facteur favorisant les événements thromboemboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire, et aussi le risque de saignement, qui est relativement augmenté avec tous les anticoagulants (AVK et NACO).

Au niveau du métabolisme hépatique :

Pradaxa® subit une glucurono-conjugaison mais pas de métabolisation pour les cytochromes P450.

Xarelto® et Eliquis® subissent une métabolisation hépatique notable, notamment par les cytochromes P450 3A4, et nécessaire à l'inactivation et à l'élimination de ces molécules.

Cette fonction est donc amoindrie en cas d'atteinte hépatique et peut conduire à une accumulation.

Voici un tableau récapitulatif :

Tableau 17 : Précautions d'emploi en fonction de l'insuffisance rénale et hépatique

	Pradaxa®		Xarelto®			Eliquis®	
	CO	FA	CO	FA	TVP (TTT+P)	CO	FA
<u>Insuffisance rénale</u>							
Légère : ClCr de 50 à 80 mL/min	PE	PE	PE	PE	PE	PE	PE
Modérée : ClCr de 30 à 49mL/min	RP : 150mg/j soit 2 x 75 mg en une prise	PE sauf si patient de + de 80 ans ou à risque élevé de saignement : RP : 220 mg soit 110 mg 2 x/j	PE	RP : 15 mg en 1 prise/j	15 mg en 2 prises/j pendant les 3 premières semaines puis RP : 15 mg en 1 prise/j	PE	PE sauf si la créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl + ≥ 80 ans ou poids ≤ 60 kg : RP : 5 mg soit 2,5 mg en 2 prises
Sévère : ClCr de 15 à 29mL/min	CI / non recommandé		PE+++			PE +++	RP : 5 mg soit 2,5 mg en 2 prises
Terminale : ClCr ≤ 15 mL/min			Non recommandé			Non recommandé	

<u>Insuffisance hépatique</u>			
Légère (stade A de Child Pugh)		PE	PE
Modérée (stade B de Child et Pugh)		PE +++ Non recommandé	PE
Sévère (stade C de Child et Pugh)		Non recommandé	Non recommandé
Associée à une coagulopathie et/ou un risque de saignement	CI	CI	CI
Avec un taux d'enzymes hépatiques > à 2 fois la limite supérieure	Non recommandé		PE

Avec : CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, FA : prévention des AVC et embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une FANV, TVP (TTT+P) : traitement initial des TVP et prévention de leurs récives sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire, CI : contre-indiqué

Il est donc très important d'évaluer la fonction rénale avant l'initiation d'un traitement, et de la vérifier régulièrement. Un suivi doit alors être mis en place, on doit s'assurer qu'il est réalisé lors de la première délivrance et des renouvellements de ces médicaments.

Ce suivi doit être effectué :

- Tous les ans
- Tous les 6 mois chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, si la ClCr à l'initiation du traitement était comprise entre 30 et 49 mL/min
- Tous les 3 mois si la ClCr à l'initiation du traitement était < 30 mL/min. (46)
- Dans l'immédiat en cas d'altération de la fonction rénale (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses) (30)

A noter que des études ont montré qu'il existe une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde chez les patients sous dabigatran par rapport à la warfarine, lorsqu'ils sont traités pendant plusieurs mois. Ceci ne concerne pas les inhibiteurs du facteur Xa. Ce qui a conduit à la mise en place d'un plan de gestion des risques au niveau européen. Le rapport bénéfice/risque est donc strictement à évaluer en cas de fibrillation auriculaire. (18)(19)(47)(10)

NB : La fonction rénale est toujours évaluée en calculant la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault. Une autre formule comme le MDRD (*Modification of The Diet in Renal Disease*) peut surestimer la fonction rénale et induire la prescription d'une dose trop forte d'anticoagulant. (11)(45)

4.4. Relais AVK/NACO

Un relais AVK/NACO est possible :

Tableau 18 : Question « relais AVK/NACO »

Affirmation	Vrai ou faux	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	93 réponses sur 109 soit 85%
FAUX	Mauvaise réponse	11 réponses sur 109 soit 10%
N'a pas répondu		5 personnes sur 109 soit 5%

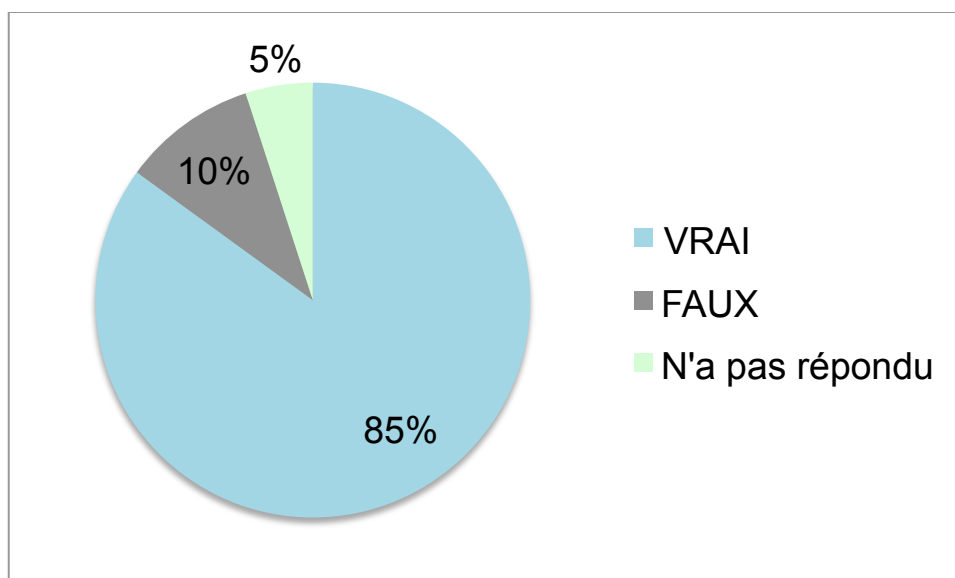


Figure 25 : Réponses obtenues à la question « relais AVK/NACO »

Le pourcentage de bonnes réponses est satisfaisant, aussi faut-il connaître les modalités de ce relais.

Commentaire :

Effectivement un relais AVK/NACO est possible. Ceci concerne les patients sous AVK qui connaissent des difficultés à maintenir l'INR dans l'intervalle thérapeutique déterminé. (30) Cela concerne également les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (46)

Pour effectuer ce relais, le traitement par AVK doit tout d'abord être arrêté (car longue demi-vie des AVK). L'INR est ensuite suivi et, selon le NACO, doit atteindre une valeur cible pour pouvoir instaurer immédiatement, ou le jour suivant, le traitement par un NACO. L'indication : prévention des ETEV post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou, n'est pas concernée (car durée du traitement de quelques semaines seulement).

Tableau 19 : Valeur de l'INR à atteindre pour un relais AVK/NACO

Indication	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
	Valeur de l'INR à atteindre :		
Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV	≤ 2,0	≤ 3,0	< 2,0
Prévention des récidives sous forme de TVP et EP		≤ 2,5	

Lors de ce relais, il faut bien s'assurer que le patient ne continue pas à prendre l'AVK en même temps que le NACO.

Remarque : les AVK restent les anticoagulants oraux de référence, et les NACO représentent une alternative, dans l'indication « prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV ». (46)

Un relais anticoagulant parentéral/NACO est également possible :

- Pour HNF : dans le cas d'un traitement continu par voie intraveineuse, le NACO peut être commencé au moment de l'arrêt du traitement par héparine
- Pour HBPM : la première dose de NACO peut être prise 0 à 2 heures avant la place de la prochaine dose d'HBPM qui était prévue.

4.5. Relais NACO/AVK

Un relais NACO/AVK est possible :

Tableau 20 : Question « relais NACO/AVK »

Affirmation	Bonne ou mauvaise	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	87 réponses sur 109 soit 80%
FAUX	Mauvaise réponse	15 réponses sur 109 soit 14%
N'a pas répondu		7 personnes sur 109 soit 6%

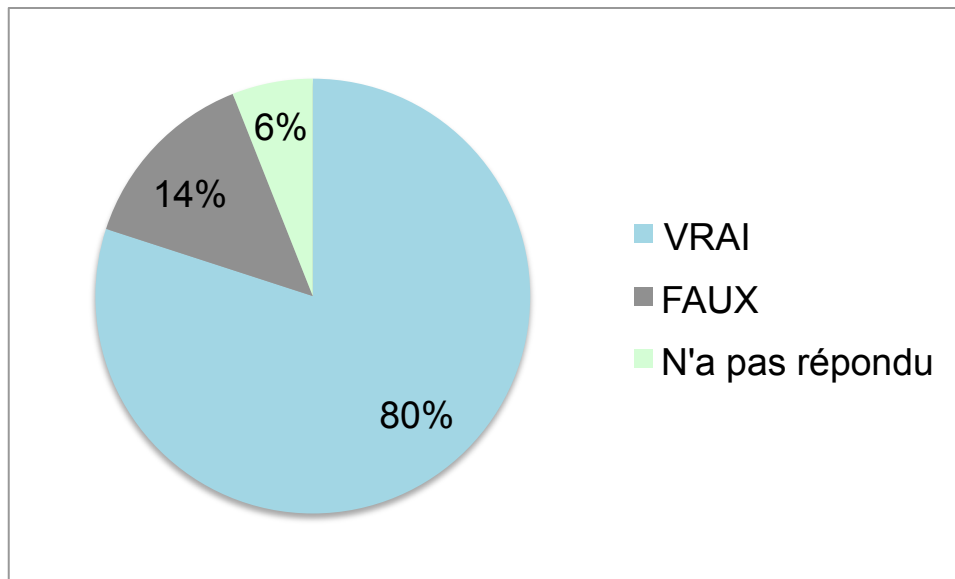


Figure 26 : Réponses obtenues à la question « relais NACO/AVK »

Le pourcentage de bonnes réponses est également satisfaisant à cette question.

Commentaire :

Le relais NACO/AVK est aussi possible. Ceci peut être nécessaire si un patient présente une insuffisance rénale aigüe, l'apparition de dyspepsie, gastrite, œsophagite ou de reflux gastro-œsophagiens répétés, un syndrome coronarien, en cas d'intolérance ou de mauvaise observance. (48)

Pour réaliser ce relais, le traitement par AVK doit débuter avant l'arrêt du traitement par NACO (étant donnée la durée d'action lente des AVK). Les modalités, selon le NACO, sont les suivantes :

- Pour le Pradaxa® : le nombre de jours de prise simultanée des deux traitements dépend de la fonction rénale :
 - si la ClCr est ≥ 50 mL/min : les AVK sont débutés 3 jours avant l'arrêt du Pradaxa®
 - si la ClCr est comprise entre 30 et 49 mL/min : les AVK sont débutés 2 jours avant l'arrêt du Pradaxa®
 - si la ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/min : les AVK sont débutés un jour avant l'arrêt du Pradaxa®
- Pour le Xarelto® : les deux traitements sont pris simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours, l'AVK est utilisé à sa posologie initiale standard et celle-ci peut être adaptée les jours suivants en fonction de l'INR. L'INR doit être évalué 24heures après la dernière prise de Xarelto® et

avant la prise suivante (pour que le rivaroxaban n'influence pas la mesure de l'INR).

- Pour Eliquis® : les deux traitements sont pris simultanément pendant au moins 2 jours. L'INR est alors mesuré chaque jour avant la prise suivante d'apixaban. Le traitement par Eliquis® est arrêté lorsque l'INR est $\geq 2,0$.

Attention, Pradaxa® et Xarelto® peuvent entraîner une augmentation non significative de la valeur de l'INR. Il faut attendre au moins 2 jours pour Pradaxa®, et au moins 24 heures pour Xarelto® pour que la valeur de l'INR ne soit plus influencée par ces NACO. Puis l'INR doit être suivi attentivement pendant plusieurs mois jusqu'à ce que sa valeur soit stable.

Un relais NACO/anticoagulant parentéral est également possible : l'héparine peut être commencée à la place de la prochaine prise du NACO qui était prévue. Pour le Pradaxa®, il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose (notamment pour la prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique).

5. Interactions médicamenteuses et alimentaires

Il faut toujours faire attention aux médicaments prescrits simultanément pour éviter toute interaction médicamenteuse qui peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Car, même si elles sont moindres qu'avec les AVK, il y en a un certain nombre à ne pas négliger. Il faut être très vigilant lors d'une ordonnance avec un NACO et prêter attention aux co-prescriptions et à l'historique du patient.

5.1. Adaptations posologiques et anti-arythmiques

Concernant les NACO, certains anti-arythmiques (amiodarone, vérapamil...) nécessitent une précaution d'emploi voire une adaptation posologique avec :

Tableau 21 : Question « Interactions médicamenteuses avec les anti-arythmiques »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Dabigatran (Pradaxa®)	Bonne affirmation	53 réponses sur 109 soit 49%
Rivaroxaban (Xarelto®)	Mauvaise affirmation	29 réponses sur 109 soit 27%
Apixaban (Eliquis®)	Mauvaise affirmation	20 réponses sur 109 soit 19%
Aucun des 3	Mauvaise affirmation	15 réponses sur 109 soit 14%
Ne sait pas		36 réponses sur 109 soit 33%

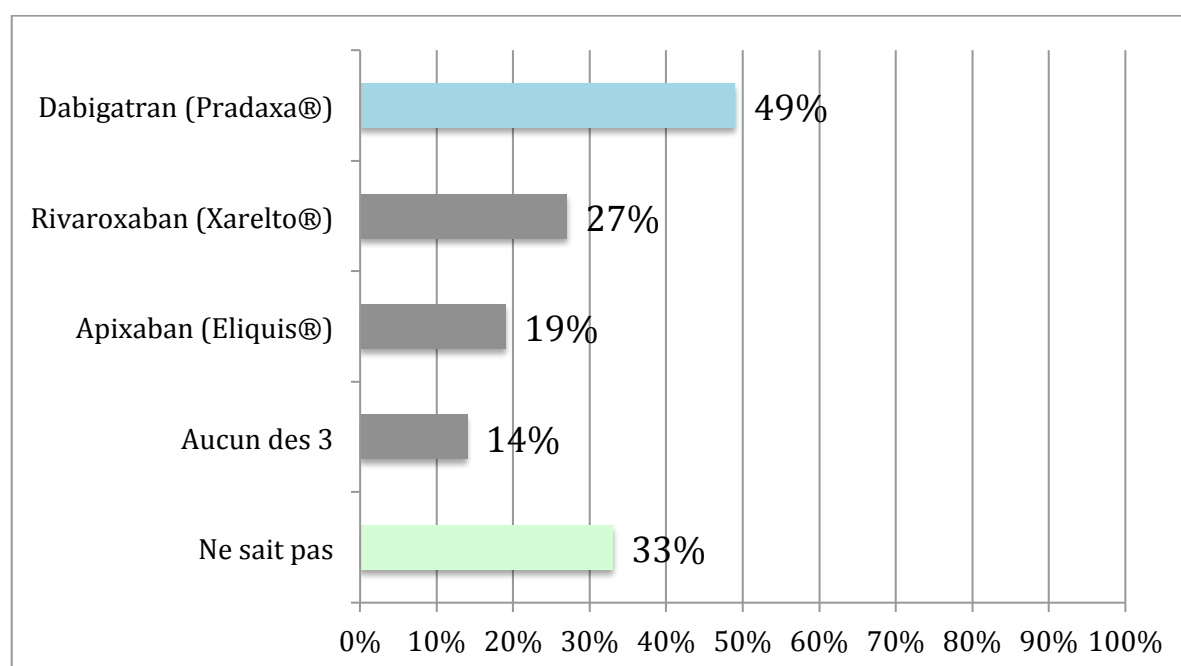


Figure 27 : Réponses obtenues à la question « interactions médicamenteuses avec les anti-arythmiques »

Les résultats à cette question montrent que les interactions médicamenteuses des NACO sont mal appréhendées par la profession (et donc le risque hémorragique aussi...). D'ailleurs, 33% déclarent ne pas savoir.

Commentaire : (28)(14)

Pour tous les NACO au niveau pharmacocinétique, la glycoprotéine P a un rôle clef dans la distribution de ces molécules : elle a une action de pompe d'efflux et limite le passage au niveau des principale barrières de l'organisme. Cette glycoprotéine est surtout retrouvée au niveau intestinal, de la barrière hémato-méningée, des voies biliaires, des tubules rénaux... (11). Il existe une variabilité de l'action de la P-gp d'un individu à l'autre.

De plus, certains anti-arythmiques, comme l'amiodarone, le vérapamil ou la quinidine, sont des inhibiteurs puissants de la P-gp.

- Pour le Pradaxa® : la P-gp intervient essentiellement au niveau intestinal en limitant le passage digestif (ce qui explique la faible biodisponibilité de la molécule)
- Pour le Xarelto® et Eliquis® : la P-gp intervient au niveau intestinal, mais également au niveau rénal et biliaire, favorisant l'élimination. La P-gp intervient dans une moindre mesure, étant donnée l'élimination importante par voie fécale après passage hépatobiliaire de ces molécules. (11)(12) Ainsi l'association de ces molécules avec des anti-arythmiques est possible sans limitation.

Or il est indispensable de détecter sur une ordonnance la prise simultanée du Pradaxa® et d'anti-arythmiques : l'amiodarone, le vérapamil ou la quinidine. Selon l'indication, il faut :

- Pour la prévention des ETEV post-chirurgies orthopédiques : vérifier qu'une adaptation posologique a bien été mise en place
- Pour la prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV :
 - pour l'amiodarone et la quinidine : un rappel précis des signes de saignement et de leurs prises en charge doivent être expliqués au patient et / ou à son entourage
 - pour le vérapamil : vérifier la réduction posologique.

Généralités sur les interactions médicamenteuses : (14)

Tous les NACO sont des substrats de la P-gp qui limite leur absorption, les inhibiteurs de la glycoprotéine P augmentent leurs concentrations (mais l'interaction n'est significative que dans certains cas) !

Les « ...xabans » sont en partie métabolisés au niveau hépatique, les inhibiteurs puissants des CYP 3A4 augmentent leurs concentrations !

Inversement, les inducteurs de la P-gp et des CYP 3A4 diminuent la concentration des NACO.

Voici un récapitulatif des interactions médicamenteuses concernant les NACO. Les différents degrés d'interaction peuvent conduire à :

- Une **contre-indication** => appeler le médecin pour modifier le traitement pris simultanément avec le NACO
- Une interaction **déconseillée** => il faut également appeler le médecin pour trouver une alternative thérapeutique
- Une **réduction posologique** du NACO pour diminuer les risques de saignement (dus à une augmentation des concentrations plasmatiques) => vérification que celle-ci a été appliquée
- Une **vigilance** quant aux signes de saignement

Tableau 22 : Complexe dont les NACO sont des substrats (45)

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Substrat enzyme CYP	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

Tableau 23 : Interactions médicamenteuses des NACO (29)(28)(11)

	Mécanisme	Pradaxa®		Xarelto®	Eliquis®
		CO	FA		
Atorvastatine Tahor®	Inhibition de la P-gp et du CYP3A4	+ 18%		Pas d'effet	Pas de données
Digoxine Hemigoxine Nativelle®	Compétition au niveau de la P-gp	Pas d'effet		Pas d'effet	Pas de données
Vérapamil Isoptine®	Inhibition de la P-gp et faible inhibition du CYP3A4	+ 12 à 180% => RP et prise simultanée		Effet mineur (à utiliser avec prudence si CrCl entre 15 à 49 ml/min)	Pas de données
		150 mg = 2 cp de 75mg en une prise	220 mg = 1 cp110mg 2 fois/jour		
Diltiazem Tildiem®		Pas d'effet			+ 40%

Quinidine Sérécor®	Inhibition de la P-gp	+ 50%	+ 50%	Pas de données
		150 mg = 2 cp de 75mg en une prise		
Amiodarone Cordarone®	Inhibition de la P-gp et du CYP 3A4 et 1A2	+ 12 à 60%	Effet mineur (à utiliser avec prudence si ClCr entre 15 à 49 ml/min)	Pas de données
		150 mg = 2 cp de 75mg en une prise		
Dronédarone Multaq®	Inhibition la P-gp et inhibition du CYP3A4	+ 70 à 100%	Pas de données	Pas de données
Antifongiques azolés : Itraconazole Sporanox® et Kétoconazole Nizoral®	Inhibition de la P-gp et BRCP + inhibition du CYP3A4	+ 140 à 150%	+ 160%	+ 100%
Fluconazole Triflucan®	Inhibition modérée de la P-gp et du CYP3A4	Pas de données	+ 42%	Pas de données
Isoniazide Rimifon®	Inhibition modérée du CYP3A4			
Ciclosporine Néoral® Et Tacrolimus Prograf®	Inhibition de la P-gp	Pas de données	+ 50%	Pas de données
Clarithromycine Zeclar® Et Erythromycine Erythrocline®	Compétition pour la P-gp et inhibition du CYP3A4	+ 15 à 20%	+ 30 à 54%	Pas de données
Inhibiteurs de la protéase du VIH :	Inhibition de la P-gp et BRCP	Pas de données	+ 153%	+++

Ritonavir Norvir® Et Saquinavir Invirase®	+ inhibition du CYP3A4			
Rifampicine Rifater® , Antiépileptiques Et le millepertuis	Inducteurs de la P-gp et BCRP et CYP3A4/2J2	- 66%	- 50%	- 54%
Ail <i>Allium sativum</i>	Inducteur de la P-gp			
Antiacides	Diminution de l'absorption GI	- 12 à - 30% mais sans effet sur l'efficacité	Pas d'effet	Pas de données

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, FA : prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV

5.2. Association avec le millepertuis

L'association d'un anticoagulant oral avec le millepertuis est à prendre en compte pour :

Tableau 24 : Question « interactions avec les millepertuis »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Dabigatran (Pradaxa®)	Bonne affirmation	40 réponses sur 109 soit 37%
Rivaroxaban (Xarelto®)	Bonne affirmation	41 réponses sur 109 soit 38%
Apixaban (Eliquis®)	Bonne affirmation	37 réponses sur 109 soit 34%

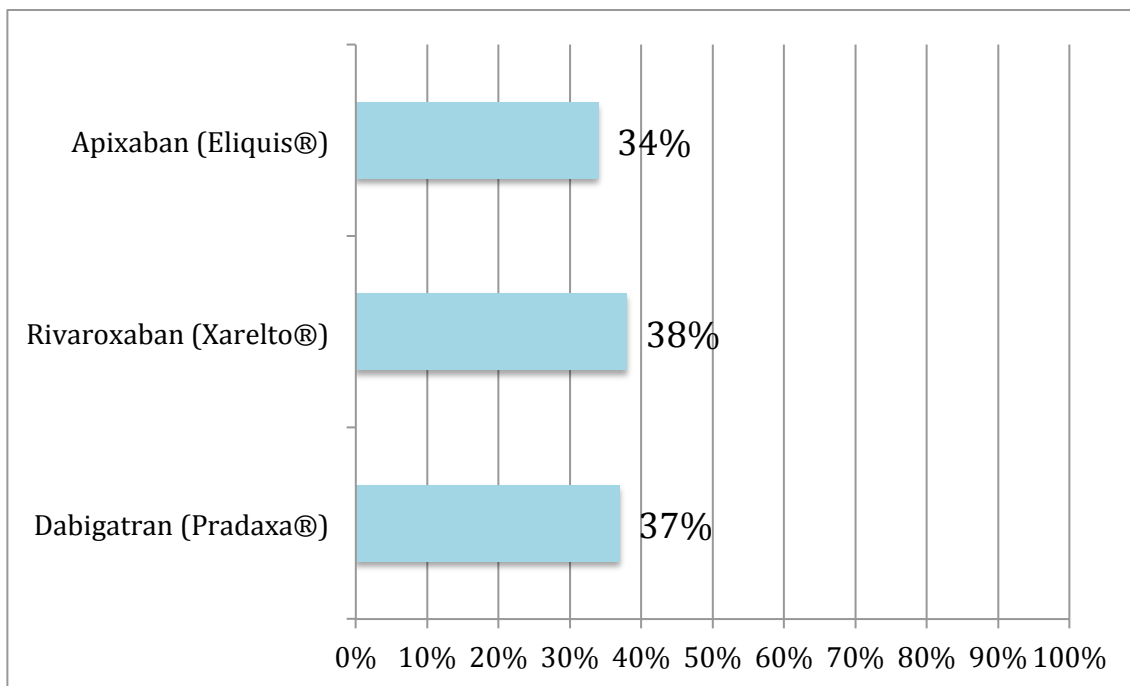


Figure 28 : Réponses obtenues à la question « interactions avec le millepertuis »

Les résultats à cette question confirment que les interactions des NACO, que ce soit avec d'autres traitements ou des plantes, sont encore très floues pour les pharmaciens.

Commentaire : (49)

Le millepertuis ou *Hypericum perforatum* est une plante médicinale utilisée en phytothérapie pour le traitement des troubles de l'humeur (anxiété, dépression). Mais cette plante fait l'objet de nombreuses interactions, dues à une induction enzymatique du cytochrome P450 mais également à une induction de la P-gp.

Ainsi, pour le Xarelto® et Eliquis®, une administration concomitante avec le millepertuis diminuerait leur activité anticoagulante par augmentation de leur métabolisation par les cytochromes P450. Ceci se produit de la même manière que pour les AVK.

Quant au Pradaxa®, s'il est pris en parallèle du millepertuis, il y aura également une diminution de l'activité anticoagulante, par diminution de l'absorption du dabigatran due à l'augmentation de l'efflux de la molécule par la P-gp.

Un sous-dosage en NACO induit un risque de thrombose.

Il faut donc éviter d'associer le millepertuis avec les NACO.

Les autres plantes indiquées pour la dépression sont : la *Rhodiola rosea*, *Griffonia simplicifolia* qui contient du L-tryptophane (à l'origine de la synthèse de sérotonine).

On peut également conseiller de l'homéopathie (Sulfur, Sepia, Lachesis avec des hautes dilutions) ou des séances d'acupuncture. (50)(51)

5.3. Association avec les topiques gastro-intestinaux

L'association d'un anticoagulant oral avec les topiques gastro-intestinaux est à prendre en compte avec :

Tableau 25 : Question « interactions avec les topiques intestinaux »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Dabigatran (Pradaxa®)	Bonne affirmation	58 réponses sur 109 soit 54%
Rivaroxaban (Xarelto®)	Bonne affirmation	55 réponses sur 109 soit 51%
Apixaban (Eliquis®)	Bonne affirmation	53 réponses sur 109 soit 49%

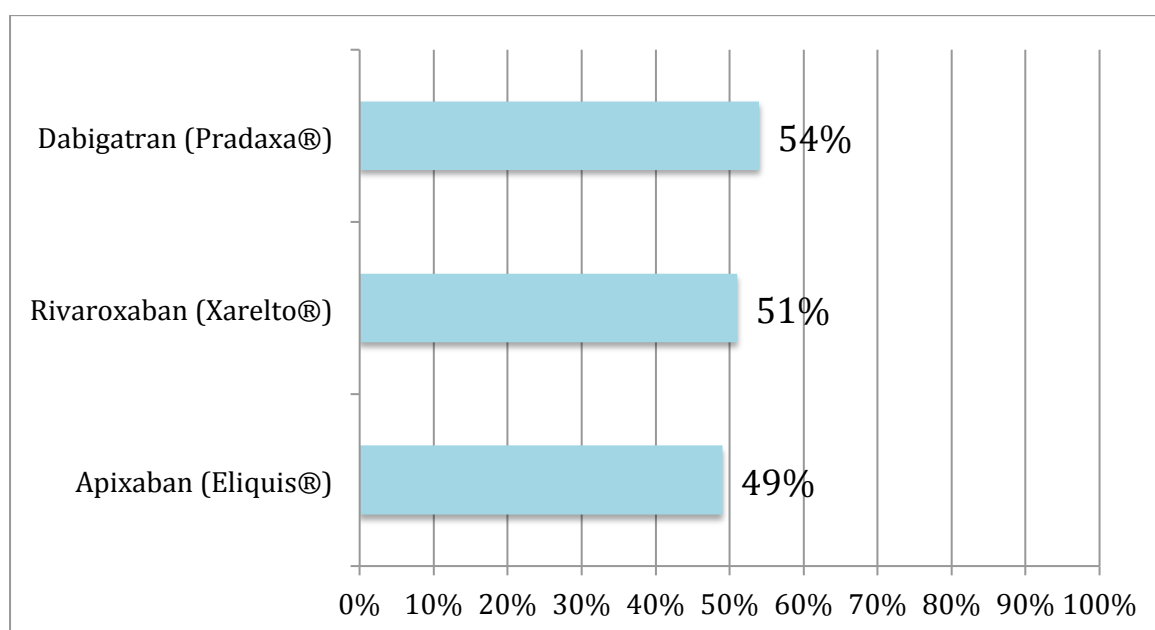


Figure 29 : Réponses obtenues à la question « interactions avec les topiques intestinaux »

On constate que cette interaction est peu connue de tous.

Commentaire :

Cette interaction médicamenteuse, effectivement à prendre à compte, n'est pas spécifique aux NACO. De manière générale, les topiques gastro-intestinaux, antiacides ainsi que la

cholestyramine, hypocholestérolémiant, peuvent diminuer l'absorption de tous les médicaments pris par voie orale.

Il faut alors espacer la prise des topiques gastro-intestinaux et la prise des NACO : les topiques peuvent être pris au moins 30 minutes avant ou 2 heures après les NACO afin de ne pas perturber leur absorption et donc leur activité anti-thrombotique.

5.4. Alimentation

Sous NACO, il faut surveiller son alimentation:

Tableau 26 : Question « alimentation sous NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Mauvaise réponse	14 réponses sur 109 soit 13%
FAUX	Bonne réponse	93 réponses sur 109 soit 85%
N'a pas répondu		2 personnes sur 109 soit 2%

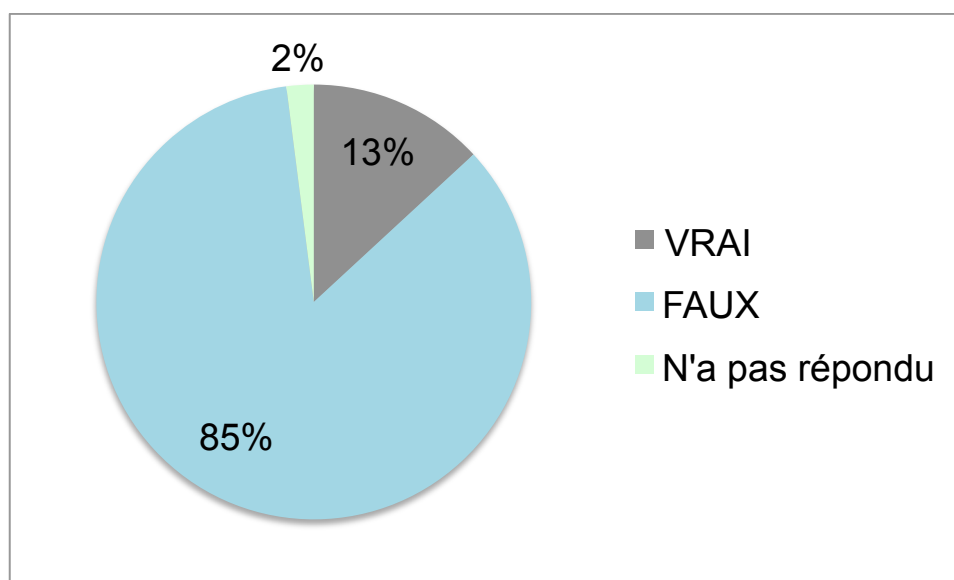


Figure 30 : Réponses obtenues à la question « alimentation sous NACO »

Les résultats à cette question sont satisfaisants.

Commentaire :

Les NACO ont une action directe sur les facteurs de la coagulation. Ainsi, l'apport en vitamine K ne modifie en rien leur mécanisme d'action.

Il n'y a alors aucune interaction alimentaire.

6. Surdosage

6.1. Signes d'un surdosage

Parmi les signes suivants, lesquels peuvent être évocateurs d'un surdosage en anticoagulant?

Tableau 27 : Question « signes de surdosage en anticoagulants »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
La fatigue	Bonne affirmation	90 réponses sur 109 soit 83%
L'essoufflement	Bonne affirmation	75 réponses sur 109 soit 69%
La pâleur	Bonne affirmation	94 réponses sur 109 soit 87%
Un malaise inexpliqué	Bonne affirmation	93 réponses sur 109 soit 86%

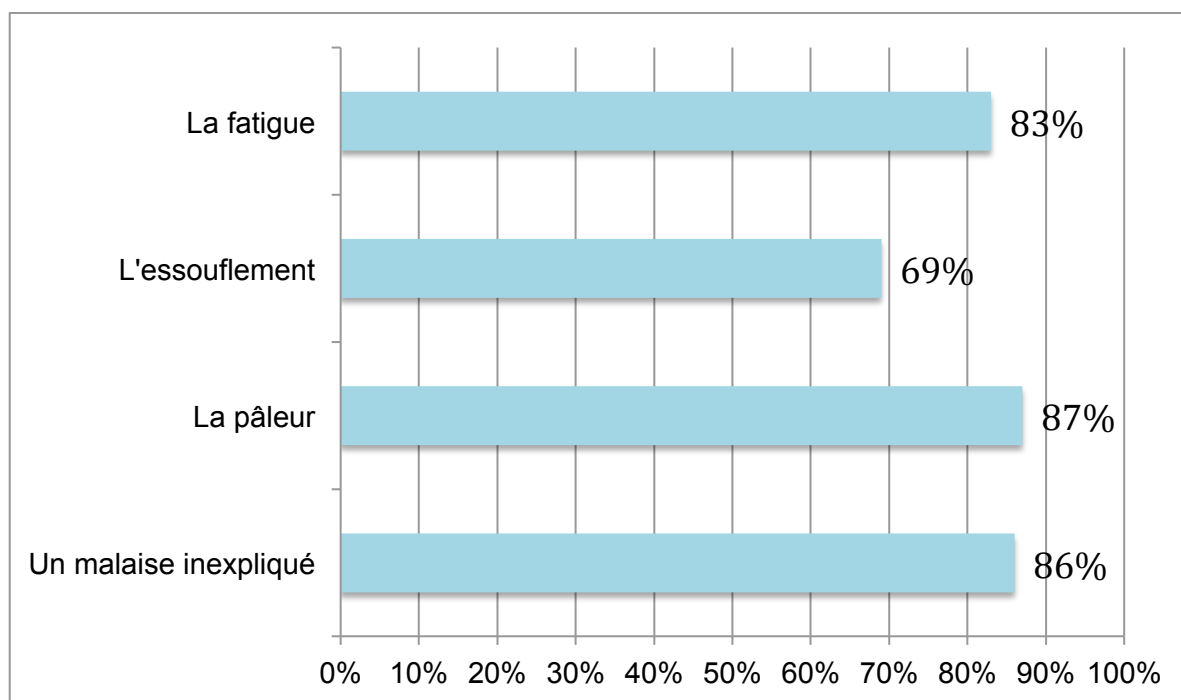


Figure 31 : Réponses obtenues à la question « signes de surdosage en anticoagulants »

La majorité des signes de surdosage en anticoagulants sont maîtrisés, il faut tous les connaître pour détecter un éventuel surdosage.

Commentaire :

L'éducation thérapeutique du patient quant aux signes de surdosage en anticoagulant est très importante ; ceci d'autant plus pour les NACO, car il n'y a pas de test de la coagulation réalisé régulièrement qui peuvent mettre en évidence un surdosage. Seuls les signes cliniques annonciateurs pourront alerter le patient :

Tableau 28 : Signes de saignement extériorisés et internes non extériorisés

Saignements extériorisés	Saignements internes non extériorisés
- Saignements des gencives - Saignement du nez - Œil rouge - Hématurie - Apparition spontanée (sans traumatisme) d'hématomes au niveau de la peau - Des règles anormalement abondantes	- Sang dans les selles ou selles noires (malaena) - Des vomissements ou des crachats sanglants (hématémèse) - Une fatigue inhabituelle, associée à une accélération de la fréquence cardiaque - Un essoufflement anormal - Une pâleur importante, causée par une anémie - Un mal de tête qui ne cède pas au traitement - La survenue d'un malaise

NB : Un saignement qui ne s'arrête pas peut également être un signe annonciateur

Lorsqu'un patient se présente au comptoir avec des signes de saignements alertant, on doit :
(37)(52)

- Recommander au patient de ne pas prendre la dose suivante
- Appeler le médecin pour évaluer le temps d'arrêt du traitement
- Voir si la dernière prise est récente, si c'est le cas : diriger le patient dans un service spécialisé pour l'administration de charbon activé
- Pratiquer une compression locale si possible, comme lors d'un saignement de nez
- Si les signes de saignement sont mineurs, s'assurer qu'ils ne perdurent pas
- Si les signes de saignement sont sévères, avec une baisse de tension, il faut envoyer le patient aux urgences. Faire préciser au patient quelle dose il a pris et à quel moment.

De plus, on doit conseiller au patient d'éviter les activités ou les sports pouvant entraîner un risque élevé de blessure.

6.2. Antidote

En cas de surdosage, il existe un antidote pour :

Tableau 29 : Question « antidote des NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Dabigatran (Pradaxa®)	Mauvaise affirmation	2 réponses sur 109 soit 2%
Rivaroxaban (Xarelto®)	Mauvaise affirmation	2 réponses sur 109 soit 2%
Apixaban (Eliquis®)	Mauvaise affirmation	2 réponses sur 109 soit 2%

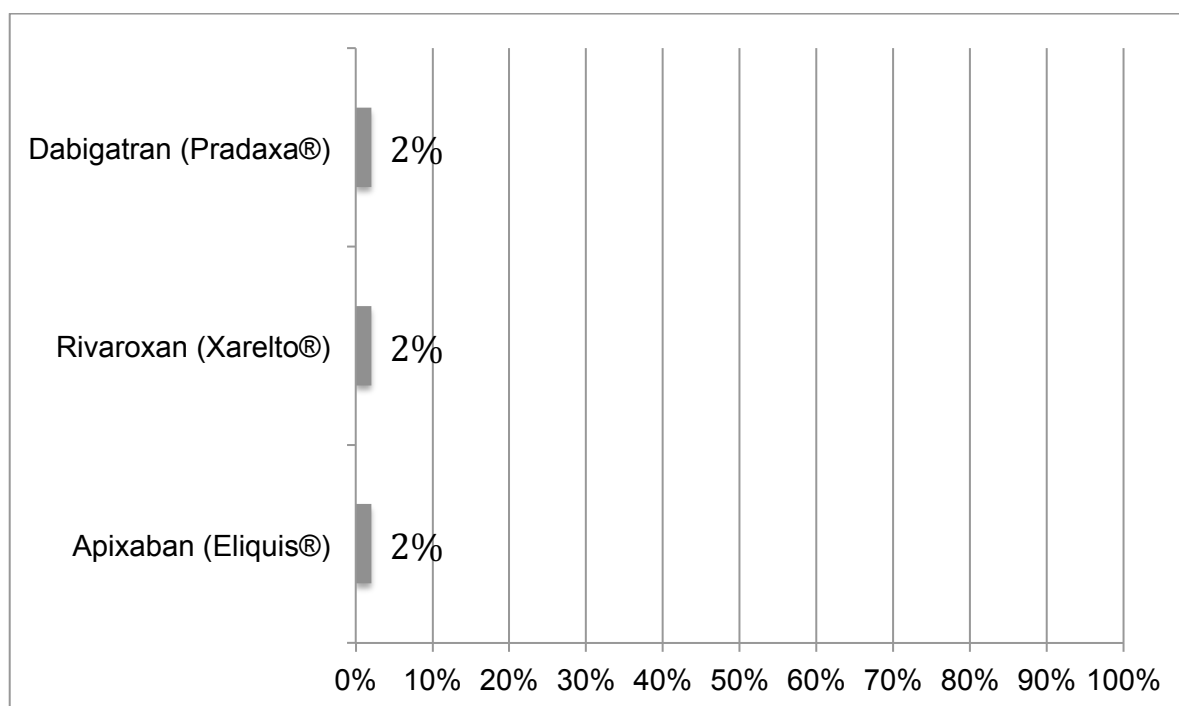


Figure 32 : Réponses obtenues à la question « antidote des NACO »

Aussi, on constate que la profession a assimilé ce point faible des NACO.

Commentaire : (45)

Inversement aux AVK, il n'existe pas encore d'antidotes spécifiques au NACO en cas de surdosage. Lorsque cela se produit :

- Une prise devra être sautée ou le traitement doit être arrêté immédiatement (l'hémostase est obtenue en 12 à 24 heures après l'arrêt du NACO)
- Il faut faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée
- Si la dernière prise est récente (moins de 2 heures), le charbon actif (dosage standard pour les adultes de 30 à 50g) peut diminuer l'absorption des 3 NACO
- Une dialyse est envisageable uniquement pour Pradaxa® (car faible liaison protéique, notamment si la fonction rénale est altérée) et dans tous les cas maintenir une diurèse suffisante
- Réaliser (dans le cadre d'un service spécialisé), si nécessaire et selon l'abondance du saignement, une compression mécanique, une hémostase chirurgicale, un remplissage vasculaire et une correction hémodynamique, ou une transfusion sanguine ou de produits sanguins
- En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : une administration de concentrés de complexes prothrombiniques activé ou non, en première intention, une perfusion de facteurs de coagulation, comme le facteur VII recombinant, en deuxième intention (mais les données sont limitées et semblent peu ou pas efficaces (9))
- Dans tous les cas, l'origine du saignement doit être recherché

De plus, en cas d'hémorragie grave ou chirurgie urgente, certaines sociétés savantes ont émis des recommandations selon les cas particuliers. Il est proposé :

- De doser la concentration plasmatique des médicaments
- De réaliser des tests classiques mais ils n'évaluent pas réellement les concentrations précises d'anticoagulant
- De retarder le plus possible le moment de l'intervention en cas de chirurgie urgente ou d'examen invasif non prévu (9)

Remarque : les données sont limitées et les recommandations ne sont pas basées sur l'expérience clinique.

En cas de suspicion de surdosage sans signe de saignement, par exemple en cas d'erreur de prise, une simple surveillance du patient est à mettre en place et « attendre » car les NACO ont une courte demi-vie. Il est possible de réaliser des essais de coagulation pour évaluer le degré et le risque possible de saignement. (46)

6.3. Risque hémorragique

Le risque hémorragique est augmenté avec un NACO :

Tableau 30 : Question « risque hémorragique sous NACO »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	57 réponses soit 52%
FAUX	Mauvaise réponse	49 réponses soit 45%
A répondu VRAI et FAUX		2 réponses soit 2%
N'a pas répondu		1 personne soit 1%

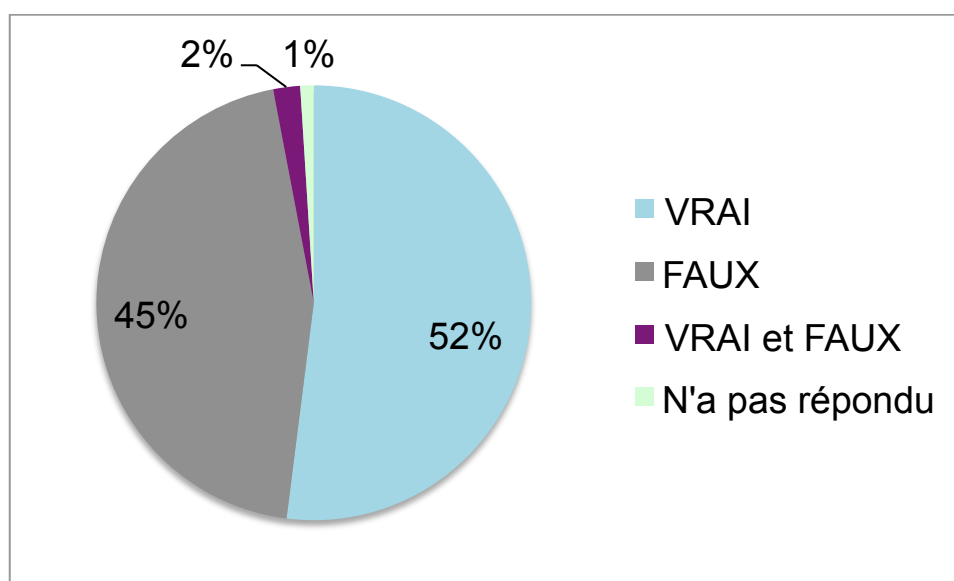


Figure 33 : Réponses obtenues à la question « risque hémorragique sous NACO »

Le pourcentage de bonnes réponses à cette question est assez moyen, mais il faut avouer que la question présente une certaine ambiguïté (entre le risque hémorragique augmenté par rapport à celui des AVK ou par rapport à l'absence de prise de traitement anticoagulant).

Commentaire : (30) (48)

Comme pour tout traitement anticoagulant, quel qu'il soit, le risque principal est la survenue de complications hémorragiques. Cet effet indésirable est indissociable au mode d'action des anticoagulants, car ils vont également diminuer la formation des « caillots physiologiques ». Ils favorisent ainsi des saignements après des coupures et des traumatismes, ou des spontanés, comme des saignements digestifs ou intracérébraux.

Les essais cliniques montrent que les NACO ont un risque hémorragique similaire aux AVK, et que celui-ci dépend également de la dose. Et des études précisent tout de même que le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé, et que le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé qu'avec les AVK (les études ont été réalisées avec la warfarine). (30)(9)

L'absence de test spécifique de l'équilibre du traitement pour mesurer l'effet d'anticoagulation ne doit pas amener à banaliser le traitement. Les signes hémorragiques doivent être surveillés étroitement pendant toute la durée du traitement.

De plus, ce risque peut être augmenté dans certaines populations. Au comptoir, il faut alors être très prudent quant à ces « populations à risques » (personnes âgées, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, de faible poids corporel, atteints de pathologies ou lors d'interventions associées à un risque hémorragique particulier, lors d'associations médicamenteuses comme des antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine, les AINS et de nombreux médicaments à visée cardiovasculaire). (30)(9)

7. En cas d'oubli

En cas d'oubli, la prise est rattrapée dans la journée quelle que soit l'heure pour :

Tableau 31 : Question « en cas d'oubli »

Affirmation	Bonne ou mauvaise affirmation	Réponses obtenues lors du questionnaire
Dabigatran (Pradaxa®)	Mauvaise affirmation	21 réponses sur 109 soit 19%
Rivaroxaban (Xarelto®)	Mauvaise affirmation	33 réponses sur 109 soit 30%
Apixaban (Eliquis®)	Mauvaise affirmation	16 réponses sur 109 soit 15%
Aucune des molécules	Mauvaise affirmation	68 réponses sur 109 soit 62%

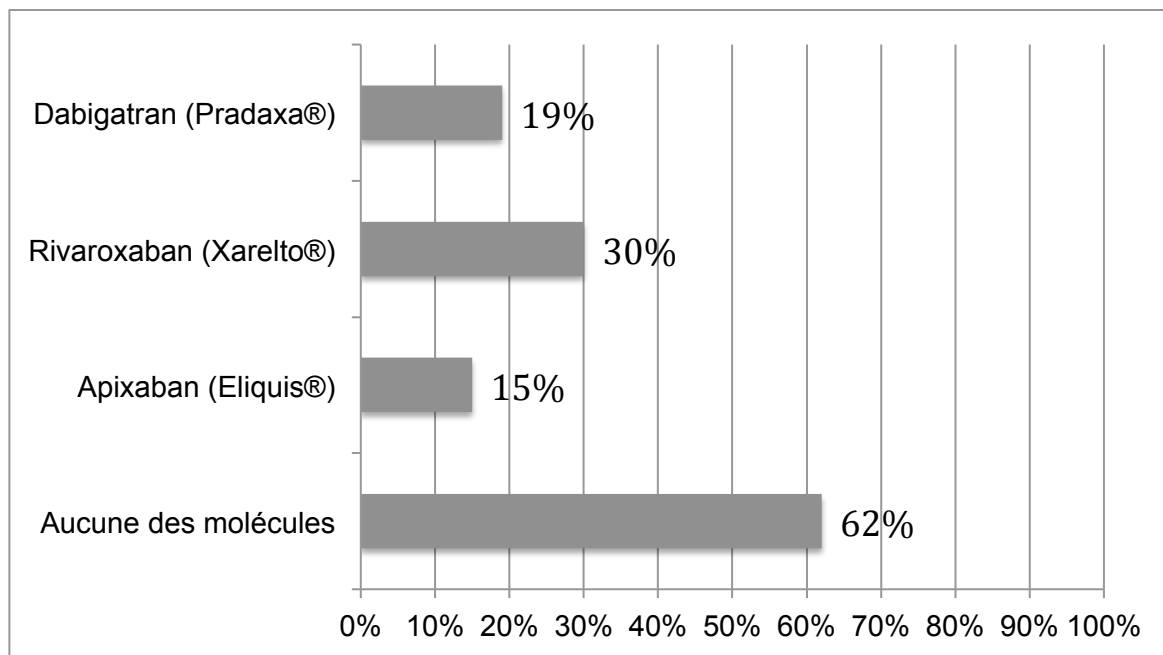


Figure 34 : Réponses obtenues à la question « en cas d'oubli »

Cette question est compliquée étant données les diverses modalités en cas d'oubli selon les différentes indications des NACO.

Commentaire :

Voici un tableau récapitulatif en cas d'oubli :

Tableau 32 : Que faire en cas d'oubli d'une prise selon le NACO et l'indication

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
CO	Ne pas rattraper la dose, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli et poursuivre normalement le traitement avec 2 prises par jour
FANV	Possibilité de rattraper la dose dans un délai de 6 heures , sinon poursuivre normalement le lendemain		
TTT TVP en phase aiguë puis :		Prendre immédiatement le cp oublié pour une prise de 30 mg/j , possibilité de prendre simultanément 2 cp de 15mg, poursuivre normalement le lendemain	
Prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'EP		Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure, FA : prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, cp : comprimé

Toujours rappeler au patient de ne jamais prendre une double dose pour rattraper celle qui a été oubliée (sauf si traitement par Xarelto® dans le traitement de la phase aiguë d'une TVP).

De plus, il faut insister sur l'observance stricte du traitement, étant donnée la demi-vie courte des NACO (baisse rapide de l'anticoagulation), même par exemple en cas de voyage.

Au comptoir, si on observe de la part d'un patient des oublis répétés, une mauvaise compréhension du traitement, des composantes émotionnelles ou autres, qui peuvent conduire à une mauvaise compliance, on se doit de joindre le médecin prescripteur pour l'en avertir.

8. Grossesse

Dans le cas où on ne peut pas utiliser un AVK, peut-on le remplacer par un NACO?

Tableau 33 : Question « en cas de grossesse »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Mauvaise réponse	25 réponses sur 109 soit 23%
FAUX	Bonne réponse	80 réponses sur 109 soit 73%
N'a pas répondu		4 personnes sur 109 soit 4%

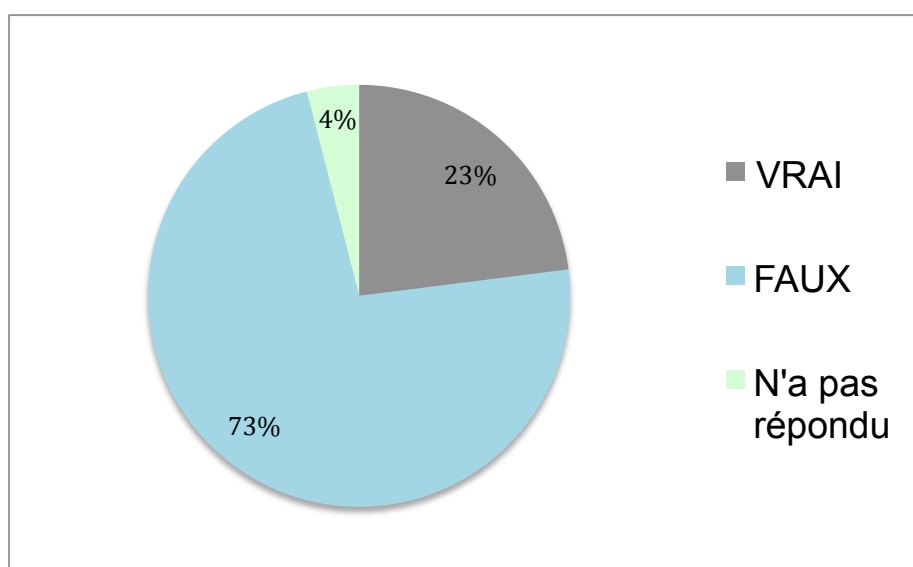


Figure 35 : Réponses obtenues à la question « en cas de grossesse »

Les résultats à cette question sont satisfaisants.

Commentaire :

L'utilisation des NACO chez la femme enceinte est déconseillée étant donné le manque de données. Xarelto® est d'ailleurs contre-indiqué en cas de grossesse en raison de son passage placentaire. Il faut rappeler à une femme en âge de procréer de maintenir une contraception efficace.

De plus, l'allaitement sous NACO est aussi déconseillé, il faut interrompre ou arrêter l'allaitement le temps du traitement.

9. Autres

9.1. Professionnels de santé

De même que pour les AVK, le patient doit signaler aux professionnels de santé qu'il est sous NACO :

Tableau 34 : Question « signalement aux professionnels de santé »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	106 réponses sur 109 soit 97%
FAUX	Mauvaise réponse	3 réponses sur 109 soit 3%

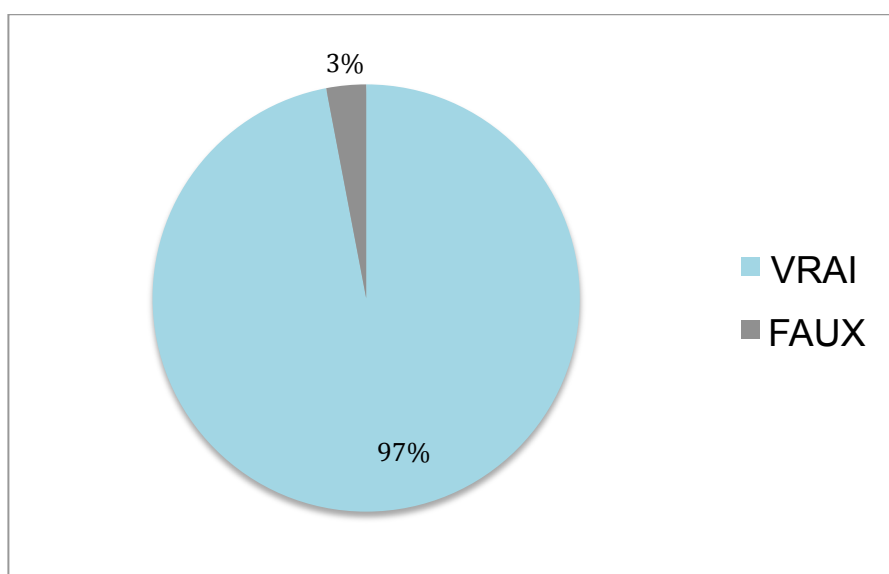


Figure 36 : Réponses obtenues à la question « signalement aux professionnels de santé »

Ce conseil à donner est bien connu par les pharmaciens.

Commentaire :

En effet, le patient doit toujours signaler à tous les professionnels de santé qu'il est sous NACO. Ainsi, le professionnel peut prévoir les mesures à prendre en cas d'interventions chirurgicales ou de gestes invasifs, ou adapter sa prescription pour éviter une interaction médicamenteuse.

9.2. Carte de surveillance

Les patients sous NACO sont invités à porter une carte de surveillance (pour signaler leur traitement) :

Tableau 35 : Question « carte de surveillance »

Affirmation	Bonne ou mauvaise réponse	Réponses obtenues lors du questionnaire
VRAI	Bonne réponse	92 réponses sur 109 soit 84%
FAUX	Mauvaise réponse	17 réponses sur 109 soit 16%

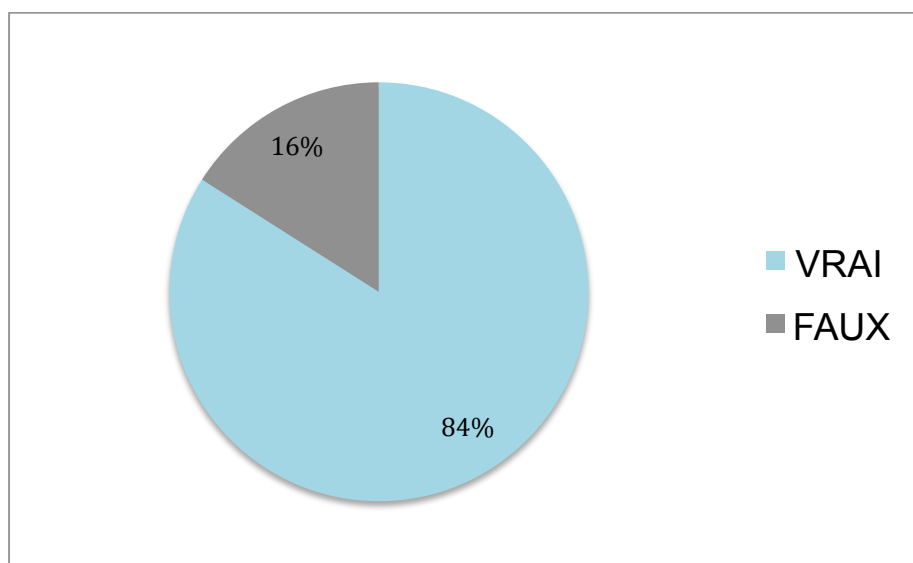


Figure 37 : Réponses obtenues à la question « carte de surveillance »

Ce point est bien assimilé par la profession.

Commentaire :

Tout comme les patients sous AVK, les patients sous NACO doivent avoir sur eux une carte incluant toutes les informations sur le traitement. Une carte propre au laboratoire de Xarelto® est présente dans le boîte de celui-ci. On pourrait également proposer une carte type pour informer les autres professionnels de santé du traitement anticoagulant, que ce soit en situation d'urgence ou non. Il faut alors encourager le patient à porter cette carte en toute circonstance.

Tableau 36 : Carte-type de surveillance selon les recommandations européennes (29)

Carte de surveillance d'un patient sous Nouveau Anticoagulant oral	
Nom du patient :	
Adresse du patient :	
Nom du NACO, dosage, moment de prise :	
Indication du traitement :	
Début du traitement :	
Nom et adresse du prescripteur de l'anticoagulant :	
Numéro de téléphone du prescripteur :	
En cas de situation d'urgence :	
Nom et téléphone de la personne à contacter en cas d'urgence (53) :	
Groupe sanguin du patient :	

Voici un exemple avec la carte de surveillance de Eliquis® à remettre au patient : (53)

Coordonnées du médecin prescripteur	INFORMATIONS PATIENT	Carte de Surveillance du Patient
	Nom du patient	ELIQUIS® (apixaban)
		▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
	Date de naissance	2,5 mg deux fois par jour et 5 mg deux fois par jour
		Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Eliquis®.
	Indication de l'anticoagulation	Lisez-la attentivement et gardez-la toujours sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.
		Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).
	Posologie d'Eliquis®	
FRELE-138257-01 11/13 292CVFR13NP10758-01 COAD138		Bristol-Myers Squibb Pfizer

INFORMATIONS IMPORTANTES A PROPOS DE VOTRE TRAITEMENT PAR ELIQUIS®	Consultez votre médecin, pharmacien ou dentiste avant de prendre tout autre médicament. Informez votre médecin, pharmacien ou dentiste que vous êtes traité par Eliquis® avant de bénéficier de toute intervention chirurgicale, soin dentaire, ou de tout geste médical invasif.	ELIQUIS® - INFORMATION DESTINEE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
Votre médecin vous a prescrit Eliquis® (apixaban) pour prévenir la formation de caillots en fluidifiant votre sang.	RISQUE DE SAIGNEMENTS	■ Eliquis® (apixaban) est un anticoagulant par voie orale qui agit par inhibition directe et sélective du facteur Xa.
Pour prendre Eliquis® en toute sécurité, lisez les informations contenues dans cette carte ainsi que dans la notice fournie dans chaque boîte de médicament.	Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Eliquis®, il est important de connaître les éventuels effets indésirables.	■ Eliquis® peut augmenter le risque de saignement. Eliquis® doit être arrêté immédiatement en cas d'événements hémorragiques majeurs.
■ Il est important que vous respectiez la dose d'Eliquis® qui vous a été prescrite et que vous le preniez bien selon les instructions qui vous ont été données.	Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquents.	■ Le temps de prothrombine (TP), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) ne sont pas recommandés pour évaluer l'activité anticoagulante d'Eliquis®.
■ Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez et continuez de prendre votre traitement à la fréquence habituelle de deux prises par jour.	Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes ou des symptômes de saignement anormal, abondant ou prolongé (qui ne s'arrête pas spontanément) tels que :	
■ Il ne faut pas arrêter ou modifier, même momentanément, votre traitement par Eliquis® sans l'avis de votre médecin.	■ hématome, gonflement,	
■ Eliquis® doit être pris avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas.	■ selles noires, sang dans les urines, saignements de nez, des gencives	
	■ sensations vertigineuses, fatigue, pâleur ou faiblesse.	
	Prévenez votre médecin de tout effet indésirable observé avec Eliquis®	

Figure 38 : Carte de surveillance de Eliquis® à remettre aux patients

9.3. En cas de demande, où peut on se procurer cette carte ?

Les réponses données sont :

- En pharmacie
- Auprès du laboratoire commercialisant le NACO
- Chez son médecin (avec le carnet de surveillance)
- Au laboratoire d'analyse médicale
- Auprès de l'ANSM

- A l'hôpital
- Sur www.live-mvte.org (site de la ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique)
- Sur www.cespharm.fr
- Auprès de la fédération nationale de cardiologie
- Dans la boîte du médicament
- Auprès d'associations de patients

C'est par une demande aux laboratoires directement qu'on peut obtenir des cartes de surveillance :

- Pour le Pradaxa® : demande auprès du laboratoire Boehringer Ingelheim (au 03 26 50 45 33 ou au 01 44 34 65 65) pour en obtenir à la pharmacie.
- Pour le Xarelto® : demande auprès du laboratoire Bayer (au 03 28 16 34 00 ou 01 49 06 56 00) qui peut envoyer des cartes-patients.
- Pour Eliquis® : demande auprès du laboratoire Bristol-Myers Squibb/Pfizer (au 01 58 83 60 00)

On trouve également sur le site de la ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique un carnet d'information "Vous et votre nouveau traitement anticoagulant" (www.live-mvte.org).

10. Analyse des résultats du questionnaire

Après analyse des réponses fournies par chaque pharmacien, il s'avère que tous ont rencontré quelques difficultés, et ceci, quelle que soit l'année d'obtention du diplôme.

Une seule personne a répondu correctement à toutes les questions.

D'après ce questionnaire, les besoins en information des pharmaciens sont :

- Les différentes indications pour lesquelles les NACO sont prescrits, plus spécifiquement celles qui ont fait l'objet d'une récente extension d'AMM : traitement d'une TVP aiguë et prévention des récurrences en terme de TVP et d'embolie pulmonaire pour le Xarelto®
- L'âge du patient qui peut conduire à une adaptation posologique selon le NACO
- La fonction hépatique à évaluer avec Xarelto® et Eliquis®
- La possibilité d'un relais NACO/AVK
- Toutes les interactions médicamenteuses :

- Avec les inhibiteurs puissants de la P-gp comme avec les anti-arythmiques
- Avec les inducteurs puissants de la P-gp comme le millepertuis
- Avec les topiques gastro-intestinaux qui peuvent diminuer l'absorption des NACO s'ils sont pris simultanément
- Le risque hémorragique augmenté par la prise d'un anticoagulant, quel qu'il soit
- En cas d'oubli d'une prise de NACO.

Les points qui semblent acquis sont :

- La vigilance à avoir face à une insuffisance rénale et son suivi
- Le schéma posologique qui varie selon l'indication et la fonction rénale
- L'absence de surveillance biologique de l'équilibre du traitement
- La possibilité d'un relais AVK/NACO
- L'alimentation qui n'interfère pas dans l'efficacité du traitement
- Les signes de surdosage qui peuvent alerter et ainsi l'éducation thérapeutique du patient
- L'absence d'antidotes
- La non-recommandation voire la contre-indication en cas de grossesse
- Le signalement du traitement aux professionnels de santé
- Le port d'une carte de surveillance.

Ainsi, il existe des faiblesses dans la profession de pharmacien lors la délivrance des NACO, quelles que soient les années d'expérience. Ceci s'explique par : (16)

- L'utilisation récente de ces molécules
- La difficulté des différents dosages en fonction des indications (en traitement prophylactique ou curatif), d'autant qu'il y a un élargissement prévisible des indications
- Les diverses situations à risque hémorragique élevé.

11. Questions supplémentaires

11.1. Information/formation des pharmaciens sur les NACO

Comment avez-vous été informés et/ou formés sur les NACO ?

Tableau 37 : Question sur le moyen d'information ou de formation des pharmaciens sur les NACO

Internet	23 réponses sur 109 soit 22%
Formation continue	66 réponses sur 109 soit 61%
Enseignement / formation commune de base à la faculté de pharmacie	33 réponses sur 109 soit 31%
Industrie pharmaceutique	24 réponses sur 109 soit 22%
Patients	4 réponses sur 109 soit 4%

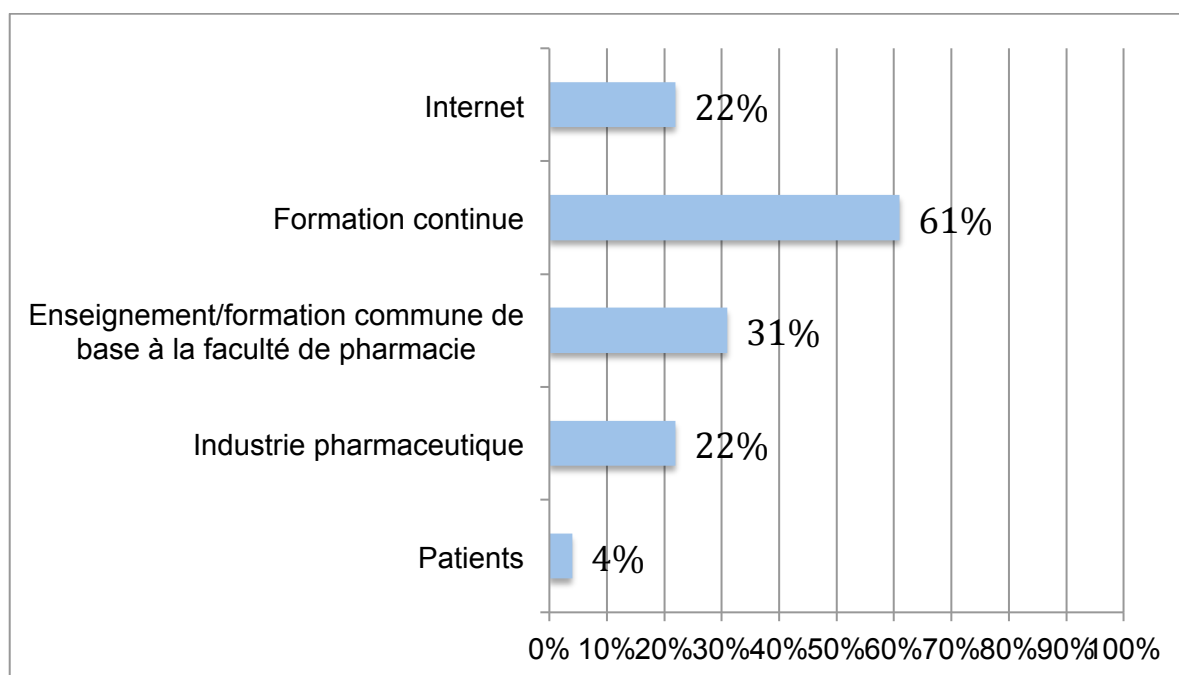


Figure 39 : Réponses obtenues sur le moyen d'information ou de formation des pharmaciens sur les NACO

La formation continue représente une part importante de la formation des professionnels, or des points semblent encore ne pas être suffisamment acquis. Ceci peut s'expliquer par les différences qui existent entre les molécules de NACO elles-mêmes (comme les indications et les adaptations posologiques).

La délivrance des NACO demande une formation continue, des rappels et des outils adaptés pour toutes les situations.

11.2. Besoins en information

Sur quelle(s) thématique(s) exprimez-vous des besoins concernant le suivi des patients sous NACO ?

Tableau 38 : Question sur les besoins attendus sur les NACO

Rappels des pathologies et des indications	69 réponses sur 109 soit 64%
Conseils officinaux	81 réponses sur 109 soit 75%
Interactions médicamenteuses	80 réponses sur 109 soit 74%
Communication avec le patient	48 réponses sur 109 soit 44%
Aucune	2 réponses sur 109 soit 2%

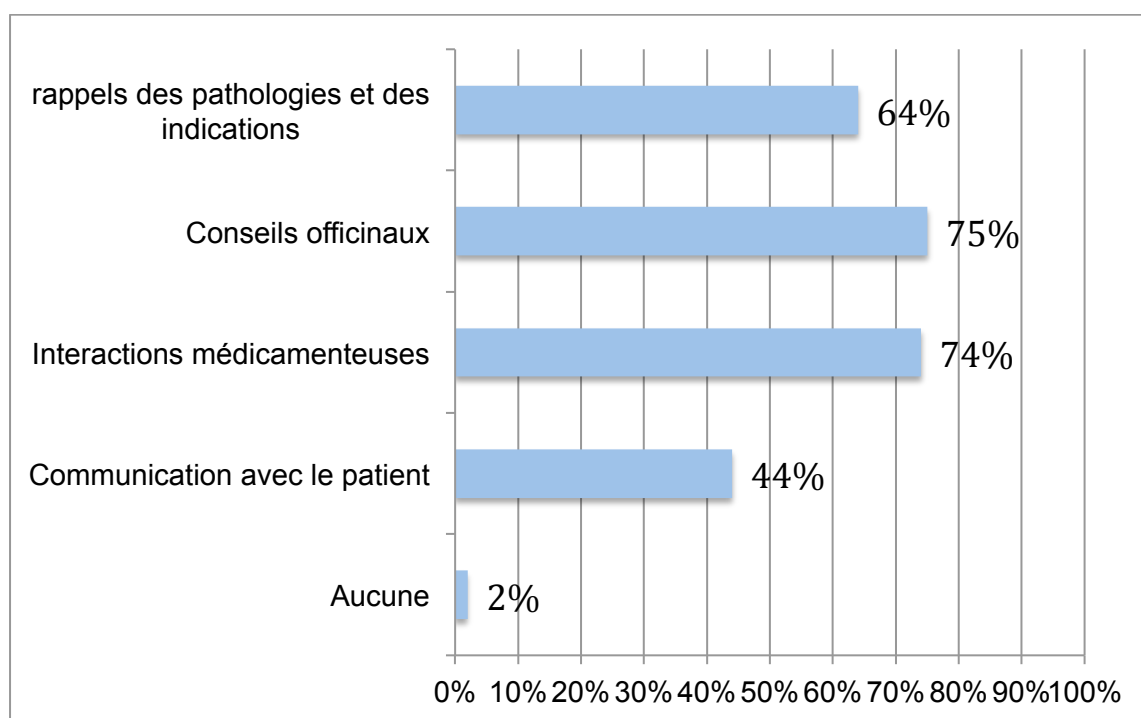


Figure 40 : Réponses obtenues sur les besoins attendus sur les NACO

Les réponses à cette question sont en adéquation avec les besoins en information des pharmaciens répertoriés grâce au questionnaire, notamment sur le rappel des pathologies et des indications, et sur les interactions médicamenteuses.

98% des personnes ayant répondu au questionnaire estiment avoir des besoins quant au suivi des patients sous NACO.

Quant à notre travail d'analyse au comptoir, et à la communication avec le patient et les conseils officinaux qui en découlent : ce volet est détaillé dans la partie IV, qui fait l'objet d'un livret pratique. (30)

11.3. Support d'information

Avez-vous eu besoin de support(s) d'information(s) pour répondre à ce questionnaire ?

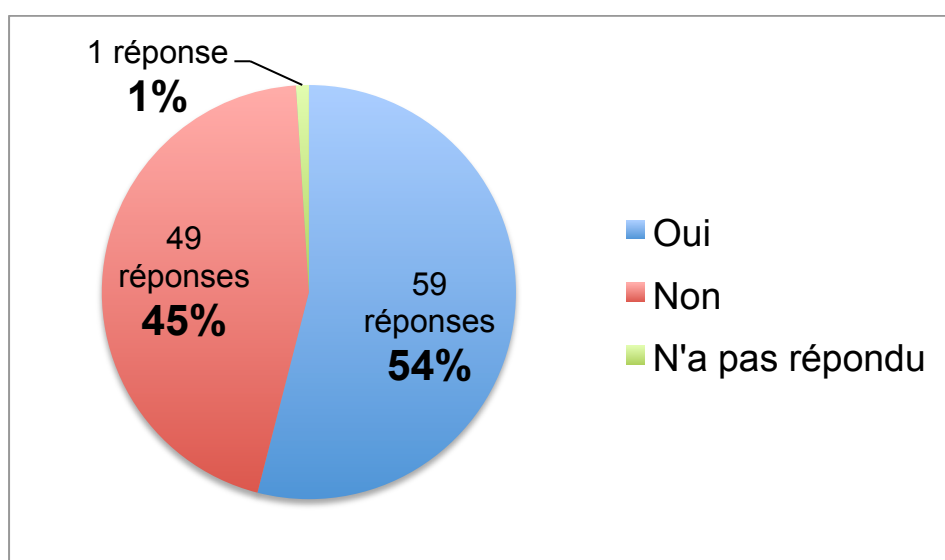


Figure 41 : Réponses obtenues sur le besoin ou non de support d'information pour répondre au questionnaire

54% des personnes reconnaissent avoir eu recours à un support d'information pour répondre à ce questionnaire. Or les réponses restent approximatives. Ceci peut s'expliquer par la l'abondance et la complexité des informations et la difficulté à les adapter au contexte officinal.

Partie IV :

Elaboration d'un livret-
pratique pour les
pharmaciens d'officine lors
de la délivrance d'un NACO

Selon les attentes des pharmaciens définies par les résultats du questionnaire, ce livret pratique regroupe toutes les étapes de la délivrance, de l'analyse de l'ordonnance aux conseils à donner au patient pour garantir le bon usage de ces molécules et la sécurité d'emploi.

Certains points seront plus détaillés, qui correspondent aux questions où le pourcentage de réponses a été le moins satisfaisant, notamment :

- Les indications de prescription et les schémas posologiques
- Les interactions médicamenteuses des NACO
- Les facteurs de risque hémorragique

Livret pratique sur la délivrance des NACO à l'officine

Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®

Les données de ce livret sont susceptibles d'évoluer avec le temps, une mise à jour régulière est nécessaire.

La nouveauté, l'absence de recul et la complexité des schémas posologiques des NACO conduit à avoir une grande vigilance au comptoir. La principale préoccupation de ces molécules est le risque hémorragique. Il faut savoir analyser les facteurs favorisant ce risque, s'assurer que toutes les précautions d'emploi sont appliquées et apporter tous les conseils de bon utilisation de ces médicaments aux patients. Le rôle du pharmacien est primordial pour éviter des risques de mésusage.

*Les abréviations utilisées ici sont : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens - AVC : accident vasculaire cérébral – CI : contre-indication - cp : comprimé - EP : embolie pulmonaire - ES : embolie systémique - ETEV : événements thromboemboliques veineux – PE : précaution d'emploi - **RP** : réduction posologique - TVP : thrombose veineuse profonde*

- **Quels sont les avantages et les inconvénients des NACO par rapport aux AVK ?**

Avantages	Inconvénients
- Pas de surveillance biologique de routine - Pas de réévaluation régulière de la posologie - Pas de traitement parentéral préalable - Pas d'interaction alimentaire - Ne sont pas des médicaments à marge thérapeutique étroite donc moins d'interactions médicamenteuses	- Absence d'antidotes - Ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale terminale voire sévère - La fonction rénale à vérifier régulièrement - Le manque de données dans les populations particulières (insuffisance rénale ou hépatique, grossesse, enfants...) - Un risque hémorragique augmenté dans certaines populations particulières

Selon les données cliniques, le risque hémorragique est similaire entre les AVK et les NACO, sauf les saignements GI qui sont plus fréquents et les saignements intracrâniens qui sont moins fréquents avec les NACO.

- **Quelles sont les situations qui ne nécessitent pas de changer le traitement par AVK par un traitement par NACO ?**

- INR stable sous AVK (et absence de signes de saignement)
- Insuffisance rénale sévère ou patient dialysé
- Dyspepsie, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent
- Patient coronarien
- Patients porteurs de valves cardiaques
- Suivi de l'état de coagulation du patient nécessaire
- Situations cliniques avec peu de données sur l'efficacité et sécurité des NACO

- **Rappel des contre-indications**

Les **principales contre-indications** des NACO sont :

- IR sévère
- IH associée à une coagulopathie
- Tout saignement évolutif significatif, troubles de l'hémostase ou lésion susceptible de saigner

- **Analyse d'une ordonnance avec un NACO**

Voici une proposition de travail d'analyse au comptoir lorsqu'un patient se présente avec une ordonnance avec un NACO, et de communication avec le patient :

Selon les situations, se référer au tableau correspondant.

A l'initiation d'un traitement

Dans un premier temps, on doit vérifier le **schéma posologique** (dosage, posologie et durée du traitement). Celui va dépendre :

- De l'indication : voir le **tableau 1**
- De l'âge du patient : voir le **tableau 2**
- Du poids du patient : voir le **tableau 3**
- De la fonction rénale (difficile à évaluer directement à l'officine, seulement si le patient présente des résultats biologiques ou le précise) : voir le **tableau 4**
- Des associations médicamenteuses : voir les **tableaux 5 et 6**
- Pathologies associées à un risque hémorragique particulier (difficile à évaluer au comptoir)

Remarque : plusieurs facteurs de risque hémorragiques peuvent être associés !

Si le schéma posologique est correct :

- Expliquer le traitement au patient (mécanisme d'action, la posologie, le moment de prise, l'intervalle de temps entre chaque prise, la durée du traitement)
- Insister sur l'importance de l'observance du traitement (les NACO ont une demi-vie courte !)
 - Et expliquer les mesures à prendre en cas d'oubli : voir **tableau 7**

- Rappeler au patient que l'absence de surveillance biologique de l'équilibre du traitement n'exclut pas un suivi de la fonction rénale : voir **tableau 8**
- Informer le patient quant aux éventuels effets indésirables, notamment sur les signes de saignement (éducation thérapeutique du patient sur les signes évocateurs d'un saignement et la nécessité de prévenir son médecin)
 - Un livret est téléchargeable sur le site <http://www.live-mvte.org/> (Carnet d'information "Vous et votre nouveau traitement anticoagulant" réalisé par la Ligue Française contre la maladie veineuse thromboembolique) et rappelle ces signes annonciateurs
- Avertir le patient sur les médicaments pris en automédication (AINS, millepertuis)
- Permettre au patient de porter sur soi une carte de surveillance propre à chaque NACO (on peut les demander au laboratoire directement).

Au renouvellement d'ordonnance

Les indications pour lesquelles la durée du traitement amènent à des renouvellements d'ordonnance sont : Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV (concernent des patients âgés, à la fonction rénale pouvant être altérée, et souvent poly-médicamentés) et prévention des TVP.

L'indication « prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure » conduit à une durée de traitement de quelques semaines maximum.

- Dialoguer avec le patient quant à la tolérance du traitement, notamment chez les populations dites sensibles
 - Le risque hémorragique doit être étroitement surveillé pendant toute la durée du traitement
 - *Un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise du médicament doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (disponible sur www.afssaps.fr ou dans le Dictionnaire Vidal)*
- S'assurer qu'un suivi de la fonction rénale est réalisé, voir également de la fonction hépatique et du dosage de l'hémoglobine (NFS)
- Evaluer l'observance du patient au traitement
 - Si elle semble insuffisante : insister sur l'importance de celle-ci, voire contacter le médecin prescripteur pour l'en avertir

Tableau 1 : Schémas posologiques pour chacun des NACO

Indications	Pradaxa®			Xarelto®			Eliquis®	
Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique	Si RP : 2 cp en une prise	2 cp en une prise		1 prise / j			2 prises / j	
Durée du traitement	De hanche : 28 à 35 jours De genou : 10 jours			De hanche : 5 semaines De genou : 2 semaines			De hanche : 32 à 38 jours De genou : 10 à 14 jours	
Prévention de l'AVC et l'ES en cas de FANV		Si RP : 2 prises / j	2 prises / j		Si RP : 1 prise/j	1 prise / j	Si RP : 2 prises / j	2 prises / j
Traitement de la TVP	Pas d'indication dans l'AMM				2 prises / j pendant 3 semaines puis :		Pas d'indication dans l'AMM	
Et prévention des récives sous de TVP et d'EP					Si RP : 1 prise / j	1 prise / j		

A prendre au cours d'un repas

Tableau 2 : Adaptations posologiques en fonction de l'âge du patient

NACO	Pradaxa®		Xarelto®			Eliquis®	
Indications	CO	FA	CO	FA	TVP	CO	FA
Age au delà duquel il faut une RP	≥ 75 ans (150 mg soit 2 cp de 75 mg en une prise)	≥ 80 ans ou ≥ 75 ans avec un risque hémorragique (220 mg/j soit 110 mg 2 x/j)	Aucune réduction posologique n'est recommandée (mais PE)			≥ 80 ans + insuffisance rénale légère à modérée ou poids ≤ 60 kg (5 mg/j soit 2,5 mg 2x/j)	

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure - FA : prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV - TVP : traitement initial de la thrombose veineuse et prévention de leurs récurrences sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire

Tableau 3 : Précautions particulières en fonction du poids du patient

Pradaxa®	Si poids ≤ 50 kg : surveillance clinique étroite
Xarelto®	Pas de surveillance ni d'adaptation posologique particulière
Eliquis®	Si poids ≤ 60 kg + insuffisance rénale légère ou modérée ou âge ≥ 80 ans : adaptation posologique recommandée (10 mg/j soit 5 mg 2x/j).

Tableau 4 : Mesures à prendre en fonction du degré de l'insuffisance rénale du patient

	Pradaxa®		Xarelto®			Eliquis®	
	CO	FA	CO	FA	TVP (TTT+P)	CO	FA
<u>Insuffisance rénale</u>							
Légère : CICr de 50 à 80 mL/min	PE	PE	PE	PE	PE	PE	PE
Modérée : CICr de 30 à 49 mL/min	RP : 150mg/j soit 2 x 75 mg en une prise	PE sauf si patient de + de 80 ans ou à risque élevé de saignement : RP : 220 mg soit 110 mg 2 x/j	PE	RP : 15 mg en 1 prise/j	15 mg en 2 prises/j pendant les 3 premières semaines puis RP : 15 mg en 1 prise/j	PE	PE sauf si la créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl + ≥ 80 ans ou poids ≤ 60 kg : RP : 5 mg soit 2,5 mg en 2 prises
Sévère : CICr de 15 à 29 mL/min	CI / non recommandé		PE+++			PE +++	RP : 5 mg soit 2,5 mg en 2 prises
Terminale : CICr ≤ 15 mL/min			Non recommandé			Non recommandé	

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure - FA : prévention des AVC et embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une FANV - TVP (TTT+P) : traitement initial des TVP et prévention de leurs récives sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire

Tableau 5 : Interactions des NACO

Tous les **NACO** sont des **substrats de la glycoprotéine P** qui limite leur absorption => les inhibiteurs de la glycoprotéine P augmentent leurs concentrations (mais seulement le Pradaxa® fait l'objet de réductions posologiques) !

Les « ...xabans » sont en partie métabolisés au niveau **hépatique** => les inhibiteurs puissants des CYP 3A4 augmentent leurs concentrations !

Les niveaux des interactions médicamenteuses sont :

-  : Contre-indication
-  : Non recommandé / Déconseillé
-  : Nécessite une réduction posologique
-  : Vigilance quant aux signes de saignement
-  : Association possible

Interaction médicamenteuse	Pradaxa® Substrat de la P-gp intestinal +++	Xarelto®	Eliquis®	Conduite à tenir
Augmentation du risque hémorragique				
Autres anticoagulants (AVK, HNF, HBPM)				Appeler le médecin
Aspirine à doses antiagrégantes et antiagrégants plaquettaires				Surveillance des signes de saignement, surtout gastro-intestinaux
AINS et glucocorticoïdes ISRS, ISRA				En cas d'automédication : conseiller du paracétamol
Inhibiteurs puissants de la P-gp et/ou du CYP 3A4				
Immunosuppresseurs : Ciclosporine Néoral® et Tacrolimus Prograf®			Pas de données	Ne pas délivrer, avertir le médecin
Antifongiques azolés : Itraconazole Sporanox® et Kétoconazole Nizoral®				Appeler le médecin (antifongique non azolé ?)
Antiviraux (SIDA) : Ritonavir Norvir® et Saquinavir Invirase®				Avertir le médecin
Antibiotiques : Clarithromycine Zeclar® et érythromycine Erythrocin®			Pas de données	Surveillance des signes de saignement
Anti-arythmiques : amiodarone Cordarone® , vérapamil Isoptine® , quinidine Sérécor®				Pour le Pradaxa® : vérifier une éventuelle RP (voir tableau 6) ou surveillance des signes de saignement
Dronédarone Multaq®			Pas de données	Ne pas délivrer, avertir le médecin
Inducteurs puissants de la P-gp et/ou du CYP 3A4				
Antiépileptiques inducteurs enzymatiques				Appeler le médecin (autre traitement antiépileptique ?)
Millepertuis Mildac®				Conseiller plutôt du <i>Rhodiola</i> ou du <i>Griffonia</i> , ou de l'homéopathie
Rifampicine Rifater®				Appeler le médecin (changement d'antibiotique ?)
Autres				
Antiacides				Peut être associé
Topiques gastro-intestinaux				A administrer 1h avant ou 2h après le NACO

Tableau 6 : Cas des anti-arythmiques en association avec le Pradaxa®

	Quinidine Sérécór	Vérapamil Isoptine®	Amiodarone Cordarone®
CO	RP : 150 mg = 2 cp de 75 mg en une prise	RP : 150 mg = 2 cp de 75 mg en une prise Attention si IR : 75 mg 1x/j	RP : 150 mg = 2 cp de 75 mg en une prise
FA	PE	RP : 220 mg = 1 cp de 110 mg 2 fois/jour	PE

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure - FA : prévention des AVC et embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une FANV

Remarque : le vérapamil doit être administré sous une forme « libération prolongée » et de préférence 2 heures avant le dabigatran.

Tableau 7 : Que faire en cas d'oubli de la prise d'un NACO ?

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
CO	Ne pas rattraper la dose, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli et poursuivre normalement le traitement avec 2 prises par jour
FA	Possibilité de rattraper la dose dans un délai de 6 heures , sinon poursuivre normalement le lendemain		
TTT TVP en phase aigüe puis :		Prendre immédiatement le cp oublié pour une prise de 30 mg/j , possibilité de prendre simultanément 2 cp de 15mg, poursuivre normalement le lendemain	
Prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'EP		Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	

Avec CO : prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique majeure - FA : prévention des AVC et embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une FANV

Tableau 8 : Le suivi de la fonction rénale

La fonction rénale est à évaluer au début du traitement mais également au cours du traitement :

Tous les ans en général
Tous les 6 mois chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg , si la ClCr à l'initiation du traitement était comprise entre 30 et 49 mL/min
Tous les 3 mois si la ClCr à l'initiation du traitement était < 30 mL/min
Dans l' immédiat en cas d'altération de la fonction rénale (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses)

Remarque : les rythme des contrôles n'est pas encore clairement établi.

- **Quels conseils peut-on donner aux patients ?**

- Pour les 3 NACO

- Prendre la/les prise(s) à la **même heure** chaque jour
- Trouver des moyens pour faciliter une bonne observance
- Rappeler le **suivi** annuel de la fonction rénale (ou plus si populations sensibles)
- Pour une femme en âge de procréer : suivre une contraception correctement
- Eviter les activités ou les sports pouvant entraîner un risque élevé de blessure
- En cas d'**interventions** chirurgicales programmées avec un risque de saignement : rappeler au patient que certains cas nécessitent l'arrêt du traitement pendant quelques jours
- Au cas où il s'agirait d'un **relais** AVK/NACO : s'assurer que l'AVK soit arrêté avant de commencer le traitement pas NACO et ne pas oublier que les NACO interfèrent avec les tests classiques de la coagulation
- Lorsqu'un patient se présente au comptoir avec des **signes de saignements qui alertent**, on doit :
 - Recommander au patient de ne pas prendre la dose suivante
 - Appeler le médecin pour évaluer le temps d'arrêt du traitement ou demander au patient d'aller consulter

- Voir si la dernière prise est récente, si c'est le cas : diriger vers une unité spécialisée pour l'administration de charbon activé
 - Pratiquer une compression locale si possible, comme lors d'un saignement de nez
 - Si les signes de saignement sont mineurs, s'assurer qu'ils ne perdurent pas
 - Si les signes de saignements sont sévères, avec une baisse de tension, il faut envoyer le patient aux urgences. Faire préciser au patient quelle dose il a pris et à quel moment.
- Lorsqu'un patient se présente au comptoir avec un suspicion de surdosage mais sans signes de saignement, on doit lui conseiller « d'attendre » et de vérifier qu'il n'y ait pas l'apparition de signes de saignement
- Pour le Pradaxa®
 - Ne **pas ouvrir la gélule** (pour ne pas augmenter la biodisponibilité), ne pas mâcher ni écraser
 - En cas de dyspepsie (car acide tartrique présent dans l'enveloppe), on peut conseiller un **IPP**, celui-ci ne modifie pas l'efficacité du traitement
 - Ne pas ouvrir le **blister** (risque de diminution de la biodisponibilité) pour mettre les gélules dans un pilulier => en cas de souci d'observance, mettre en place une alarme sur le téléphone, placer la boîte du médicament dans un endroit stratégique...
- Pour le Xarelto®
 - Pour les dosages de 15 ou 20 mg, à prendre au cours d'un **repas**
 - A prendre de préférence le **matin**
 - S'assurer qu'il n'y a pas d'intolérance connue au **lactose**
 - Possibilité dans les effets indésirables de **vertiges et somnolence** : attention quant à l'aptitude à conduire voitures ou engins
 - Possibilité de placer les comprimés dans un **pilulier**
 - Possibilité d'**écraser** le comprimé pour le mettre dans un yaourt ou une compote
- Pour Eliquis®
 - S'assurer qu'il n'y a pas d'intolérance connue au **lactose**
 - Possibilité de placer les comprimés dans un **pilulier**
 - Attention à l'**âge**, au **poids** et la **fonction rénale** !

Exemples de situations pratiques

Que faire si un patient sous Pradaxa® se présente à l'officine avec un saignement du nez et une pâleur importante ?

Ce sont des signes annonciateurs d'un surdosage en anticoagulant, il faut appeler le **médecin** pour l'en avertir, décider des mesures à prendre quant aux prochaines doses et lui préciser l'heure et la dose de la **dernière prise** (si la prise est récente, administration éventuelle de charbon activé). On peut également prendre la **tension** du patient. Si celle-ci est trop basse, il faut l'envoyer aux urgences (signe d'un saignement interne).

Il faut également dire au patient qu'il ne faut surtout pas arrêter le traitement sans l'avis de son médecin (compte tenu du risque de complication thrombotique).

Un patient se présente au comptoir avec un résultat de laboratoire d'analyse médical. Ce patient, de 77 ans, est sous Xarelto® depuis 6 mois et vient pour son renouvellement. Quels paramètres doit-on vérifier régulièrement pour ce patient sous NACO ?

Il faut vérifier la **fonction rénale** et l'adaptation posologique si nécessaire, la **fonction hépatique** et le taux **d'hémoglobine** (indicateur d'anémie)

NB : le rythme des contrôles n'est pas encore clairement établi par les auteurs.

De plus, il nous précise qu'il lui reste des ordonnances pour des prescriptions de l'évaluation de l'INR, car avant il était sous AVK mais son INR était trop instable. Que lui répondre ?

L'INR n'est pas adapté pour évaluer l'efficacité du traitement par NACO. De plus, les NACO ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine et ni d'ajustement posologique.

Quels sont les médicaments d'automédication à ne pas conseiller lorsqu'un patient est sous NACO ?

Les **AINS** (car risque d'hémorragie gastro-intestinale et effet délétère sur le rein) et le **millepertuis** (inefficacité du traitement par induction enzymatique). En alternative, on peut proposer respectivement du paracétamol et de l'homéopathie ou d'autres plantes (*Rhodiola* ou *Griffonia* par exemple).

*Un patient se présente avec une ordonnance avec du Pradaxa®, il est traité depuis 5 mois en prévention de l'AVC et de l'ES pour une **fibrillation atriale** non valvulaire, on constate qu'il est passé à un dosage de 150 mg en 2 prises à 110 mg en 2 prises par jour. Le patient a **77 ans**, il est traité également par de la **Cordarone®** et nous précise qu'il avait régulièrement des saignements de nez. Qu'en pensez-vous ?*

Le patient cumule déjà 3 facteurs de risque hémorragique : l'âge, l'interaction avec un inhibiteur puissant de la P-gp et un signe de saignement, ce qui a alors nécessité une adaptation posologique pour diminuer le risque de saignement.

*Un patient se présente au comptoir avec une ordonnance avec du Xarelto®. Dans l'historique, on voit qu'il prenait ce dernier mois du Pradaxa®. Il nous explique que sa fonction rénale s'est dégradée. Comment effectuer ce **relais NACO/NACO** ?*

Le changement peut être effectué dès la **prochaine dose** qui était prévue (sauf si situation clinique particulière).

Que faire si un patient prend une double dose d'un NACO ?

- S'il s'agit de Pradaxa® ou Eliquis® à 2 prises par jour (dans la FA) : **renoncer** à la prochaine dose prévue (donc celle dans 12h, reprise après 24H).
- Si il s'agit de Xarelto® à une prise par jour : **continuer normalement** le lendemain, il n'y a pas de saut de la prochaine dose quotidienne.

Que faire si un patient n'est pas sûr quand à la prise de sa dernière dose de NACO ?

- S'il s'agit de Pradaxa® ou Eliquis® avec 2 prises par jour (dans la FA) : **ne pas prendre** un autre comprimé mais continuer normalement (dans 12h)
- S'il s'agit de Xarelto® à un comprimé par jour : **prendre** un autre comprimé et continuer normalement le lendemain.

Un patient se présente à l'officine avec une ordonnance avec du Pradaxa®. Il nous précise qu'il va à l'hôpital la semaine prochaine pour une biopsie cutanée et nous demande si il doit arrêter son traitement ?

Il faut expliquer au patient que les interventions pour lesquelles il n'y a pas de **risque hémorragique** particulier ne nécessitent pas **l'arrêt** du traitement.

Conclusion

Selon les dernières données de vente, 30% des anticoagulants utilisés en 2013 sont des NACO (1). Avec les années, les pharmaciens s'imprèneront de tous les aspects de la délivrance de ces médicaments. Ils devront se tenir informé de l'évolution des nouvelles recommandations émises pour les organismes de la santé, quant à l'utilisation et aux moyens de surveillance de ces molécules (19). Les effets indésirables et les données recueillies au fil du temps permettront de mieux maîtriser l'utilisation de ces molécules pour les populations où les données sont aujourd'hui limitées (âge avancé, poids extrême, fonction rénale ou hépatique altéré ou en présence d'associations médicamenteuses).

Aussi, de nouvelles indications pourraient obtenir une extension d'AMM, c'est le cas du Xarelto® dans l'indication : « prévention des évènements artéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un syndrome coronaire aiguë en association avec l'acide acétylsalicylique seul ou avec de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine ».

La courte demi-vie de ces molécules permet de compenser l'absence d'antidotes dans de nombreuses situations. Mais la prise en charge des hémorragies majeures ou des actes chirurgicaux en urgence reste difficile. C'est pourquoi certains antidotes sont en cours de développement : (19)

- Pour le dabigatran : des anticorps monoclonaux générés chez la souris puis humanisés
- Pour les « xabans » : un leurre recombinant du facteur Xa (12)

De plus, de nouvelles molécules sont en cours de développement, avec des cibles différentes sur la cascade de la coagulation (comme des molécules anti-facteur IXa, des inhibiteurs du complexe facteur tissulaire ou facteur VII activé).

Les NACO et les molécules en cours de développement laissent présager un enrichissement de l'arsenal thérapeutique du traitement préventif et curatif de la thrombose veineuse et artérielle. De plus, si des antidotes sont développés et des données hiérarchisées pour toutes les populations : plus de différence entre essais cliniques et « vie réelle », peut être viendra le temps où les NACO ne seront pas plus qu'une alternative aux AVK...

Bibliographie

1. **ANSM, CNAMTS, HAS.** Communiqué de presse NACO - ANSM 27 novembre 2013. *Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa, Xarelto, Eliquis.* 27 novembre 2013.
2. **Gouault-Helmahn M.** *Aide-mémoire d'hémostase.* Médecine-Sciences Flammarion 2006. p 3-25.
3. **Samama M-M et collaborateurs.** *Hémorragies et thromboses - Du diagnostic aux traitements.* [éd.] Masson. 2ème édition. novembre 2008.
4. **Wordpress.** Exploration de l'hémostase en pratique dentaire. [En ligne] 5 juin 2013. votredentiste.wordpress.com/2010/10/11/exploration-de-lhmostase-en-pratique-dentaire/.
5. **Université Pierre & Marie Curie - La science à Paris.** Génétique - détection indirecte. [En ligne] 8 juin 2013. Figure 8-9 : Cascade de la coagulation. www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/applications/indirecte.html.
6. **Bezeaud A, Guillin M-C.** Exploration et physiologie de l'hémostase. [En ligne] [Citation : 8 juin 2013.] [http://hemostasep2.geht.org/pages/P2hemostase-page10-proteine C](http://hemostasep2.geht.org/pages/P2hemostase-page10-proteineC).
7. **Gouin I, Allo J-C et propositions du Groupe Thrombose.** Prise en charge des patients sous anticoagulants oraux. [En ligne] 15 avril 2013. [Citation : 10 octobre 2013.] Figure : Mode d'action des anticoagulants. www.urgences-serveur.fr/prise-en-charge-des-patients-sous,2002.html.
8. **Montaron S.** Pradaxa : les nouveaux anticoagulants sur la sellette. *Le républicain lorrain.* 10 octobre 2013.
9. **Eliette P.** Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. *La revue prescrire.* mars 2013, p. 202-206.
10. **Le moniteur des pharmacies.** AVK et anticoagulants oraux - 15 cas pratique. *cahier 2 du n°2929.* 14 avril 2012, p4, p7-10.

11. **Delavenne X, Laporte S, Mismetti P.** Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Revue médicale suisse*. 5 février 2014, p 319-324.
12. **Samama M-M, Conard J, Flaujac C, Combe S, Horellou M-H.** Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *Journal des maladies vasculaires*. 2011, Vol. 36.
13. **Godier A, Samama G-M.** Les nouveaux anticoagulants oraux vont-ils changer la donne ? *Journal des maladies vasculaires*. 5 janvier 2010, Vol.35, P 146-157.
14. **Delavenne X, Zufferey P.** Nouveaux anticoagulants oraux : mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. *La lettre du pharmacologue*. juillet-août-septembre 2012, Vol. 28, n°3, p 78-82.
15. **Bertoletti L, Mismetti P.** Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse. [éd.] Elsevier masson. 19 décembre 2010, Vol. 28, P 1008-1016.
16. **ANSM.** *Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance*. Juillet 2012. Disponible sur www.ansm.sante.fr.
17. **ANSM.** Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran. *ANSM santé*. [En ligne] 14 février 2013. [Citation : 20 septembre 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>.
18. **ANSM.** Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information. [En ligne] 20 septembre 2013. [Citation : 12 décembre 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>.
19. **Smadja D.** Les nouveaux anticoagulants oraux : halte à la polémique! *La revue du praticien*. Octobre 2013, Vol. 63.
20. **Boehringer-Ingelheim.** Guide de prescription de Pradaxa pour la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux. avril 2012.

21. **Boehringer Ingelheim.** Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). *dabigatran (Pradaxa)*. disponible sur <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

22. **HAS - Commission de la transparence.** *Avis - Pradaxa*. 29 février 2012.

23. **World Pharma News.** Benefits of Pradaxa maintained in difficult to treat patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure. *Distil Pharma*. [En ligne] 19 juillet 2013. [Citation : 20 septembre 2013.] photo dosages du Pradaxa. <http://www.distilinfo.com/pharma/2013/07/19/benefits-of-pradaxa-maintained-in-difficult-to-treat-patients-with-atrial-fibrillation-and-symptomatic-heart-failure/>.

24. **Mismetti P, Laporte S.** Dabigatran : données pharmaco-cliniques. [éd.] Elsevier Masson. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009, Vol. 28. disponible sur www.sciencedirect.com.

25. **Horde P.** AVC - Symptômes. *santé médecine.net*. [En ligne] [Citation : 20 septembre 2013.] <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/228-symptomes-de-l-avc>.

26. **Blommel M, Blommel A.** Medscape multispecialty. *Dabigatran Etexilate : A Novel Oral Direct Thrombin Inhibitor*. [En ligne] 2011. [Citation : 15 septembre 2013.] Figure 1 : Chemical structures of the prodrug, dabigatran etexilate, and dabigatran. www.medscape.com/viewarticle/748180_2.

27. **Samama M-M, Depasse F, Laboratoire Biomnis à Verdun.** Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. *John Libbey eurotext*. [En ligne] [Citation : 5 octobre 2013.] www.jle.com/e-docs/00/04/4F/60/article.phtml.

28. **Laporte J-R.** Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. *Prescrire la revue*. 2011, p. 30. téléchargé sur prescrire.org.

29. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P.** *European Heart Rhythm Association Practical - Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. European society of cardiology. 31 mai 2013. p 625-650.

30. **AFSSAPS**. Point d'information. *Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir*. Avril 2012. disponible sur www.ansm.sante.fr.
31. **Bayer santé**. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). *rivaroxaban (Xarelto)*. disponible sur <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
32. **HAS - Commission de la transparence**. Avis - *Xarelto*. 14 mars 2012. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf.
33. **Bayer**. Xarelto : two new indications for oral anticoagulant. *MIMS*. [En ligne] [Citation : 6 octobre 2013.] Photo : Xarelto dosages. www.mims.co.uk/news/1114096/.
34. **Mismetti P, Laporte S**. Rivaroxaban : données pharmaco-cliniques. [éd.] Elsevier Masson. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2008. disponible sur www.sciencedirect.com.
35. **HAS**. *Xarelto, anticoagulant oral, Progrès thérapeutique mineur par rapport à l'énoxaparine dans la prévention des thromboses veineuses profondes après prothèse totale de hanche ou de genou*. 21 janvier 2009.
36. **Allain P**. Rivaroxaban, anticoagulant inhibiteur du facteur Xa. [En ligne] 11 juillet 2008. [Citation : 10 octobre 2013.] Formule du rivaroxaban. <http://www.pharmacorama.com/ezine/20080711092620.php>.
37. **Membres du groupe de travail RivaMoS Suisse et du groupe Working Party on Haemostasis de la société suisse d'hématologie**. Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto) dans la pratique. 26 juin 2013.
38. **Bristol-Myers Squibb / Pfizer**. Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). *Apixaban (Eliquis)*. disponible sur <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
39. **HAS - Commission de la transparence**. Avis - *Eliquis Laboratoire Bristol-Myers Squibb*. 2012.

40. **Hill A.** Eliquis approved by Nice. *Pharmafile*. [En ligne] 28 février 2013. [Citation : 15 octobre 2013.] Photo : Eliquis dosages. www.pharmafile.com/news/178555/eliquis-aproved-nice.
41. **Vidal.** Eliquis 2,5 mg cp pellic. *Vidal, La base de données en ligne des prescripteurs libéraux*. [En ligne] 16 janvier 2014. [Citation : 20 janvier 2014.] <http://www.vidal.fr/Mediacament/eliquis-107620-pharmacocinetique/htm>.
42. **Anonyme.** Apixaban. *AbMole BioScience*. [En ligne] [Citation : 2 mars 2014.] <http://www.abmole.com/products/apixaban.html>.
43. **Champy A.** Anticoagulants oraux, des classiques aux nouveautés. octobre 2012, Vol. N°95, p 45-47.
44. **ANSM.** *Lettre aux professionnels de santé - Informations sécurité patients*. septembre 2013. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis, Pradaxa, Xarelto.
45. **Doux fils J, Larock A-S.** Recommandations de bonnes pratiques pour l'usage des nouveaux agents anticoagulants oraux. [En ligne] [Citation : 5 novembre 2013.] <http://www.chumontgodinne.be/files/Prestention>.
46. **HAS.** *Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto)*. juillet 2013.
47. **Angoulvant T.** Le dabigatran est associé à un sur-risque d'évènements coronariens. *BIP31.fr (Bulletin d'informations de Pharmacologie)*. 2012, p. 32.
48. **CRPV de Champagne-Ardenne.** *Echos de Pharmacovigilance*. septembre 2012. p. 3, n°1.
49. **ANSM.** Risques liés à l'utilisation du millepertuis. [En ligne] 1 mars 2000. [Citation : 13 novembre 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/presse-Communique-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>.
50. **Achille E.** Soigner sa dépression sans médicaments. *Au féminin santé AZ*. [En ligne] [Citation : 20 Février 2014.] <http://sante-az.aufeminin.com/therapies/antidepresseur-naturel.html>.

51. **Boulet J.** *Dictionnaire de l'homéopathie*. [éd.] Editions du Rochet. février 2006. p. 139.
52. **Le moniteur des pharmacies.** cahier 2 du n°2966. *Spécial AVK et nouveaux anticoagulants oraux 1ère partie*. 19 janvier 2013, P 4-5, P 20-25.
53. **Schlep H, Missoum N.** *Eliquis (apixaban) 5 mg - nouveau dosage et nouvelle indication*. [prod.] Bristol-Myers Squibb et Pfizer. 13 janvier 2014. Carte de surveillance du patient.
54. **Anonyme.** Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque. [En ligne] [Citation : 2013 septembre 10 .]
55. **Gex L, Bernard C, Spahr L.** Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Revue médicale Suisse*. 29 septembre 2010, Vol. N°264. disponible sur <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=35120>.
56. **Coucq T.** La fibrillation auriculaire. *Pharmacien Giphar*. [En ligne] 19 Août 2013. [Citation : 11 septembre 2013.] <http://www.pharmaciengiphar.com/maladies/coeur-et-vaisseaux/fibrillation-auriculaire/fibrillation-auriculaire>.
57. **Eureka.** Les traitements anticoagulants. *Eureka santé*. [En ligne] [Citation : 10 juin 2013.] www.eurekasante.fr/medicaments/anticoagulants.fr.
58. **Nenninger T, Vallotton T.** Syndicat des jeunes biologistes médicaux. *Lettre destiné au ministre de la santé*. 17 septembre 2013.
59. **Robert-Géraudel A.** Les NACO pour les nuls...qui sont parfois conduits à en gérer les risques. *the heart.org - Medscape France*. [En ligne] 4 avril 2013. [Citation : 5 janvier 2014.] www.medscape.fr/voirarticle/3525291.
60. **Samama M-M.** Carnet d'information : "vous et votre nouveau traitement anticoagulant". *Ligue française contre la maladie veineuse thrombo-embolique*. [En ligne] <http://www.live-mtev.org/>.

Annexes

Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque (54)

Classe NYHA I :

Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.

Classe NYHA II :

Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.

Classe NYHA III :

Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.

Classe NYHA IV :

Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.

Score de Child-Pugh :

Figure 42 : Définition du score de Child-Pugh (55)

Tableau 1. Score de Child-Pugh INR : International normalized ratio ; TP : taux de prothrombine.			
	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points : Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100% Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80% Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%			

La fibrillation auriculaire ou atriale : (56)

C'est la plus fréquente des arythmies cardiaques en France (750 000 patients). Elle correspond à un rythme cardiaque rapide et irrégulier. Il y a une dépolarisation anarchique des cellules auriculaires, ce qui entraîne une contraction rapide et irrégulière des ventricules.

L'étiologie provient des oreillettes qui se contractent anormalement vite et qui entraînent une stase sanguine, des risques de formation d'un thrombus intra-auriculaire qui peuvent être à l'origine d'accidents emboliques.

Cette pathologie peut être asymptomatique, ce qui rend difficile son diagnostic et peut se révéler lors d'une complication, en particulier un AVC.

Dans les autres cas, elle se manifeste par des palpitations, une dyspnée, une asthénie, des précordialgies (douleurs thoraciques), des malaises... Elle varie fortement d'une personne à l'autre, la fibrillation auriculaire peut être paroxystique, le rythme cardiaque normale est retrouvé en moins de 48h, persistante, elle persiste plus de 7 jours malgré les traitements, ou permanente.

Il existe des facteurs de risque, comme l'âge, mais également en cas d'hypertension artérielle ou les antécédents de maladies cardiaques, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies mitrales, le diabète. Les autres facteurs favorisants sont l'alcool, les apnées du sommeil, l'inflammation de l'enveloppe du cœur, l'effort physique, la bradycardie....

Les complications possibles sont de deux types. Le premier type correspond à des complications hémodynamiques, l'insuffisance cardiaque (avec une altération du remplissage ventriculaire), et la seconde correspond à des complications thromboemboliques, en particulier l'accident vasculaire cérébral. La FA multiplie par 5 le risque d'AVC, d'où la prescription d'anticoagulants.

Un patient atteint de FA peut également être traité par des médicaments qui ont une action sur la fréquence cardiaque et/ou le rythme sinusal, comme les bêtabloquants et les anti-arythmiques. Certains sont responsables d'une augmentation de l'effet anticoagulant.

CORRECTION DETAILLEE DU QUESTIONNAIRE

INDICATIONS

1 Concernant les AVK et les NACO

- Ils ont tous une indication dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines FA : **VRAI**
- Ils ont tous une indication dans la prévention des complications thrombo-emboliques post chirurgie de la hanche et/ou genou : **FAUX**

Cette indication est valable pour les NACO mais pas pour les AVK.

- Seuls les AVK ont l'indication dans la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire : **FAUX**

Le Xarelto® a obtenu en 2012 une extension d'AMM pour cette indication.

- Le rivaroxaban peut être utilisé à la phase aiguë d'une TVP : **VRAI**

SCHEMA POSOLOGIQUE, SURVEILLANCE ET RELAIS

2 Idéalement la prise de Previscan® se fait de préférence :

- Le matin
- Le soir : **VRAI**
- Le matin et soir

Dans le but de pouvoir, dès le résultat de l'INR réalisé le matin, adapter si besoin, la posologie de la prise du soir.

Cependant l'heure théorique de prise est celle où le patient est le moins sûr de l'oublier.

- **alarme ou message sur le téléphone portable, la tablette, le réveil**
- **prise du médicament à des moments précis : début du repas, journaux télévisés...**
- **rangement du médicament près de la brosse à dents, du réveil...**

Remarque : pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments les comprimés doivent être conservés dans leur emballage, ainsi que les fractions de comprimés non utilisés. Il ne faut pas mettre dans les piluliers ou semainiers ces médicaments à posologie évolutive.

Moniteur 2966

3 Pour les NACO, le schéma posologique dépend de :

- L'indication : **VRAI**
- Est toujours le même : **FAUX**

- De l'âge **VRAI** Un âge avancé nécessite une réduction de posologie.
- Du sexe **FAUX**
- De la fonction rénale **VRAI** Les 3 NACO sont éliminés en partie par voie rénale, notamment pour le Pradaxa®. Une insuffisance rénale, même légère, peut conduire à un surdosage.

4 La valeur cible de l'INR pour les AVK :

- Est toujours comprise entre 2 et 3 **FAUX**
- Dépend de l'indication **VRAI**

Même si pour la majorité des patients celle-ci est comprise entre 2 et 3 la valeur cible de l'INR dépend de l'indication.

Indications	Recommandation INR cible Durée de traitement
Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes	
Fibrillations auriculaires et flutters auriculaires	INR cible : 2,5 (INR 2 à 3) A vie
Valvulopathies mitrales	INR cible : 3,7 (INR 3 à 4,5) A vie
Prothèses valvulaires mécaniques	INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient A vie
Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués	INR cible : 2,5 (INR 2 à 3) Au moins 3 mois (la poursuite du traitement est à discuter au cas par cas)
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention des récurrences	INR cible : 2,5 (INR 2 à 3) 3 à 6 mois Parfois à vie en cas de récurrences idiopathiques

(Sources : mise au point sur le bon usage des médicaments AVK, ANSM, avril 2009)

5 Lors de l'introduction d'un AVK, la surveillance de l'INR est quotidienne pendant la première semaine de traitement

FAUX

L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers. Il ne faut jamais utiliser de dose de charge.

Le premier contrôle de l'INR s'effectue après la troisième prise d'AVK, c'est-à-dire le matin du 4ème jour. Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du précédent entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle.

(Bon usage des médicaments AVK ANSM)

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif (2 par semaine, puis 1 par semaine pendant 3 semaines), jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois entre deux contrôles.

(Moniteur N2966 cahier 2 19 janvier 2013)

6 Les dispositifs d'auto-mesure pour la surveillance de l'INR sont disponibles en France

VRAI

Si vrai, sont-ils remboursés dans toutes les indications ? pour ceux ayant répondu NON ou ayant indiqué que le remboursement s'effectue pour les enfants de moins de 18 ans.

Il existe en France deux dispositifs d'auto-mesure d'INR. La mesure s'effectue sur une goutte de sang prélevée sur le côté du bout d'un doigt.

Les deux lecteurs actuellement commercialisés sont inscrits sur la LPPR aux tarifs respectifs de 790 euros et 1136 euros. La HAS n'a recommandé leur prise en charge intégrale que pour les enfants de moins de 18 ans sous traitement AVK au long cours.

Bien qu'utilisés rarement, la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione peuvent être utilisés chez les enfants, dans les mêmes indications que l'adulte.

Ces dispositifs sont garantis deux ans et disponibles en pharmacie :

Le Coaguchek XS (Roche Diagnostics) et sa version **Coaguchek XS plus System** réservée aux hôpitaux.

Le lecteur **INRatio2** (AAZ-LMB) est conçu pour un usage professionnel ou pour un autocontrôle par le patient.

En pratique

En ce qui concerne l'obtention de la goutte de sang, les conseils sont les mêmes que pour l'auto-piqueur glycémique.

Prescription de l'appareil, formation et suivi des patients doivent être assurés par un service de cardiologie ou de pédiatrie. Parents et enfants reçoivent une éducation au traitement par AVK et une formation à l'auto-mesure.

(moniteur 2966)

D'autres pays tels que les Etats-Unis, le Canada, l'Allemagne le Royaume Uni, la Belgique ont recours à ces dispositifs d'auto-mesure pour le contrôle de l'INR chez les patients adultes traités par AVK.

(Rapport has octobre 2008)

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1117129&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli)

[fiche?p_code_tips=1117129&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1117129&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli)

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1175322&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli)

[fiche?p_code_tips=1175322&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1175322&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli)

7 Un contrôle de l'INR doit être fait 3 à 4 jours après tout modification de traitement (mise en route ou arrêt d'un ou plusieurs médicaments associés)

VRAI

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont nombreux.

Lors d'un changement de dose, il faut attendre 3 jours c'est-à-dire la période d'équilibre pour contrôler l'INR. Les contrôles suivants sont réalisés tous les 2 à 4 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible.

8 La prise de NACO ne nécessite pas de surveillance biologique de l'équilibre du traitement

VRAI

Ceci rend beaucoup moins contraignant un traitement par NACO par rapport au traitement par AVK. En contre partie, le professionnel de santé doit être d'autant plus vigilant quant à la bonne observance du patient au traitement et à l'apparition des signes annonciateurs d'un surdosage.

9 Concernant les NACO, quels sont les paramètres biologiques auxquels il faut prêter attention :

- la fonction hépatique **VRAI** Notamment pour le rivaroxaban et l'apixaban
- la fonction rénale **VRAI** Pour les 3 NACO, surtout le dabigatran
- la fonction cardiaque **FAUX**

10 Un traitement par AVK est toujours prescrit en relai d'un traitement par héparine

FAUX

Dans les situations de FA, en prévention des complications thromboemboliques, la prescription de l'AVK est initiale sans passer par de l'héparine.

Rappels dans le cadre de la mise en place d'un relais héparine par antivitamine K :

Dans ce type de relais, la prescription d'AVK se fait précocement, dès les deux premiers jours d'héparinothérapie. Cela s'explique par le fait qu'il existe un temps de latence d'environ 48h, avant de voir l'action anticoagulante des AVK.

L'héparine est maintenue pendant toute la durée de recherche de l'INR cible, et est arrêtée lorsque 2 INR consécutifs à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique recherchée.

(Bon usage du médicament AVK ANSM juillet 12)

11 Un relais AVK/NACO est possible :

VRAI

L'AVK doit être arrêté avant de commencer le traitement par NACO.

12 Un relais NACO/AVK est possible

VRAI

Les traitements par NACO et par AVK seront pris simultanément pendant quelques jours jusqu'à la valeur attendue de l'INR.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

13 Concernant les AVK :

- Ces molécules nécessitent une précaution d'emploi avec les **ISRS** (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) : **VRAI**

« Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt. »

(vidal 2004)

- Ces molécules sont contre-indiquées avec le **miconazole** : **VRAI**

Association formellement contre-indiquée que ce soit par voie générale ou locale.

Risque hémorragique accru via deux mécanismes :

- Compétition des deux médicaments au niveau des protéines de transport avec augmentation de la forme libre de l'AVK (donc active).
- Inhibition du métabolisme hépatique de l'AVK.

- Ces molécules nécessitent des précautions d'emploi particulières avec les **molécules inductrices ou inhibitrices de la P-glycoprotéine** : **FAUX**
Les AVK ne sont pas des substrats de la P-glycoprotéine.

Se référer à ansm schéma commun des AVK juillet 11 ou au Vidal

CF TABLEAU DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

14 Concernant les NACO, certains anti-arythmiques (amiodarone, vérapamil...) nécessitent une précaution d'emploi voire une adaptation posologique avec :

- la dabigatran **VRAI**

Certains anti-arythmiques sont des inhibiteurs puissants du transporteur glycoprotéine P au niveau intestinal, dont le dabigatran est un substrat. En cas d'utilisation concomitante, le dabigatran voit sa concentration plasmatique augmentée, tout comme le risque de saignement, c'est pour cela qu'il est parfois nécessaire d'en réduire sa posologie de moitié.

- le rivaroxaban **FAUX**
- l'apixaban **FAUX**

Le rivaroxaban et l'apixaban sont également des substrats de la P-gp mais à des moindres proportions, nécessitant tout de même une précaution d'emploi.

- aucun des 3 **FAUX**

15 L'association d'un anticoagulant oral avec le millepertuis est à prendre en compte pour :

- AVK :
Le millepertuis est un inducteur enzymatique du cytochrome 3A4 du cytochrome P450. Une association millepertuis + AVK a pour conséquence une diminution de l'activité anticoagulante de l'AVK avec un risque accru de thrombose.

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

- Le dabigatran **VRAI**

Le millepertuis est également un inducteur du transporteur glycoprotéine P, diminuant les concentrations plasmatiques du dabigatran qui est un substrat, modifiant l'activité anticoagulante de cette molécule.

- Le rivaroxaban **VRAI**

Comme pour les AVK, l'effet inducteur enzymatique du millepertuis peut diminuer l'effet anticoagulant du rivaroxaban.

- L'apixaban **VRAI**.

Comme pour les AVK, l'effet inducteur enzymatique du millepertuis peut diminuer l'effet anticoagulant de l'apixaban

16 L'association d'un anticoagulant oral avec les topiques gastro-intestinaux est à prendre en compte avec :

Les AVK et les NACO **VRAI**

Les topiques gastro-intestinaux sont à prendre à distance des AVK ou des NACO : au moins deux heures après ou au minimum trente minutes avant l'anticoagulant oral, afin de ne pas diminuer l'absorption de ce dernier.

17 Sous AVK il faut surveiller son alimentation :

VRAI

Bien qu'aucun aliment ne soit interdit, certains peuvent interagir avec les AVK et faire varier les résultats de l'INR.

Il s'agit des aliments renfermant de la vitamine K, celle-ci participe à la formation des facteurs de la coagulation ; donc en augmentant son apport on risque d'abaisser la valeur de l'INR et potentiellement d'augmenter les risques de thrombose.

Ce n'est qu'en cas d'anticoagulation chroniquement mal équilibrée qu'il convient de faire une enquête alimentaire détaillée (fiche de transparence AVK décembre 2000, afssaps)

Les apports journaliers recommandés en vitamine K varient selon les saisons et se situent généralement entre 1 et 2.5 µ/kg /jour. Ils doivent être fournis par un régime alimentaire adapté.

<http://www.nutri-facts.org/fra/vitamines/vitamine-k-phyloquinone/apports-recommandes/>

La vitamine k est liposoluble. La chaleur de la cuisson n'a pas d'incidence notable sur la quantité de phylloquinone (vitamine K1) contenue dans les aliments.

Il est possible de consommer les aliments listés ci-après mais leur consommation doit être régulière, répartie dans l'alimentation et sans excès.

Classification des aliments par teneur décroissante en vitamine K

De 100 à 1000µ/100g:

Huile de colza et de soja, brocoli, chou vert, chou de Bruxelles laitue, cresson, persil, épinard, asperge, fenouil.

Attention, les aliments fermentés tels que la choucroute (chou fermenté), le nato (soja fermenté) ou le fromage frais fermenté (selon la souche de bactéries) sont très riches en vitamine K.

De 10 à 100µ/100g :

Haricot vert, fève, pois chou rouge, chou-fleur, concombre avec peau , reine-claude, poireau, huile d'olive, margarine.

De 1 à 10µ/100g :

Laits et produits laitiers : crème, beurre, fromage,

Céréales et dérivés : orge, avoine, pain complet, son de blé,

Produits carnés : bœuf haché, foie de génisse et d'agneau,

Fruits, légumes, autres végétaux : pomme, aubergine, myrtille, carotte, céleri, courgette, datte, prune, pêche, rhubarbe, fraise, tomate, huile de tournesol, huile de maïs

Sources : AFSSA « aliments riches en vitamine K » tableau des aliments pouvant perturber l'action des anticoagulants s'ils sont consommés occasionnellement.

L'alimentation ne perturbe pas l'absorption du médicament AVK, de ce fait la prise est donc possible pendant ou en dehors des repas.

Cas particulier de l'alcool

La consommation aigue d'alcool peut inhiber le métabolisme des AVK et retarder leur élimination. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque hémorragique.

La consommation chronique d'alcool quant à elle, augmente le métabolisme des AVK entraînant donc un risque thrombotique.

Cas particulier du jeûne

Le jeûne augmente l'effet anticoagulant de l'AVK.

18 Sous NACO, il faut surveiller son alimentation :

FAUX.

La prise alimentaire ne modifie pas l'activité des NACO.

SURDOSAGE

19 Parmi les signes suivants, lesquels peuvent être évocateurs d'un surdosage en anticoagulant ?

Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur inhabituelle, malaise inexpliqué et mal de tête ne cédant pas au traitement sont des signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible.

Une hémorragie peut être suspectée si l'INR **est supérieur à la valeur cible** (sort de la fourchette thérapeutique) et ou si l'on note chez le patient un ou plusieurs des signes suivants : saignement gingival, nasal, oculaire, ou urinaire ; apparition d'hématomes ; règles anormalement abondantes ; vomissements ou crachats sanglants ; rectorragie ou méléna traduisant respectivement une hémorragie basse ou haute.

20 En cas de surdosage, il existe un antidote pour :

- AVK **VRAI**

Il s'agit de la vitamine K. L'administration de celle-ci n'a lieu qu'à partir d'un INR supérieur ou égal à 6.

- Le dabigatran **FAUX**
- Le rivaroxaban **FAUX**
- L'apixaban **FAUX**

En cas de signes de surdosage sous NACO, il faut dire au patient de ne pas prendre la dose suivante et appeler son médecin. Il faut toujours rechercher la cause du saignement. En cas d'hémorragie plus sévère, avec une baisse de tension, il faut diriger le patient vers un service d'urgence.

Tableau résumant les mesures correctrices recommandées, en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.

D'après : recommandations d'avril 2008 de l'HAS (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).

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 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	
$4 \leq \text{INR} < 6$	- saut d'une prise - pas d'apport de vitamine K	- pas de saut de prise - pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	- arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²)	- 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 <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	- arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

21 Le risque hémorragique est augmenté avec un NACO :

VRAI

Comme pour tout traitement anticoagulant, quel qu'il soit, le risque principal est la survenue de complications hémorragiques.

Les essais cliniques montrent que les NACO présentent un risque hémorragique similaire aux AVK. Des études précisent tout de même que le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé, et que le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé qu'avec les AVK (les études ont été réalisées avec la warfarine).

L'absence de test spécifique de l'équilibre du traitement pour mesurer l'effet d'anticoagulation ne doit pas amener à banaliser le traitement. Les signes hémorragiques doivent être surveillés étroitement pendant toute la durée du traitement.

De plus, ce risque peut être augmenté chez certaines catégories de personnes ou dans certaines populations.

Au comptoir, il faut être très prudent quant à ces « populations à risques » :

- personnes âgées
- patients atteints d'insuffisance rénale
- patients atteints d'insuffisance hépatique
- faible poids corporel (< 50 kg)
- pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier
- lors d'associations médicamenteuses

EN CAS D'OUBLI

22 En cas d'oubli, la prise est rattrapée dans la journée quelle que soit l'heure pour :

Ayant constaté à posteriori, une ambiguïté dans cette question, j'ai décidé de ne pas l'exploiter.

Pour les AVK :

La dose oubliée peut être prise dans un délai de huit heures après l'heure habituelle de prise.

Au delà de ce délai, il faut « sauter » la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle d'administration.

Il ne faut jamais prendre une double dose dans la même journée.

Il est important de dire au patient de noter cet oubli dans son carnet de suivi, d'en informer le médecin au prochain rendez-vous de contrôle de l'INR.

Attention, la gestion d'un oubli sous NACO est au cas par cas, selon la molécule et l'indication.

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
CO	Ne pas rattraper la dose, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli et poursuivre normalement le traitement avec 2 prises par jour
FANV	Possibilité de rattraper la dose dans un délai de 6 heures , sinon poursuivre normalement le lendemain		
TTT TVP en phase aigüe puis :		Prendre immédiatement le cp oublié pour une prise de 30 mg/j , possibilité de prendre simultanément 2 cp de 15mg, poursuivre normalement le lendemain	
Prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'EP		Prendre immédiatement le cp oublié le jour de l'oubli, poursuivre normalement le lendemain	

GROSSESSE

23 AVK, grossesse, allaitement

Le Previscan® est utilisable pendant la grossesse et l'allaitement :

FAUX

Tous les AVK sauf le Previscan® sont utilisable pendant l'allaitement :

VRAI

Aucun AVK n'est utilisable durant la grossesse :

VRAI

Si une grossesse est désirée, un relai par héparine est donc souhaité. Il faut donc veiller à ce qu'une femme traitée par AVK dispose d'une contraception efficace.

La prescription d'un AVK durant une grossesse ne doit être envisagée exclusivement que dans les situations où l'héparine ne peut être utilisée (prothèse valvulaire mécanique).

24 Dans les cas où on ne peut pas utiliser un AVK, peut-on le remplacer par un NACO ?

FAUX

Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation des NACO lors de la grossesse, ces molécules ne sont donc pas recommandées. Le rivaroxaban, est contre-indiqué en raison de son passage au travers de la barrière placentaire (études chez l'animal).

AUTRES

25 De même que pour les AVK, le patient doit signaler aux professionnels de santé qu'il est sous NACO :

VRAI

Le fait d'informer les professionnels de santé est très important pour prendre des mesures adaptées face au risque de saignement lors d'une intervention chirurgicale ou de tout geste invasif, ou pour adapter sa prescription.

26 Les patients sous NACO sont invités à porter une carte de surveillance (pour signaler leur traitement) :

VRAI

27 En cas de demande, où peut-on se procurer cette carte ?

En les demandant aux laboratoires qui commercialisent chaque molécule.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 4 avril 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : SUZZI Aurélie

Sujet : Les nouveaux anticoagulants : Enquête sur leur
délivrance à l'officineJury :

Présidente : Mme FAIVRE, Professeur des universités

Directeur : M. PERRIN, Maître de conférences

Juges : Mme DURAND, Présidente de l'ordre des
pharmaciens de Lorraine

Mme STANEK, Pharmacien

M. SIMONETTA, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 28/02/2014

La Présidente du Jury

Directeur de Thèse

Mme FAIVRE

M. PERRIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 17.03.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

20.03.2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

6474

N° d'enregistrement :

6474

TITRE

**LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX
ENQUETE SUR LEUR DELIVRANCE A L'OFFICINE**

Thèse soutenue le 04/04/2014
Par Aurélie SUZZI

RESUME :

Depuis quelques années, des nouvelles molécules anticoagulantes sont dispensées en officine. Présentées comme ne nécessitant pas de suivi biologique, et d'utilisation plus facile que les AVK, le principal risque reste néanmoins les accidents hémorragiques. En effet, des situations cliniques spécifiques peuvent conduire à l'augmentation de l'exposition de ces molécules. Ces situations correspondent à des facteurs propres au patient, comme l'insuffisance rénale et hépatique, l'âge ou le poids ; mais également lors d'interactions médicamenteuses. Selon les molécules, certains cas nécessitent des adaptations posologiques. Les pharmaciens, par leur rôle de promouvoir la santé publique, doivent contribuer au bon usage de ces molécules et garantir leur sécurité d'emploi auprès des patients. Si les NACO ont permis une amélioration de la qualité de vie des patients par rapport aux AVK, les pharmaciens ne doivent pourtant pas négliger l'éducation thérapeutique et leur rôle de conseil envers ces personnes en leur apportant toutes les informations nécessaires. Par l'élaboration d'un questionnaire envoyé aux pharmacies de Lorraine via l'Ordre des Pharmaciens, une évaluation des connaissances sur la délivrance des NACO a été mise en place. Après analyse des résultats, certains aspects de leur délivrance semblent encore flous pour la profession. C'est dans le but de faciliter la dispensation de ces molécules, qu'un livret pratique a été élaboré.

MOTS CLES : Nouveaux anticoagulants oraux ; Enquête ; Délivrance officinale ; Dabigatran ; Rivaroxaban ; Apixaban

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Monsieur Julien PERRIN Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier	Laboratoire d'Hématologie Biologique	Expérimentale	X
		Bibliographique	☐
		Thème	☐

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales X – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
----------------------	---	--