**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: **2016** **THESES 2016 / TOU3 / 2008**

# THESE

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

Présentée et soutenue publiquement
par

DUPOUY delphine

# NOUVELLES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU RISQUE HEMORRAGIQUE RELATIF AUX ANTICOAGULANTS ORAUX

27 janvier 2016

Directeur de thèse : Terrisse Anne Dominique, Maître de conférence

**JURY**

Président : Roussin Anne, Professeur Hospitalo-Universitaire
1er assesseur : Sallerin Brigitte, Professeur Hospitalo-Universitaire
2ème assesseur : Amouroux Noel, Docteur en Pharmacie
3ème assesseur : Terrisse Anne Dominique, Maître de conférence

**PERSONNEL ENSEIGNANT**
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**
**au 1er octobre 2015**

## Professeurs Émérites

| | |
|---|---|
| M. BASTIDE R | Pharmacie Clinique |
| M. BERNADOU J | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G | Physiologie |
| M. CHAVANT L | Mycologie |
| Mme FOURASTÉ I | Pharmacognosie |
| M. MOULIS C | Pharmacognosie |
| M. ROUGE P | Biologie Cellulaire |

## Professeurs des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CHATELUT E | Pharmacologie |
| M. FAVRE G | Biochimie |
| M. HOUIN G | Pharmacologie |
| M. PARINI A | Physiologie |
| M. PASQUIER C (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B | Pharmacie Clinique |
| M. SIÉ P | Hématologie |
| M. VALENTIN A | Parasitologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme BARRE A | Biologie |
| Mme BAZIARD G | Chimie pharmaceutique |
| Mme BENDERBOUS S | Mathématiques – Biostat. |
| M. BENOIST H | Immunologie |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B | Biochimie |
| M. CUSSAC D (Vice-Doyen) | Physiologie |

| | |
|---|---|
| Mme DOISNEAU-SIXOU S | Biochimie |
| M. FABRE N | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STAUMONT C | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F | Chimie analytique |
| M. SALLES B | Toxicologie |
| M. SÉGUI B | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P | Chimie Thérapeutique |

## Maîtres de conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CESTAC P | Pharmacie Clinique |
| Mme GANDIA-MAILLY P (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S | Biochimie |
| Mme THOMAS F | Pharmacologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C | Biophysique |
| M. BOUAJILA J (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S | Bactériologie - Virologie |
| Mme COSTE A (*) | Parasitologie |
| M. DELCOURT N | Biochimie |
| Mme DERAEVE C | Chimie Thérapeutique |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V | Physiologie |
| Mme EL GARAH F | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A | Toxicologie |
| Mme GIROD-FULLANA S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme HALOVA-LAJOIE B | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L | Physiologie |

| | |
|---|---|
| Mme LE LAMER A-C | Pharmacognosie |
| M. LEMARIE A | Biochimie |
| M. MARTI G | Pharmacognosie |
| Mme MIREY G (*) | Toxicologie |
| Mme MONTFERRAN S | Biochimie |
| M. OLICHON A | Biochimie |
| M. PERE D | Pharmacognosie |
| Mme PORTHE G | Immunologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K (*) | Chimie Analytique |
| M. SAINTE-MARIE Y | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D | Hématologie |
| Mme TOURRETTE A | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme COOL C | Physiologie |
| Mme FONTAN C | Biophysique |
| Mme KELLER L | Biochimie |
| Mme PALUDETTO M.N (**) | Chimie thérapeutique |
| M. PÉRES M. | Immunologie |
| Mme ROUCH L | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |

# REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Anne Dominique, pour m'avoir soutenu pendant tout ce temps, du début à la fin. Merci pour tes conseils avisés, pour tout ce que tu as fait pour moi, pour le temps et l'énergie que tu as dépensé pour que ce travail aboutisse. Je t'en serai à jamais reconnaissante.

Je remercie Mme ROUSSIN Anne, professeur hospitalo-universitaire, de me faire l'honneur de bien vouloir présider ma thèse.

Je remercie également Mme SALLERIN Brigitte, professeur hospitalo-universitaire, et Mr AMOUROUX Noel, pharmacien d'officine, de bien vouloir prendre part au jury de cette thèse.

Je remercie ma famille et plus spécifiquement mes parents de m'avoir encouragé et soutenu jusqu'au bout.

Pour finir, je remercie tout particulièrement Vincent pour sa patience et sa compréhension. Merci de m'avoir encouragé et de m'avoir convaincu de ne rien lâcher. L'avenir s'annonce radieux pour nous trois…. Maintenant, faisons en sorte que nos projets à venir se concrétisent…

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS ..... 9

INTRODUCTION ..... 10

PREMIERE PARTIE : Risque hémorragique sous anticoagulants ..... 12

A] Les deux grandes classes d'anticoagulants ..... 12

1) Les Anti Vitamine K (AVK) ..... 12

a. Mode d'action ..... 12

b. Pharmacocinétique ..... 13

2) Les Anticoagulants oraux directs (AOD) ..... 13

a. Généralités et mode d'action ..... 13

a. Pharmacocinétique ..... 14

B] Les différentes indications des anticoagulants ..... 16

1) La maladie thromboembolique veineuse ..... 16

2) Le traitement préventif d'une thrombose veineuse profonde après arthroplastie de la hanche ou du genou ..... 20

3) La fibrillation auriculaire ..... 21

C] Comparaison du risque hémorragique entre les deux classes d'anticoagulants ..... 25

1) Le risque hémorragique des AVK ..... 25

a. Quelques chiffres ..... 25

b. Forte variabilité de la posologie optimale ..... 25

2) Le risque hémorragique des AOD ..... 27
a. Absence de variabilité intra individuelle ..... 27
b. Absence de suivi biologique ..... 28
c. Variabilité inter individuelle et interactions médicamenteuses ..... 28
d. Résultats des études parues avant commercialisation ..... 29
e. Résultats d'études post commercialisation ..... 30
3) Conclusion de cette comparaison ..... 31

D] Mesures mises en place pour diminuer le risque hémorragique ..... 33
1) En cas de surdosage ..... 33
a. Patients sous AVK ..... 33
b. Patients sous AOD ..... 35
2) Lors d'une intervention chirurgicale ..... 38
a. Patients sous AVK ..... 38
b. Patients sous AOD ..... 40
3) Switch AVK/AOD et inversement ..... 43

DEUXIEME PARTIE : Les stratégies thérapeutiques à privilégier en accord avec les recommandations de la HAS de janvier 2015 ..... 44

A] Recommandations de la HAS du 16 janvier 2015 ..... 44

B] Une éducation thérapeutique accrue ..... 46
1) Le carnet de suivi patient ..... 46
2) Les entretiens pharmaceutiques ..... 47
a. Généralités ..... 47
b. Déroulement d'un entretien ..... 48

c. Impact de ces entretiens sur le risque hémorragique des AVK ..... 49

C] Le développement de l'auto mesure avec ou sans auto ajustement ..... 50

1) Petit historique de l'auto contrôle de l'INR ..... 50

2) Les avantages de cette auto surveillance ..... 50

3) Comment fonctionnent les appareils d'auto contrôle ? ..... 51

4) Auto mesure simple et auto mesure avec auto adaptation ..... 52

5) La situation dans les autres pays que la France ..... 52

6) La situation en France ..... 53

7) Population cible pour cette auto surveillance ..... 55

D] Comparaison économique des stratégies thérapeutiques ..... 56

1) Traitement par AVK et contrôle par INR ..... 56

2) Traitement par AOD ..... 56

3) Traitement par AVK et contrôle par auto mesure ..... 57

E] Rôle clé du pharmacien : évolution de la pratique officinale ..... 58

CONCLUSION ..... 59

BIBLIOGRAPHIE ..... 61

ANNEXES ..... 68

# LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs (ex NACO)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

FA : Fibrillation Auriculaire

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

INR: International Normalized ratio

MTEV: Maladie Thrombo Embolique Veineuse

NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

SMR : Service Médical Rendu

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP: Taux de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

# INTRODUCTION

Parmi toutes les classes médicamenteuses, les anticoagulants représentent une part importante des prescriptions. Depuis une décennie, cette classe ne cesse de grossir, puisque les ventes d'anticoagulants ont doublé entre 2000 et 2012 **[1]**. On estime qu'en France, environ 3 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant en 2013. Pour l'année 2015, les chiffres ne sont pas encore connus mais le nombre de patients sous anticoagulants ne cesse d'augmenter.

Cette augmentation s'explique d'une part, par le vieillissement de la population et donc l'apparition plus fréquente de pathologies nécessitant l'utilisation d'un anticoagulant ; d'autre part, par la modernisation de la médecine, avec la détection plus fine de pathologies qui seraient passées inaperçues auparavant.

Au premier rang des personnes concernées, nous trouvons les personnes âgées de plus de 65 ans : dans cette catégorie de la population, 13,5% des personnes ont pris au moins une fois un anticoagulant en 2013 **[1]**. Or, dans cette catégorie de population, la prise d'un médicament s'avère plus risquée que dans la population normale : souvent, les personnes âgées sont poly médicamentées et ont une altération physiologique de leurs fonctions rénales et hépatiques. Il faut donc être prudent dans l'introduction d'un anticoagulant dans cette population.

Comme pour tout médicament, il existe deux critères majeurs qui sont indissociables : l'efficacité et l'innocuité. Plus l'efficacité d'un médicament augmente, plus le risque d'effets indésirables est important. Or, depuis plusieurs années, la nécessité de médicaments d'efficacité accrue dans le traitement de pathologies thrombotiques a conduit à l'apparition de molécules très actives, mais possédant également un risque hémorragique augmenté. Cette marge thérapeutique étroite se traduit par une augmentation des hospitalisations et des hémorragies majeures, voire fatales **[1]**.

Au cours de cette thèse, nous allons faire le point sur les stratégies thérapeutiques nouvelles depuis le développement des nouveaux anticoagulants. Cette classe médicamenteuse historiquement représentée par les Anti Vitamine K (AVK) depuis plusieurs décennies a vu

apparaitre depuis 2009, des Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) qui ont modifié la prise en charge des patients. Ils ont depuis peu été renommés AOD (Anticoagulants Oraux Directs).

Dans une première partie, nous allons voir quel est le risque hémorragique pour chaque classe pharmaceutique (AVK et AOD), dans le contexte physiopathologique. Nous verrons également les mesures mises en place pour diminuer ce risque.

Dans un deuxième temps, nous détaillerons les options thérapeutiques à privilégier afin de réduire ce risque hémorragique, en accord avec les décisions de 2015 de la HAS (Haute Autorité de Santé).

Après avoir comparé ces différentes stratégies d'un point de vue économique, nous verrons le rôle du pharmacien dans l'aide qu'il peut apporter au patient pour la prise en charge de son traitement.

# PREMIERE PARTIE : Risque hémorragique sous anticoagulants

## A] Les deux grandes classes d'anticoagulants

### 1) Les Anti Vitamine K (AVK)

La découverte d'une action anti vitamine K a été faite aux Etats Unis dans les années 1930, avec l'observation d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du mélilot avarié. Après analyse, celui-ci contenait de forte concentration de bishydroxycoumarine. Des dérivés de cette molécule ont alors été synthétisés et utilisés comme raticide. Et depuis les années 50, ces molécules sont utilisées en thérapeutique humaine **[2]**.

En France, on considère qu'il y a 1,2 millions de patients traités par un AVK, avec 300 000 nouveaux cas par an (soit 13 nouveaux cas/an/pharmacie). **[3]**

La classe des AVK se compose de deux familles : la première est représentée par les coumariniques. Elle regroupe l'acénocoumarol (Sintrom®) et la warfarine (Coumadine®). La deuxième famille est composée des dérivés de l'indanedione, et elle est représentée par la fluindione (Préviscan®).

#### a. Mode d'action

Les anti vitamine k agissent au niveau hépatique, en perturbant l'époxyde réductase, nécessaire à l'activation de certains facteurs de la coagulation. En effet, ces facteurs, pour être efficaces, doivent subir une transformation des résidus d'acide glutamique en acide carboxyglutamique, afin de permettre la fixation des facteurs de coagulation sur les phospholipides membranaires.

Cette transformation est effectuée par une enzyme, la carboxylase, qui transforme la vitamine K hydroquinone en vitamine K époxyde. En parallèle, l'époxyde réductase régénère la vitamine K. Lorsque la molécule d'AVK se fixe sur l'époxyde réductase à la place de la vitamine K, il en résulte un blocage de la régénération de la vitamine K hydroquinone, provoquant une diminution d'activité de la carboxylase et donc une diminution de la

transformation des facteurs de la coagulation. Un schéma récapitulatif de ce mode d'action est visible en ANNEXE 1.

Les facteurs de la coagulation concernés sont le facteur II (prothrombine), le facteur VII (proconvertine), le facteur IX (facteur anti hémophilique B), le facteur X (facteur Stuart) et la protéine C.

b. Pharmacocinétique

L'absorption des AVK au niveau de la muqueuse digestive est quasiment complète, et la concentration maximale est obtenue entre 2 et 6h après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est presque totale (97%), mais cette forme liée est inactive. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée se détache et devient active à son tour. Il y a donc une libération progressive des molécules actives, ce qui explique l'action anticoagulante prolongée. **[4]**

Au niveau de la demi-vie, les AVK sont séparés en deux groupes. Le Sintrom® a une demi-vie courte (entre 8 et 9h), alors que le Préviscan® et la Coumadine® ont une demi-vie longue (respectivement 30 et 35h).

Le délai d'action des AVK ne dépend pas seulement de sa demi-vie propre, il faut aussi tenir compte de la demi-vie des facteurs de la coagulation visés (pour le facteur II, celle-ci est de 72h). Ainsi, on estime qu'il faut au moins une semaine pour obtenir une situation stable.

Au niveau de l'élimination, les AVK subissent une conjugaison au niveau hépatique, et sont ensuite excrétés par moitié par le rein et par moitié par le foie.

2) Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

a. Généralités et mode d'action

Comme nous venons de le voir, la molécule d'AVK agit simultanément sur 4 facteurs de la coagulation en inhibant leur activation (facteurs II, VII, IX et X). Depuis plusieurs années, les recherches se sont orientées vers des molécules ayant une efficacité comparable ou supérieure aux AVK, mais avec moins d'effets indésirables hémorragiques : des molécules pouvant inhiber sélectivement un seul de ces facteurs ont donc été testées. Parmi toutes ces molécules, trois molécules ont obtenu une AMM en France :

- le Dabigatran (PRADAXA®), inhibiteur sélectif direct et réversible du Facteur IIa,
- le Rivaroxaban (XARELTO®) et l'Apixaban (ELIQUIS®), inhibiteurs sélectifs directs et réversibles du Facteur Xa.

Le dabigatran est un inhibiteur sélectif de la thrombine libre et de la thrombine liée à la fibrine. Il bloque le site actif de la thrombine, empêchant son interaction avec ses substrats (notamment le fibrinogène) et stoppe donc la transformation du fibrinogène en fibrine.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs sélectifs du Facteur Xa libre, mais aussi du Facteur Xa lié au complexe prothrombinase. Ils bloquent le site actif du facteur Xa et empêchent ainsi la transformation de la prothrombine en thrombine. Ils agissent directement et n'ont pas besoin de cofacteur pour agir. **[5]**

Leur action sur la cascade de la coagulation est résumée dans les schémas de l'ANNEXE 2.

### b. Pharmacocinétique

#### ▪ Rivaroxaban

Son absorption est rapide. La concentration maximale est obtenue 2 à 4h après la prise du comprimé **[6]**. La biodisponibilité est de 66% à jeun, de 95% pendant un repas. Sa demi-vie est de 9h. Au niveau de la distribution, la liaison du Rivaroxaban aux protéines plasmatiques est de 92 à 95 % ; essentiellement sur l'albumine. Cela en fait un produit quasiment non dialysable.

Les 2/3 subissent une dégradation hépatique en composés inactifs, dont 50% sont éliminés par les reins et 50% par la voie fécale. Le tiers restant subit une excrétion rénale sous forme inchangée.

#### ▪ Apixaban

Cette molécule est rapidement absorbée et sa concentration maximale est obtenue 3 à 4h après la prise du comprimé **[7]**. La biodisponibilité est moyenne (environ 50%), que le comprimé soit pris pendant ou en dehors des repas. Sa demi-vie est comprise entre 10 et 15h. Sa liaison aux protéines plasmatiques est forte, environ 87%.

Ses voies d'élimination sont multiples. Environ 25% des molécules subissent un métabolisme hépatique suivi d'une élimination fécale. 27% sont excrétés par les reins, et le reste subit une excrétion biliaire et intestinale directe.

- Dabigatran

Il est commercialisé sous la forme d'une pro drogue, le dabigatran étexilate. Après administration orale, cette pro-drogue est transformée entièrement en dabigatran grâce au clivage par une estérase. Sa biodisponibilité est d'environ 7%, et elle n'est pas influencée par la prise d'un repas. La concentration maximale est atteinte en deux heures environ. **[8]**

En ce qui concerne sa distribution, le dabigatran se lie modérément aux protéines plasmatiques (environ 35%) contrairement aux molécules anti Xa. Du fait de cette faible liaison, le volume de distribution est important (environ 70L), ce qui peut évoquer une distribution tissulaire de la molécule. De plus, contrairement aux deux autres molécules, le dabigatran est dialysable. Concernant sa demi-vie, elle est de 12 à 14h.

Le dabigatran est éliminé majoritairement par la voie urinaire (environ 85%) sous forme inchangée, et le reste est éliminé par la voie fécale.

## B] Les différentes indications des anticoagulants

### 1) La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La Maladie Thromboembolique est un problème majeur en Santé Publique. En effet, c'est une pathologie qui est trop souvent négligée, estimée à environ 1 cas pour 1000 personnes en France **[9]**, et qui conduit à un nombre de décès élevé (environ 15 000 par an en France). La thrombose veineuse profonde (appelée communément phlébite) sévit de manière préférentielle au niveau des membres inférieurs.

Le réseau veineux des membres inférieurs se compose d'un réseau superficiel et d'un réseau profond. Le réseau superficiel représente environ 10% du retour veineux et ce sont majoritairement les veines saphènes qui jouent ce rôle. Ce réseau draine la peau et les tissus sous cutanés.

Le réseau profond, quand à lui, représente 90% du retour veineux. Il est situé dans l'axe central de la jambe, et il draine tous les tissus situés en profondeur (muscles et aponévrose). C'est ce réseau qui peut être touché lors d'une thrombose profonde.

Une thrombose profonde des membres inférieurs présente des risques à plus ou moins long terme. Le risque immédiat est l'embolie pulmonaire. Les risques sur le long terme sont représentés par un syndrome post thrombotique ou encore une pathologie pulmonaire chronique.

- Données épidémiologiques

L'incidence annuelle de la MTE est difficile à évaluer de manière précise.

Dans l'Union Européenne, on estime à environ 1,5 million le nombre d'évènements thromboemboliques se produisant chaque année. Parmi ce chiffre, il y a environ 680 000 cas de thrombose veineuse profonde et environ 430 000 cas d'embolie pulmonaire. La mortalité annuelle est de l'ordre de 50 000 cas.

- Physiopathologie

Le médecin allemand Rudolf Virchow a mis en évidence en 1856 trois conditions nécessaires à la formation d'une thrombose veineuse profonde. Depuis, ces trois facteurs sont appelés triade de Virchow : la stase veineuse, l'altération de la paroi vasculaire (facteur pariétal) et l'activation des facteurs de la coagulation.

La majorité des thromboses veineuses se forme au niveau des membres inférieurs car ce sont eux qui sont le plus facilement immobilisés (lors d'une hospitalisation par exemple). Le thrombus prend généralement naissance au niveau d'un nid valvulaire, le plus souvent au niveau des veines du mollet.

A cause de la stase veineuse, le sang circule plus lentement et cela provoque une concentration augmentée en facteurs de la coagulation. Cette stase créée des tourbillons au niveau des valvules, provoquant le dépôt de plaquettes dans le nid formé entre la valve et la paroi du vaisseau. Ce dépôt de plaquettes entraîne une activation locale de la coagulation, aboutissant à la création de thrombine et donc à la formation d'un thrombus.

Le thrombus ainsi formé (appelé tête du thrombus) est adhérant à la paroi. Par la suite, le thrombus va s'étendre petit à petit en amont et en aval du thrombus primaire. Celui-ci n'est pas adhérant à la paroi, et de nombreux globules rouges sont emprisonnés dans la fibrine (à cause de la stase veineuse) : on parle alors de thrombus fibrino-cruorique, et celui-ci a tendance à se fragmenter très facilement, pouvant provoquer des embolies.

La complication aigue d'une thrombose veineuse est l'embolie pulmonaire : une partie du thrombus fibrino-cruorique se détache, parcours le réseau veineux jusqu'à la veine cave, passe le cœur droit et se retrouve au niveau pulmonaire. Là, en fonction de la taille du caillot, celui-ci va pénétrer plus ou moins profondément dans l'arbre pulmonaire. Si le caillot est petit, il va aller se loger au niveau distal et va alors intéresser un territoire assez faible. En revanche, si le caillot a une taille importante, il va boucher une artère au niveau proximal, et là, le territoire pulmonaire non irrigué va être important. Plus la partie touchée va être importante, plus l'embolie pulmonaire va être grave, avec une augmentation du risque de décès.

La complication chronique d'une thrombose veineuse est le syndrome post thrombotique : consécutivement à une thrombose veineuse profonde, le système circulatoire s'adapte : pour supplanter les vaisseaux obstrués, une circulation collatérale superficielle se met

en place, au niveau de veines normalement peu utilisées. Ces veines augmentent de calibre pour faire face au débit sanguin et leurs valves anti reflux ne sont alors plus efficaces (valves plus petites que le calibre du vaisseau). Ceci provoque alors un mauvais retour veineux avec une accumulation sanguine dans les membres inférieurs, conduisant à une insuffisance veineuse chronique.

- Facteurs favorisant une thrombose veineuse profonde

Les facteurs prédisposant à une thrombose veineuse profonde sont : l'âge, l'alitement, une immobilisation prolongée (longs trajets en avion ou en train, port d'un plâtre), une insuffisance veineuse chronique ou une grossesse (dû à la compression utérine et à la sécrétion d'œstrogène).

De même, certains états peuvent favoriser un déséquilibre de l'hémostase : un traumatisme, une chirurgie, un cancer, une thrombophilie ou la prise de certains médicaments (pilules oestroprogestatives).

- Signes cliniques

Les signes cliniques vont résulter de deux phénomènes : l'occlusion d'un vaisseau et la réaction inflammatoire qui en découle. Si l'occlusion n'est pas totale, les signes cliniques peuvent être inexistants et la thrombose passe alors inaperçue. En revanche, les signes cliniques peuvent être importants si l'occlusion est totale et que la réaction inflammatoire se déclenche. Les signes cliniques permettent d'évoquer une thrombose mais ne permettent pas de poser un diagnostic. La recherche de ces signes n'est qu'une première étape, qui sera ensuite suivie d'examens complémentaires pour confirmer et poser le diagnostic.

✓ La douleur

C'est le signe clinique que l'on retrouve le plus souvent lors d'une thrombose profonde. Elle se manifeste dans plus de 60% des cas. Elle peut être spontanée et vive, ou provoquée (palpation du trajet veineux, compression du mollet).

✓ L'œdème

Ce signe n'est pas présent de manière systématique. Il n'est retrouvé que lorsque le retour veineux est difficile : le sang s'accumule en amont du thrombus, ce qui provoque une

fuite du plasma sanguin vers les espaces interstitiels, provoquant le gonflement des tissus proches du vaisseau touché. L'œdème est dur, et ne prend pas le godet. La peau est blanche et luisante. En fonction de la localisation du thrombus, il s'étend à la jambe (thrombus sural) ou à tout le membre (thrombus fémoral).

Pour évaluer la probabilité clinique d'une TVP, les médecins se basent sur le score de Wells (voir ANNEXE 3). Celui-ci regroupe dix items (signes cliniques ou facteurs favorisants). Si le score est de zéro, le risque est faible ; si le score est inférieur à 2, le risque est moyen. En revanche, si le score est supérieur à 3, la probabilité clinique est forte. **[10]**

En plus de ce score, le diagnostic d'une TVP doit être confirmé par des examens complémentaires : dosage des D-dimères (produits de dégradation de la fibrine) et échographie doppler.

- Traitement d'une thrombose veineuse profonde

En présence d'une thrombose veineuse profonde, le traitement anticoagulant doit être mis en place le plus rapidement possible. Les deux classes (AVK et AOD) peuvent être utilisées.

- traitement par un AVK

Etant donné le délai d'action des AVK, le traitement débute par l'injection d'HBPM (enoxaparine le plus souvent) pendant 7 à 10 jours. Entre temps, un relais par AVK doit être instauré le plus tôt possible. Les injections d'HBPM sont maintenues tant que l'INR du patient n'a pas atteint deux fois la zone cible. Une fois le traitement par AVK instauré, il est maintenu pendant au moins 3 mois. Si le patient présente des facteurs de risque de récidive, il peut être prolongé jusqu'à 6 mois, voire 1 an.

- traitement par un AOD

Pour le XARELTO® (Rivaroxaban), la posologie est de 15 mg 2x/jour pendant 21 jours, suivi de 20 mg 1x/jour pendant au moins 3 mois.

Pour l'ELIQUIS® (Apixaban), la posologie est de 10 mg matin et soir pendant 7 jours puis 5mg matin et soir pendant 3 mois ou plus.

Pour le PRADAXA® (Dabigatran), la posologie est de 150mg matin et soir pendant 3 à 6 mois. Ce traitement doit être précédé d'injection d'HBPM pendant 7 à 10 jours.

2) Le traitement préventif d'une thrombose veineuse profonde après arthroplastie de la hanche ou du genou

Lors de la pose d'une prothèse totale, aussi bien au genou qu'à la hanche, le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde est très important. En effet, l'opération entraîne une réaction inflammatoire de la zone, ce qui provoque une diminution du retour veineux, et donc entraine une stase veineuse. A cela se rajoute une immobilisation du membre, malgré une mobilisation du membre la plus précoce possible.

Selon la base de données ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation), il y a environ 140 000 séjours par an pour une pose de prothèse totale de hanche, et environ 65 000 séjours pour une pose de prothèse totale de genou. **[11]**

Sans traitement préventif, on estime que l'incidence de survenue d'un évènement thromboembolique chez le patient (détectable à l'échographie doppler avec ou sans signes cliniques) est comprise entre 50 et 60% **[12]**, ce qui représente un risque très élevé. Afin d'éviter l'apparition d'une thrombose, des moyens mécaniques (bas de contention, kinésithérapie) et médicamenteux sont mis en place.

Le traitement anticoagulant doit être débuté dès la fin de l'intervention.

- Traitement par HBPM.

Il consiste en une administration quotidienne d'une HBPM. Ce traitement sera de 14 jours pour une prothèse de genou, et de 35 jours pour une prothèse de hanche.

- Traitement par AOD

Pour toutes les molécules, le traitement sera poursuivi pendant 14 jours lors d'une PTG, et pendant 35 jours lors d'une PTH. Le XARELTO® sera administré à la posologie de 10mg 1x/jour, l'ELIQUIS® à 2,5mg 2x/jour, et le PRADAXA® à 220mg 1x/jour.

### 3) La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque la plus courante. C'est un trouble du rythme qui se manifeste par une activité anarchique des oreillettes, entraînant une contraction rapide et irrégulière des ventricules.

Il existe différentes catégories de fibrillation auriculaire **[13]** :

- paroxystique, si l'épisode est réversible au bout d'une semaine
- persistante, si l'épisode dure plus d'une semaine
- permanente, si elle perdure plus d'une année
- récidivante s'il y a plus d'un épisode détecté

#### • Données épidémiologiques

La prévalence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge **[14]** (inférieure à 1% pour les moins de 50 ans mais supérieure à 9% pour les plus de 80 ans) et c'est le trouble du rythme le plus fréquent chez les personnes âgées. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire persistante ou permanente et n'étant pas sous traitement anticoagulant, l'incidence annuelle des AVC est de l'ordre de 5%. A travers le monde, on considère que la fibrillation auriculaire est responsable d'environ 20% des AVC. Environ 1 million de français sont touchés par cette pathologie et on estime qu'en 2050, ce chiffre sera doublé. 4,5 millions de personnes sont concernées en Europe, et 2,2 millions aux Etats-Unis.

#### • Physiopathologie

En temps normal, l'influx nerveux permettant la contraction cardiaque débute au niveau des oreillettes, passe le nœud auriculo-ventriculaire et se propage vers l'apex du cœur, comme le montre le schéma de l'ANNEXE 4. Cela permet la contraction des oreillettes dans un premier temps, puis la contraction des ventricules dans un second temps.

Dans le cas d'une fibrillation auriculaire, les cellules myocardiques des oreillettes se dépolarisent de manière anarchique. Il existe deux théories pour expliquer ce phénomène **[15]**:

- la première théorie est celle des réentrées : l'influx nerveux débute bien au niveau de l'oreillette, passe le nœud auriculo-ventriculaire mais au lieu de se propager vers

le ventricule, il revient (re-rentre) au niveau auriculaire, créant de nouveaux foyers électriques.

- La deuxième théorie évoque l'existence de foyers électriques ectopiques, c'est à dire situés en dehors des oreillettes. On retrouve notamment ces foyers au niveau des veines pulmonaires (en amont de l'oreillette gauche).

Dans les deux cas, cela conduit à une activation électrique non coordonnée des cellules myocardiques auriculaires, provoquant une contraction auriculaire inefficace. Au niveau histologique, cette altération est confirmée par l'étude du tissu cardiaque, qui montre une alternance de tissu sain et de zone de fibrose.

En conséquence, l'influx nerveux qui arrive au niveau des ventricules provoque un rythme ventriculaire irrégulier, et le plus souvent rapide **[16]**. Ce rythme cardiaque irrégulier va avoir deux conséquences :

D'un point du vue hémodynamique, la diminution de la contraction auriculaire va provoquer une diminution du débit cardiaque d'environ 20%. De plus, comme le rythme ventriculaire est accéléré, le temps de remplissage des ventricules (la diastole) est également accéléré, ce qui conduit à une diminution du volume sanguin éjecté au moment de la contraction ventriculaire (systole).

D'un point de vue mécanique, comme la contraction auriculaire est diminuée, la paroi des oreillettes à tendance à être moins sollicitée, ce qui va favoriser le risque d'apparition d'un thrombus. Ce phénomène peut être majoré si la cause initiale est une cardiopathie de type atteinte valvulaire, car cela favorise la stase sanguine au niveau auriculaire. Le thrombus prend généralement naissance au niveau de l'oreillette gauche.

- Complications possibles

<u>Dues à la formation d'un thrombus</u>

La formation d'un thrombus (généralement du côté gauche du cœur) peut avoir de graves conséquences. En effet, ce thrombus va se déplacer dans la circulation sanguine avec un risque de thrombose au niveau de vaisseaux plus petits, comme les capillaires. Le risque embolique peut être majoré en fonction de la cardiopathie associée : par rapport à la population générale ne présentant pas de fibrillation, ce risque est multiplié par cinq si le patient présente une cardiopathie non rhumatismale ; il est multiplié par quinze s'il existe une valvulopathie mitrale rhumatismale.

Dans ¾ des cas, l'embolie est cérébrale (le thrombus vient du cœur gauche), provoquant un accident vasculaire cérébral (AVC). Cela provoque souvent de graves séquelles voire le décès du patient.

Dues à la diminution du débit cardiaque

La réduction du débit cardiaque suite à la diminution de la contraction auriculaire va provoquer la mise en place de mécanismes de compensation (on observe majoritairement une augmentation de la fréquence cardiaque et une dilatation du ventricule) qui vont aider pendant un certain temps mais qui ensuite ne suffisent plus. Le cœur n'arrive plus à suivre : c'est l'insuffisance cardiaque.

- Traitements de la fibrillation auriculaire

✓ Cardioversion

C'est le traitement principal de la FA : elle consiste à restaurer le rythme sinusal. Cela permet de supprimer les symptômes liés à la fibrillation et de diminuer les risques de complications hémodynamiques et thrombotiques. Cette cardioversion peut s'effectuer de manière électrique ou pharmacologique.

La cardioversion électrique **[17]** consiste à délivrer un choc électrique sur le thorax du patient, à l'aide de deux électrodes. Cette méthode est utilisée chez des patients avec une fibrillation auriculaire persistante. Elle est réalisée sous anesthésie générale brève et a un taux de succès de 65 à 90%. Cette cardioversion ne s'adresse qu'aux personnes présentant une FA persistante et symptomatique

La cardioversion pharmacologique fait intervenir des médicaments anti arythmiques de la classe Ic (Flécaïnide ou Propafénone) ou de la classe III (Amiodarone). Ces médicaments permettent de rétablir un rythme sinusal chez des personnes ayant une fibrillation auriculaire d'installation récente. Ces mêmes molécules peuvent être prescrites après obtention d'une cardioversion, afin de prévenir les récidives de fibrillation auriculaire.

✓ Traitement anticoagulant

La mise en place d'un traitement anticoagulant est primordial afin d'éviter les complications thromboembolique. Pour évaluer ce risque thromboembolique, il existe le score de CHA2DS2-VASc (voir ANNEXE 5) **[18]**, qui attribue des points en fonction de différents

facteurs de risque : score 0 = pas d'anticoagulants ; score 1 = à discuter ; score ≥ 2 = anti coagulation. La mise sous anticoagulants doit être faite le plus tôt possible. Les AVK ou les AOD peuvent être utilisés. Le XARELTO® sera administré à 20mg 1x/jour, l'ELIQUIS® à 5mg 2x/jour et le PRADAXA® à 150 mg 2x/jour.

## C] Comparaison du risque hémorragique entre les deux classes d'anticoagulants

### 1) Le risque hémorragique des AVK

#### a. Quelques chiffres

Selon l'étude EMIR menée en 2008, on considère qu'environ 3,5% des hospitalisations sont dues à des effets indésirables médicamenteux (accidents iatrogènes). Les accidents hémorragiques sous AVK sont la première cause d'hospitalisations iatrogènes en France. En effet, on considère qu'il y a environ 17 000 hospitalisations par an dues aux AVK. Il en résulte environ 5000 décès par an. De plus, on compte qu'à peu près 2/5$^{ème}$ de ces accidents pourraient être évités avec une meilleure surveillance du traitement. **[19]**

Il est important de préciser que :

- Environ 25% des patients ne font pas d'INR tous les mois,
- 40% des patients ne connaissent pas leur INR cible,
- Les patients passent en moyenne 40% de leur temps en dehors de la zone thérapeutique,
- Et 60% des patients ne connaissent pas les signes d'un surdosage.

#### b. Forte variabilité de la posologie optimale

Cette variabilité est importante dans la classe des AVK et peut entrainer un sous ou un surdosage. Cela peut donc entrainer une augmentation du risque thrombotique ou du risque hémorragique. C'est d'ailleurs pour cette raison là que les AVK sont la première cause d'accidents hémorragiques.

##### i) Variabilité intra individuelle

Chez un même individu, la relation dose-effet peut varier en fonction du temps, à cause d'une variation du taux de vitamine K dans le corps humain suite à une modification de l'alimentation ou de la flore intestinale.

- Variation de l'apport en vitamine K par l'alimentation : L'ingestion d'aliments comportant de la vitamine K en grande quantité (choux fleurs, haricots verts, épinards, foie) va

augmenter le taux hépatique de vitamine K et induire une diminution de l'effet des molécules AVK. Les principaux aliments contenant de la vitamine K sont présentés dans le tableau de l'ANNEXE 6.

- La vitamine K retrouvée dans le corps est issue pour une part de l'alimentation, pour une autre part des bactéries constituant la flore intestinale. Si cette flore est détruite, il y a une diminution de la synthèse de vitamine K, conduisant à une augmentation de l'effet anticoagulant des AVK. Il faut donc être prudent lors de la prescription d'antibiotiques chez un patient sous AVK. Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. De ce fait, il faudra réaliser un contrôle de l'INR plus fréquent chez les personnes prenant ponctuellement ce genre de traitement.

### ii) Variabilité inter individuelle

Il s'agit de la variation de posologie d'un individu à un autre. Celle-ci est importante chez les AVK, de par la pharmacocinétique de cette classe médicamenteuse. Il n'existe pas de posologie de référence, le traitement est instauré à la dose la plus faible et est ajusté par la suite en fonction des résultats de l'INR.

- Variation de l'absorption intestinale.

Si la biodisponibilité est quasiment complète par voie orale et n'est pas modifiée par l'alimentation, l'absorption intestinale peut être modifiée, notamment par la prise concomitante de résine telle que la cholestyramine, ou de pansements intestinaux tels que le Smecta®. Dans ces cas-là, il est recommandé d'attendre au moins deux heures avant la prise de ces pansements, sous peine de voir une diminution de l'effet des AVK.

- Variation de la liaison aux protéines plasmatiques

Comme nous l'avons vu précédemment, la molécule d'AVK se fixe de manière très importante aux protéines plasmatiques (97%), notamment l'albumine, et est libérée progressivement dans le sang. Si un patient est âgé ou dénutri, le taux d'albumine est abaissé et la proportion d'AVK libre est alors plus importante. Si la posologie n'est pas adaptée à cette spécificité, il y a un risque important d'hémorragie.

De même, tout médicament déplaçant cette liaison à l'albumine à un effet potentialisateur et amène à un risque hémorragique accru. Il s'agit notamment des fibrates, des salicylates, des sulfamides hypoglycémiants, des sulfamides antibactériens, de la phénytoïne, du sulindac. Toute prescription de ces molécules chez un patient sous AVK devra faire l'objet d'une surveillance INR accrue.

- Variation du métabolisme hépatique

Comme une grande partie des médicaments, les AVK vont être métabolisés au niveau hépatique. En effet, ce sont des substrats d'une enzyme (le CYP 2C9), située dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Or, cette enzyme peut interagir avec d'autres médicaments, qui vont potentialiser ou inhiber l'activité de cette enzyme.

Ainsi, la prise conjointe de molécules ayant un effet inducteur sur cette enzyme, va diminuer la concentration sanguine en molécules AVK (car augmentation du catabolisme de l'AVK). C'est le cas pour les barbituriques, la rifampicine, la carbamazepine, la phénytoine, le millepertuis, l'alcool.

A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques vont empêcher la dégradation des molécules d'AVK et vont ainsi conduire à un risque hémorragique pour le patient. Il s'agit de l'allopurinol, des anti fongiques azolés (métronidazole, secnidazole), de la cimetidine.

Il faut également souligner que la prise de paracétamol à 4g/jour pendant au moins 4 jours peut induire une augmentation de la concentration en AVK car un des métabolites du paracétamol est inhibiteur enzymatique. Le paracétamol étant souvent prescrit (notamment chez les personnes âgées), il est important de signaler ce fait aux patients.

### 2) Le risque hémorragique des AOD

#### a. Absence de variabilité intra individuelle

Les AOD ont un mode d'action ciblé sur le facteur IIa ou le facteur Xa. Or, ces facteurs sont synthétisés exclusivement par le foie, il n'y a pas d'apport par l'alimentation ou par la flore intestinale, contrairement aux AVK. Il n'y a donc pas d'incidence de l'alimentation sur l'efficacité de ces molécules. De ce fait, les AOD ont une posologie fixe, définie à l'instauration du traitement. Cette posologie ne varie pas au cours du temps.

### b. Absence de suivi biologique

Dans l'absolu, du fait de l'absence de variabilité intra individuelle, pour un individu, l'efficacité de la molécule d'AOD est la même au cours du temps. De ce fait, un suivi biologique n'est pas justifié. De plus, le dosage de l'INR pour les AVK n'est pas transposable aux AOD et serait donc inutile.

Cependant, il existe une variabilité inter individuelle avec notamment des interactions médicamenteuses qui peuvent ponctuellement modifier l'effet anticoagulant des AOD.

Comme aucun suivi biologique n'existe (pour l'instant), il n'y a pas de possibilité de détecter un éventuel surdosage ponctuel. Il est donc primordial que le patient connaisse les signes les plus courants d'un surdosage et qu'il en prévienne son médecin traitant.

Il existe bien des tests biologiques spécifiques (dosage de la thrombine modifiée ou du facteur Xa) mais ces derniers ne sont pour l'instant pas disponibles dans la pratique courante.

### c. Variabilité inter individuelle et interactions médicamenteuses

Cette variabilité est principalement due à la pharmacocinétique des AOD. Par exemple, un âge supérieur à 75 ans ou un faible poids va potentialiser le risque hémorragique, notamment par la diminution du taux d'albumine dans le sang. Ce faible taux va provoquer une augmentation des molécules d'AOD libres, donc potentialiser l'effet anticoagulant.

Une insuffisance rénale peut également augmenter le risque hémorragique, par diminution de l'élimination des molécules anticoagulantes. Ainsi, il est impératif avant toute instauration de traitement de vérifier la fonction rénale et la fonction hépatique du patient. Une surveillance annuelle de la fonction rénale est ensuite recommandée.

Enfin, plusieurs interactions médicamenteuses sont à prendre en compte **[20]**. En effet, les AOD sont tous substrats de la P-gp (protéine impliquée dans l'élimination des médicaments, notamment au niveau intestinal et biliaire) et les anti Xa sont substrats du CYP 3A4.

D'un côté les inducteurs enzymatiques (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne) seront à éviter car ils diminuent l'efficacité des AOD (diminution de leur absorption par induction de la P-gp et augmentation de leur élimination par induction du 3A4).

De l'autre, les inhibiteurs enzymatiques seront eux contre indiqués car ils augmentent l'efficacité des AOD et peuvent conduire à des accidents hémorragiques. Il s'agit principalement des antifongiques azolés, des inhibiteurs de protéase du VIH, de la ciclosporine.

D'autres nécessitent une adaptation posologique, comme l'amiodarone, le vérapamil ou la quinidine.

Pour finir, tous les médicaments pouvant augmenter le risque de saignements vont nécessiter des précautions d'emploi : il s'agit de l'aspirine à dose anti inflammatoire, les AINS, les antiagrégants plaquettaires.

### d. Résultats des études parues avant commercialisation

- Traitement curatif d'une TVP ou d'une embolie pulmonaire

Dans cette indication, le Dabigatran (étude RE COVER **[21]**) et le Rivaroxaban (étude EINSTEIN **[22] [23]**) ont montré une efficacité égale aux HBPM avec relais par warfarine, tout en provoquant un nombre similaire d'accidents hémorragiques.

Concernant l'apixaban (étude AMPLIFY **[24]**), il a montré une efficacité égale aux HBPM, tout en provoquant moins d'hémorragies. Même si ces résultats semblaient prometteurs, il faut prendre en compte que les critères d'inclusions dans l'étude étaient stricts, provoquant une « population idéale », avec un risque hémorragique moindre. De plus, dans cette étude, la dose d'HBPM administrée était élevée (1mg/kg au lieu de 40 mg habituellement) ce qui a vraisemblablement augmenté les hémorragies du groupe HBPM.

L'apixaban a l'AMM dans cette indication depuis juillet 2014, et il est relativement peu prescrit. De ce fait, il est pour l'instant difficile d'évaluer dans la population réelle si les hémorragies sont vraiment diminuées.

- Traitement préventif après prothèse totale de genou ou prothèse totale de hanche

Dans ces études, les AOD sont comparés aux HBPM **[25] [26] [27]**. Il n'y a pas eu d'étude comparant les AOD aux AVK. Sans entrer dans les détails, on peut conclure que les résultats des études sont similaires, que ce soit après une prothèse de genou ou de hanche. Les trois molécules testées sont au moins aussi efficace que les HBPM. Le rivaroxaban et l'apixaban montrent même une supériorité.

Au niveau des saignements, toutes les études montrent autant d'hémorragies dans les deux groupes. Il n'y a donc pas d'amélioration du risque hémorragique avec les AOD par rapport aux HBPM.

- Prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire

Dans cette indication, les résultats sont plus hétérogènes. Le dabigatran (étude RE LY **[28]**) et le rivaroxaban (étude ROCKET AF **[29]**) sont aussi efficaces que la warfarine et provoquent des saignements dans les mêmes proportions. En revanche, l'apixaban (étude ARISTOTLE **[30]**) semble montrer une légère supériorité d'efficacité, tout en provoquant moins de saignements.

En résumé, dans tous ces essais cliniques, la fréquence des hémorragies est à peu près similaire sous AOD que sous warfarine ou HBPM. Seul l'apixaban semble provoquer moins de saignements que la warfarine.

De plus, il est important de souligner que certaines études mettent en évidence une augmentation des hémorragies digestives avec les AOD par rapport aux AVK ; et moins d'hémorragies intra crâniennes avec les AOD par rapport aux AVK. C'est notamment le cas pour le dabigatran, essentiellement dans l'étude RE LY **[28]**.

### e. Résultats d'études post commercialisation

Les AOD (comme les AVK), font l'objet d'un suivi et d'une surveillance renforcée depuis leur commercialisation (plan de gestion de risque), du fait du risque hémorragique important qu'ils engendrent. En juin 2014, l'ANSM a rendu un rapport sur les résultats de deux études conjointes menées par la CNAMTS et l'ANSM **[31]**.

L'étude de l'ANSM **[32]** (étude NACORA-Switch), a comparé le risque d'hémorragie majeure entre des patients passant d'un AVK à un AOD et des patients restant sous AVK. Après quatre mois de suivi, il n'apparaît aucune différence entre les deux groupes, ce qui est cohérant avec les études réalisées avant commercialisation. Un suivi à plus long terme devra tout de même être réalisé pour confirmer ces bons résultats.

L'étude de la CNAMTS **[33]** a comparé le risque hémorragique, chez des patients naïfs de tout traitement anticoagulant, entre des nouveaux patients AVK et des nouveaux patients AOD. Cette étude a été portée sur les 90 premiers jours de traitement (que ce soit pour une FA ou une TVP). Il en ressort qu'il n'y a pas plus d'hémorragies sous AOD que sous AVK, que la balance bénéfice/risque est la même dans les deux populations, et que les AOD sont aussi efficaces que les AVK en réduction du risque thrombotique. Tout ceci est en adéquation avec

toutes les études publiées précédemment. Comme dans l'étude de l'ANSM, un suivi à plus long terme sera nécessaire pour confirmer ces données.

En 2013, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-Opératoire (GIHP), s'est proposé de recenser les cas d'hospitalisation pour hémorragie majeure chez des patients traités par un AOD **[34]**. En janvier 2015, cet observatoire contenait les données de 785 patients. En juin 2014, une première analyse a pu être faite, portant sur 219 personnes.

Chez ces patients sous AOD (dont 65% sous XARELTO®), la grande majorité des saignements sont apparus durant la première année de traitement. Ceci est comparable aux résultats obtenus avec les AVK.

Dans cette analyse, la localisation principale est digestive, comme le laissait présager les études de phase III **[28]**. Cependant, les hémorragies intracrâniennes sont plus présentes que dans ces études.

De plus, il a été observé que pour 62% des patients, il y avait présence d'une interaction médicamenteuse pouvant augmenter le risque hémorragique.

Nous pouvons également citer une étude qui a été menée au CHU de Besançon entre janvier 2012 et janvier 2014. Cette étude ciblait des patients sous AOD se présentant aux urgences pour un accident hémorragique **[35]**. Malgré le faible nombre de patients recrutés (54 patients), cette étude donne une idée sur les hémorragies sous AOD : La localisation principale de l'hémorragie est digestive, ce qui confirme les résultats des études parues avant commercialisation. Suivent ensuite les épistaxis et les hématuries. Sur ces 54 patients, 20 patients présentaient une hémorragie grave (dont 65% avec une localisation digestive).

### 3) Conclusion de cette comparaison

Il est évident que par rapport aux AVK, nous disposons de moins de recul pour les AOD, ceux-ci n'étant commercialisés que depuis 5 ans, contre près de 60 ans pour les AVK. Il est donc difficile d'estimer si les AOD provoquent par exemple plus ou moins d'hospitalisations que les AVK. Les études menées par l'ANSM semblent montrer un risque hémorragique égal **[33]** mais nous n'avons pas encore de chiffres précis concernant les hospitalisations pour surdosage. Malgré ce manque de recul sur les AOD, le risque hémorragique est à peu près égal pour les deux classes.

Dans les études que nous venons de voir, il semble que la localisation des hémorragies des patients sous AOD soit préférentiellement gastro intestinale, en proportion plus importante que chez les patients sous AVK. De plus, le faible nombre d'hémorragies intra crânienne observé lors des études de phase III des AOD ne se retrouve pas dans la vie réelle. Cela peut s'expliquer par une hyper sélection des patients à inclure dans les différentes études.

Dans les deux classes d'anticoagulants, le risque hémorragique est tributaire de l'observance et de la bonne éducation thérapeutique du patient.

Comme les anticoagulants sont indispensables dans plusieurs indications et permettent de sauver plusieurs milliers de vies, il est nécessaire de continuer à les prescrire. Cependant, il est important d'encadrer leur prescription et de trouver des solutions pour diminuer ce risque hémorragique. A l'heure actuelle, plusieurs solutions sont proposées. Certaines sont mise en place, et d'autre ne le sont pas encore mais pourraient le devenir. C'est ce que nous allons voir dans la deuxième partie.

## D] Mesures mise en place pour diminuer le risque hémorragique

### 1) En cas de surdosage

#### a. Patients sous AVK

Des recommandations ont été élaborées conjointement par le GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose) et la Haute Autorité de Santé en 2008 **[36]**. Ces recommandations sont aujourd'hui toujours d'actualité. En premier lieu, il est important de différencier la présence de symptômes ou pas.

##### i) Surdosage asymptomatique

Dans ce cas-là, une prise en charge en ambulatoire est préférable, dans la mesure où le patient ne présente pas de risque hémorragique (âge, antécédents). La marche à suivre est décrite dans le tableau ci-dessous, elle est variable en fonction du taux INR du patient.

Cependant, dans tous les cas, la cause du surdosage doit être recherchée et un contrôle d'INR doit être effectué le lendemain.

| 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<br>• pas d'apport de vitamine K | |
| 4 ≤ INR < 6 | • saut d'une prise<br>• pas d'apport de vitamine K | • pas de saut de prise<br>• pas d'apport de vitamine K |
| 6 ≤ INR < 10 | • arrêt du traitement par AVK<br>• 1 à 2 mg de vitamine K *per os* (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A[2]) | • saut d'une prise<br>• un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K *per os* (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) |
| INR ≥ 10 | • arrêt du traitement par AVK<br>• 5 mg de vitamine K *per os* (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) | • un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé |

### ii) Surdosage avec hémorragie

Si l'hémorragie est non grave, la prise en charge peut être faite en ambulatoire, avec un dosage de l'INR en urgence. Dans ce cas, les mêmes mesures de correction que précédemment doivent être appliquées, avec des gestes hémostatiques adaptés.

Si l'hémorragie est grave, l'hospitalisation est indispensable. La prise en charge médicale doit être la plus rapide possible. Si un geste hémostatique est nécessaire, il doit être décidé rapidement par les chirurgiens et les radiologues. Dans tous les cas, un dosage INR doit être fait immédiatement.

Le but principal est d'obtenir une hémostase normale (INR inférieur à 1,5) dans un délai le plus court possible. Pour cela, le protocole recommande :

- D'arrêter le traitement AVK
- D'administrer du CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) : administration d'une dose de 1 ml/kg avec une concentration à 25UI/ml en facteur IX
- D'administrer de la vitamine K (10 mg par voie orale ou intraveineuse)
- De traiter l'hémorragie avec des moyens mécaniques (correction de l'hypovolémie, transfert de culots globulaires…)

Un dosage de l'INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandé, puis dans les 6 à 8h ensuite. Un INR quotidien devra être effectué tant que le patient est dans un état critique.

### iii) Réintroduction de l'AVK après une hémorragie grave

Lorsque le saignement est contrôlé, et que le traitement par AVK est toujours indiqué chez le patient, un relais par une HBPM à dose curative est recommandé, parallèlement à la reprise de l'AVK. Cette reprise doit être effectuée en milieu hospitalier, avec une surveillance biologique étroite.

Si l'hémorragie est de localisation intracrânienne, une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 semaines sans traitement anticoagulant doit être respectée. Chez les patients présentant une FA non valvulaire, le traitement devra être interrompu définitivement.

Dans les autres localisations, la fenêtre thérapeutique sera de 48 à 72h, après contrôle que le geste hémostatique a été efficace et que le risque de récidive est faible.

b. Patients sous AOD

De par son mode d'action, le surdosage d'un anticoagulant provoque une hémorragie, plus ou moins importante suivant la dose. Comme avec les AVK, un surdosage avec un AOD peut avoir des conséquences dramatiques.

Un médecin urgentiste confronté à un patient sous AOD avec des signes de surdosage devra d'abord dans un premier temps établir les caractéristiques du patient et de son traitement : nom du médicament, dosage, heure de la dernière prise, indication **[37]**. Un dosage de la créatininémie pourra renseigner sur la clairance rénale du patient, information utile pour savoir si le médicament sera éliminé normalement ou de manière plus lente.

Contrairement aux AVK où l'INR renseigne sur l'importance du surdosage, les AOD ne possèdent pas de possibilités de tester le surdosage **[38]**. Cependant, certains tests standardisés ont été adaptés pour permettre de mesurer le dosage des AOD : il s'agit du temps de thrombine modifié pour le dabigatran, et de tests chromo géniques anti Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban. Seulement, ces tests ne sont disponibles que dans certains laboratoires spécialisés, et ils sont donc difficilement applicables en cas d'urgence. S'ils sont réalisables, ces tests permettent de donner une indication approximative de la gravité du surdosage.

Une fois ces informations recueillies, le médecin peut commencer la prise en charge. Les premiers gestes à effectuer sont d'interrompre le traitement, effectuer un remplissage vasculaire (perfusions de solutés) si cela est nécessaire, et administrer du charbon actif si la dernière prise remonte à moins de 2 heures. Une dialyse peut être effectuée seulement avec le dabigatran.

Une fois ces premiers gestes effectués, c'est la localisation de l'hémorragie qui va déterminer la marche à suivre :

- Si l'hémorragie est grave mais n'engage pas le pronostic vital dans l'immédiat, il faut privilégier un geste hémostatique (chirurgie, endoscopie), si les dosages spécifiques aux AOD sont faibles (inférieurs à 30ng/ml).

- Si l'hémorragie menace le pronostic vital du patient (hémorragie intra crânienne, intra oculaire, digestive, hémothorax ou hémopéricarde), l'antagonisation est la seule possibilité thérapeutique :

    - Actuellement, on administre des concentrés de complexe prothrombinique (KANOKAD®, OCTAPLEX®) à la dose de 50 UI/kg, ou des concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA®) à la dose de 30-50 UI/kg. Cependant, cette antagonisation ne corrige pas complètement les anomalies de l'hémostase, et de plus, il n'existe pas de données disponibles sur l'effet thrombotique de ces complexes sur les patients sous AOD. Elle doit donc être utilisée en dernier recours, quand aucune autre action thérapeutique n'est possible.

    - Nouveauté : approbation de deux antidotes pour les AOD

Depuis que les AOD ont été découverts, de nombreuses molécules ont été étudiées afin de trouver un antidote efficace. Plusieurs molécules sont en phase III **[39] [40]**, et deux molécules en particulier viennent d'obtenir un avis favorable de l'EMA et de la FDA.

- PRAXBIND (idarucizumab), antidote du PRADAXA®

Le Praxbind (PB) est un fragment d'anticorps humanisé conçu comme agent spécifique contre l'action du dabigatran. Il se lie spécifiquement et exclusivement aux molécules de dabigatran (il n'y a donc pas d'interférence avec la chaine de la coagulation). Il annule l'effet anticoagulant du dabigatran dans les cinq minutes suivant son administration. Son action prolongée permet un bon profil de sécurité.

Le Praxbind a été étudié dans une étude de phase III, l'étude REVERSE-AD. Cette étude s'est déroulée dans 400 centres répartis dans 38 pays. Le délai médian entre l'administration du PB et la chirurgie était de 1,7h. De plus, 92% des patients présentaient une coagulation normale pendant l'intervention, et aucunes complications post opératoire n'ont été observées dans les 24h suivant l'opération. **[41]**

Le PB a été administré à la dose de 5g : injection de deux perfusions bolus de 50 ml avec chacune 2,5g de PB, espacées de 15 minutes maximum.

Cette étude a été tellement concluante qu'elle a fait l'objet d'une procédure d'évaluation accélérée (elle devait se terminer en avril 2017) dans les deux indications suivantes :

- Chirurgie ou procédure en urgence
- Hémorragie menaçant le pronostic vital.

La molécule Praxbind a reçu l'avis favorable de l'EMA en septembre 2015, et est en attente de la décision de la Commission Européenne d'ici quelques mois. Et elle a reçu l'avis favorable de la FDA en octobre 2015. En attendant, un avis favorable a été rendu pour une demande d'ATU, ce qui laisse présager une arrivée prochaine de cette molécule dans nos hôpitaux **[42]**.

- Andexanet alfa, antidote du XARELTO® et de l'ELIQUIS®

L'Andexanet est une protéine humaine recombinée, qui se lie aux molécules anti Xa présentes dans le sang, ce qui bloque l'effet d'anticoagulation. Elle est active sur le rivaroxaban et l'apixaban.

Cette molécule a été testée dans des études de phase III qui ont débuté en mars 2014, et dont les résultats sont parus le 11 novembre 2015 dans le New England Journal of Medicine **[43]**.

Dans l'étude ANNEXA-R, l'Andexanet a été testé contre le rivaroxaban. Au bout de cinq minutes après l'administration d'un bolus IV de 800mg, la réversion de l'activité anticoagulante était de 92%.

Dans l'étude ANNEXA-A, l'Andexanet a été testé contre l'apixaban. Au bout de cinq minutes après l'administration d'un bolus IV de 400mg, la réversion de l'activité anticoagulante était de 94%.

Depuis la fin de ces études de phase III, l'Andexanet fait l'objet d'une procédure d'évaluation accélérée. L'avis de la FDA sera annoncé au début de l'année 2016.

- Ce que cela va changer en pratique

L'approbation de ces deux antidotes est une réelle avancée pour tous les patients sous AOD. En plus d'être un gage de sécurité lors de toute nouvelle prescription, cela va permettre une réversion complète de l'effet anticoagulant de ces molécules, notamment en cas d'hémorragie majeure ou d'opération chirurgicale urgente. C'est l'élément majeur qu'il manquait à cette classe pharmaceutique.

Ces approbations étant très récentes (octobre 2015), elles vont surement jouer un rôle déterminant lors de l'émission des nouvelles recommandations de la HAS attendues début 2016. Il n'est pas impossible que les AOD deviennent un traitement de 1ère intention, au même rang que les AVK…

- Une fois l'hémorragie contrôlée, il faut discuter de la suite du traitement anticoagulant. Comme pour les AVK, cela va dépendre du risque thrombotique et du risque hémorragique du patient : si les deux sont faibles, le traitement par AOD peut être réintroduit, avec surveillance des signes hémorragiques mineurs. La réintroduction se fera aussi si le risque hémorragique est faible avec un risque thrombotique élevé (nécessité importante d'avoir un traitement anticoagulant pour éviter une thrombose fatale). En revanche, si le risque hémorragique est élevé alors que le risque thromboembolique est faible (par exemple chez un patient opéré d'une PTG qui a presque fini son traitement), il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement. Enfin, quand les deux risques sont élevés, il est nécessaire de faire un relais avec un autre traitement (HBPM en général) tant que le risque hémorragique demeure haut.

2) Lors d'une intervention chirurgicale

a. Patients sous AVK

i) Intervention chirurgicale prévue

- Risque hémorragique faible

Certaines procédures peuvent être effectuées sans interrompre le traitement par AVK car elles présentent un risque hémorragique faible, ou pouvant être facilement contrôlé. Parmi ces procédures, peuvent être citées par exemple la chirurgie de la cataracte, la chirurgie cutanée, l'endoscopie sans biopsie ou encore certains actes bucco-dentaires. Dans ces cas-là, il suffit juste de contrôler que l'INR du patient est bien dans la fourchette thérapeutique. **[44]**

- Risque hémorragique élevé

Dans ces cas-là, l'interruption du traitement par AVK est indispensable pour minimiser le risque hémorragique. Parmi ces interventions, il y a les interventions carcinologiques, les interventions vasculaires, les prothèses totales de genou et de hanche.

Suivant l'indication thérapeutique et le risque thromboembolique du patient, il devra y avoir ou pas un relais par héparinothérapie **[36]** :

- Chez les porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, le relais par HBPM est toujours recommandé.
- Chez les patients présentant une FA :
  - Un relais par héparine doit être instauré chez les patients ayant un antécédent d'accident ischémique transitoire ou permanent ;
  - Pour les patients sans aucun antécédent d'AVC, le relais par héparine n'est pas nécessaire mais l'anticoagulation doit être reprise 24 à 48h après l'opération.
- Chez les patients atteints d'une MTEV :
  - Le relais par héparine est recommandé chez les patients ayant eu un accident thrombotique dans les 3 mois précédents l'intervention ou chez les patients ayant une maladie thromboembolique récidivante.
  - Pour les autre cas, le relais par héparine n'est pas nécessaire, mais le traitement anticoagulant doit être réintroduit 24 à 48h après l'intervention.

- Relais pré opératoire AVK – héparine, recommandé par la HAS et relais post opératoire **[45]**

J-5 : dernière prise d'AVK

J-4 : pas de prise d'AVK

J-3 : début du traitement par HBPM avec une injection le soir

J-2 : injection d'HBPM le matin et le soir

J-1 : hospitalisation et injection d'HBPM matin et soir. Si l'INR est toujours supérieur à 1,5, la prise de 5 mg de vitamine K par voie orale doit être effectuée.

J 0 : intervention

Après l'opération, l'héparine à dose curative doit être administrée entre la 6ème et la 48ème heure post opératoire. Dans un même temps, le traitement AVK doit être réintroduit dans les 24h suivant l'opération, à la même dose qu'avant l'opération, et sans dose de charge. Le traitement par héparine pourra ensuite être arrêté lorsque deux INR consécutifs seront dans la zone thérapeutique.

ii) Chirurgie urgente à risque hémorragique

Dans ce cas-là, le caractère urgent de l'opération ne permet pas d'attendre un retour physiologique à un INR inférieur à 1,5. Il est donc recommandé d'administrer de la vitamine K (de préférence par voie orale) à une dose de 5mg, associée à une injection de CCP (comme défini dans le paragraphe des hémorragies graves). Un INR doit être réalisé dans les 30 minutes suivant l'injection de CCP, et 6 à 8h après.

b. Patients sous AOD

Quelle soit prévue ou inopinée, cela va dépendre du risque hémorragique de l'intervention et de son caractère d'urgence **[46] [47] [48]**. Devant le peu de recul sur les AOD, aucunes recommandations officielles n'ont pour l'instant pu être émises. Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) se sont basés sur les données pharmacocinétiques des AOD et les recommandations officielles des AVK pour émettre des propositions sur la gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux **[48]**.

### i) Opération chirurgicale prévue

D'un point de vue pharmacocinétique, une fois le médicament administré, la concentration augmente jusqu'à arriver à la concentration maximale (Cmax), puis elle diminue ensuite de manière exponentielle. Après 2 demi-vies, on considère qu'il reste environ 25% de la Cmax, et qu'après 3 demi-vies, il n'en reste plus que 10% **[49]**. Cependant, ce schéma-là ne peut pas être transposé fidèlement aux AOD du fait d'une trop grande variabilité interindividuelle. Cela donne seulement une indication sur l'intervalle de temps à laisser entre l'arrêt du traitement et l'intervention. En suivant les recommandations émises pour les AVK, et en les adaptant aux AOD, la marche à suivre se base sur la présence ou non d'un risque hémorragique.

Lorsqu'il s'agit d'une opération avec un risque hémorragique faible, il convient d'observer une fenêtre thérapeutique de 48h : l'AOD est stoppé 24h avant l'opération, et il est réintroduit 24h après celle-ci. Cela concerne les actes de chirurgie cutanée, certains actes ophtalmologiques, bucco dentaires ou encore d'endoscopie digestive. Dans tous ces cas, la coagulation est étroitement surveillée et les équipes peuvent réaliser des gestes hémostatiques mécaniques si nécessaire.

Dans le cadre d'une opération à risque hémorragique élevé, il faut être beaucoup plus prudent. En tenant compte des données pharmacocinétiques des AOD, on considère que le niveau d'anti coagulation devient faible après trois demi-vies, soit environ 48h. Pour être sûr d'obtenir un niveau suffisamment faible chez la majorité des patients, il est donc préconisé de laisser un intervalle de 5 jours entre la dernière prise d'AOD et l'intervention.

Si le patient a un risque thrombotique élevé, il y a possibilité de faire un relais par une HBPM à dose curative. Une fois l'intervention réalisée, il peut y avoir administration d'une HBPM si nécessaire pendant quelques jours puis reprise d'un AOD plus ou moins tard, en fonction du risque hémorragique que représentait l'opération. Le délai d'action des AOD étant très rapide, il ne doit pas y avoir de chevauchement entre héparines et AOD, contrairement aux AVK.

### ii) Opération urgente non programmée

Pour une opération non programmée et urgente, il est primordial dans un premier temps de connaître l'horaire de la dernière prise. Ensuite, cela va dépendre de la concentration en anticoagulant, et du fait que l'établissement de santé dispose ou non de la possibilité de réaliser un dosage spécifique.

Si un dosage spécifique est réalisable (thrombine modifiée pour le dabigatran et activité anti Xa pour rivaroxaban et apixaban) :

- concentration < 30ng/ml : l'opération est réalisable
- 30ng/ml < concentration < 200ng/ml : il faut attendre 12h si possible et renouveler le dosage. Si l'attente est impossible, il faut opérer et surveiller toute hémorragie. Si celle-ci survient, il faut antagoniser.
- 200ng/ml < concentration< 400ng/ml : il faut attendre entre 12 et 24h avant d'opérer puis renouveler le dosage. S'il est impossible à attendre, il faut retarder au maximum l'opération et antagoniser pendant cette dernière si une hémorragie se déclare.
- Au-dessus de 400ng/ml, il y a surdosage. Le risque hémorragique est majeur

Si ce dosage n'est pas réalisable, la seule solution est de se baser sur les valeurs du TCA et du TP, sachant que cela n'exclut pas totalement le risque hémorragique puisque ce ne sont pas des tests spécifiques :

- si TCA < 1,2 et TP > 80%, le risque hémorragique est considéré comme faible, et l'opération peut être réalisée, sous surveillance bien sûr.
- Si 1,2 < TCA < 1,5 ou TP < 80%, il est préférable d'attendre jusqu'à 12h et réaliser ensuite un nouveau dosage (spécifique ou non). Si l'opération ne peut pas attendre, elle doit être réalisée avec surveillance et antagonisation si nécessaire.
- Si TCA > 1,5, le risque hémorragique est important : si possible, il faut attendre 12 à 24h avant de réaliser un nouveau dosage. Si ce n'est pas possible, l'opération doit être retardée au maximum, et une antagonisation devra être réalisée en cas de saignement.

En conclusion, l'absence d'un test biologique spécifique précis (comme l'INR pour les AVK) pose problème lorsqu'une opération doit être réalisée. Même avec les tests standardisés adaptés, on ne peut pas savoir avec certitude si le seuil de sécurité est respecté ou non. L'arrivée prochaine de nouveaux antidotes permettra de rétablir l'hémostase en urgence si nécessaire.

### 3) Switch AVK /AOD et inversement

La marche à suivre est relativement simple, dans les deux sens. Le but principal est d'arriver à changer de traitement tout en maintenant une anti coagulation suffisante afin d'éviter tout risque thrombotique. ANNEXE 7

#### a. Passage d'un AVK à un AOD **[50]**:

Dans un premier temps, le patient arrête la prise d'AVK. Une fois cet arrêt effectué, l'INR décroit et doit être mesuré régulièrement. Si l'INR est inférieur à 3 (donc normalement assez rapidement), la première prise de rivaroxaban peut être faite. Pour le dabigatran et l'apixaban, il est conseillé d'attendre que l'INR diminue en dessous de 2. En aucun cas il ne doit y avoir de chevauchement AVK/AOD puisque les AOD ont un délai d'action rapide.

#### b. Passage d'un AOD à un AVK :

Dans ce sens-là, le chevauchement est nécessaire puisque les AVK ont un délai d'action long. Le patient doit donc initier le traitement AVK à la dose minimale conseillée tout en continuant le traitement par AOD. Au bout de 48h, un dosage INR doit être réalisé pour savoir si le patient est dans la zone thérapeutique. Si l'INR est supérieur à 2, le traitement par AOD peut être arrêté. Après l'arrêt, l'INR est fiable à partir de 24h pour le rivaroxaban et l'apixaban, et au bout de 48h pour le dabigatran.

Pour le dabigatran, le temps de chevauchement va dépendre de la clairance du patient :

- Si la clairance est >50 ml/min, les AVK doivent être introduit 3 jours avant l'arrêt de l'AOD
- Si la clairance est comprise entre 30 et 50 ml/min, les AVK doivent être introduits 2 jours avant l'arrêt de l'AOD.

# DEUXIEME PARTIE : Les stratégies thérapeutiques à privilégier en accord avec les recommandations de la HAS de janvier 2015

## A] Recommandations de la HAS du 16 janvier 2015

A l'heure d'aujourd'hui, les recommandations de la commission de transparence de la HAS sont claires sur la place des différentes classes d'anticoagulants dans la stratégie thérapeutique **[51]** :

- Pour l'indication « prévention des thromboses veineuses lors d'une PTG ou d'une PTH », les AOD se placent en première intention, au même niveau que les HBPM et les HNF.

- Pour les deux autres indications « prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale » et « traitement curatif d'une thrombose veineuse profonde », les AVK restent le traitement de référence. Les AOD ne se placent qu'en deuxième intention, et ne doivent être utilisés que dans les cas suivants :
    - Chez des patients dont l'INR n'est pas stable malgré une bonne observance
    - Chez les patients dont les AVK sont contre indiqués
    - Chez les patients qui supportent mal les contraintes du dosage INR mensuel
- Un patient bien équilibré sous AVK et qui supporte bien son traitement doit rester sous AVK.

De plus, au cours de ces mêmes recommandations, la HAS a dégradé le Service Médical Rendu (SMR) du Dabigatran. En effet, lors de l'évaluation initiale des AOD par la commission de la transparence, celle-ci avait annoncé que les trois molécules (Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) rendaient un SMR important. Lors de la réévaluation de décembre 2014, la commission a décrété, au vu des études observationnelles sur les différentes molécules, que le Dabigatran avait désormais un service médical rendu modéré. Le Rivaroxaban et l'Apixaban restent quant à eux avec un service médical rendu important **[52]**. Cette décision s'est basée notamment sur les résultats des études de phase III dans l'indication « prévention des

thromboses après PTH ou PTG » ou le Dabigatran n'a pas montré de supériorité, à l'instar du Rivaroxaban et de l'Apixaban.

Au niveau de l'amélioration du service médical (ASMR), l'apixaban sort du lot avec une amélioration mineure (due à la diminution des saignements dans les études de phase III). Les deux autres molécules ont un ASMR de niveau V.

De ce fait, au 1er septembre 2015, le Dabigatran est passé de 65% à 30% de remboursement par la sécurité sociale (passage d'une vignette blanche à une vignette bleue). Les deux autres molécules restent quant à elles à 65% de remboursement. **[53]**

En résumé, pour les deux indications principales (FA et TVP), le traitement par AVK reste le traitement de référence. Dans ce sens, les stratégies thérapeutiques à privilégier sont celles qui contribuent à diminuer le risque hémorragique de cette classe thérapeutique. Il s'agit d'une part, d'améliorer l'éducation thérapeutique du patient, avec notamment la mise en place des entretiens pharmaceutiques, et de développer d'autre part l'auto mesure de l'INR.

## B] Une éducation thérapeutique accrue

Il est primordial de s'arrêter sur l'éducation thérapeutique du patient. Un patient qui connait et qui comprend son traitement sera beaucoup plus enclin à avoir une bonne observance qu'un patient mal informé. Les pouvoirs publics et les professionnels de santé sont d'accords sur ce sujet et travaillent ensemble afin d'améliorer les connaissances des patients.

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux patients connaissent mal leur traitement, et s'exposent ainsi à un risque accru d'hémorragie (par exemple à cause d'une interaction médicamenteuse), alors que ce risque aurait pu être facilement évité si le patient avait été correctement informé.

La mise en place d'une meilleure éducation thérapeutique du patient s'articule d'une part avec le carnet de suivi du patient et d'autre part avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

### 1) Le carnet de suivi patient

#### a. Pour les AVK

Ce document a été élaboré en 2004. D'abord distribué par les médecins prescripteurs, il a ensuite été distribué par la Fédération Française de Cardiologie auprès des cardiologues et médecins généralistes ainsi que par le CESPHARM (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française) auprès des pharmaciens d'officine et des biologistes.

Il doit être remis à tout patient prenant un traitement AVK, dans l'idéal dès l'initiation de son traitement. Il permet au patient de mieux connaitre son traitement, et il permet également à tout professionnel de santé de connaitre le traitement du patient (lors d'une hospitalisation urgente et non prévue par exemple).

Il contient les informations essentielles à savoir sur le patient lui-même et sur le traitement par AVK :

- Nom prénom et adresse du patient
- Nom du médecin traitant et spécialité prescrite
- L'indication thérapeutique, la durée du traitement et l'INR cible
- Comment mieux comprendre le traitement par AVK (comment il agit, pourquoi réaliser un INR)

- Comment prendre le traitement par AVK
- Quels sont les risques d'un traitement par AVK et les signes d'un surdosage
- Les 7 règles d'or à respecter lors d'un traitement par AVK
- Et enfin, plusieurs pages permettant de noter les résultats des différents INR réalisés.

b. Pour les AOD

De même que pour les AVK, une carte de surveillance existe pour les patients prenant un AOD. Avant, cette carte devait être distribuée aux patients, maintenant elle est insérée directement dans la boîte du médicament, pour les trois spécialités concernées **[54]**.

Cette carte, comme pour les AVK, comporte les messages clés suivants :

- Quels sont les symptômes évoquant un saignement
- L'observance est primordiale
- La carte de surveillance doit tout le temps être gardée sur soi
- Comment prendre son traitement anticoagulant

2) Les entretiens pharmaceutiques

a. Généralités

Afin de permettre une plus grande implication des pharmaciens dans la prise en charge des patients sous AVK, une convention nationale pharmaceutique a été signée en 2012. Cette convention a permis la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à partir de juin 2013. Pour l'instant, ces entretiens ne sont pas ouverts aux patients traités par un AOD.

Dans l'idéal, un entretien doit être mené lors de l'initiation du traitement, puis renouvelé au moins deux fois par an. Il doit se dérouler dans l'espace de confidentialité de l'officine, c'est-à-dire dans un endroit clos à l'écart des autres patients. Cet entretien n'a pas de durée limitée, il dure en général autour d'une demi-heure.

Cet entretien permet :

- De renforcer les rôles de conseil et d'éducation du pharmacien auprès des patients :

Au comptoir, lors de la délivrance de l'ordonnance, le rôle de conseil est primordial mais n'est pas toujours complet, dû au manque de temps (légitime) et au manque de confidentialité (comptoirs un peu trop rapprochés par exemple). Là, lors de l'entretien, le temps est spécifiquement dédié au patient et à son traitement AVK. Le patient est libre de parler de tout et de poser toutes les questions nécessaires.

- D'évaluer la connaissance du traitement par le patient

Il est important de préciser au patient que cet entretien n'est en aucun cas une évaluation notée. Cela permet de juste de connaitre les acquis du patient et les points sur lesquels il sera nécessaire d'insister.

- D'impliquer le patient dans son traitement

En effet, le fait d'impliquer le patient dans son traitement permet au final une meilleure observance. Le patient a plus confiance dans son traitement, il en connait le mode d'action et les risques.

### b. Déroulement d'un entretien

Pour aider le pharmacien à réaliser cet entretien, l'ANSM met à disposition un questionnaire. Ce dernier doit être une trame d'échange avec le patient, et ne doit pas être absolument suivi à la lettre. Il sert seulement de fil conducteur.

Le premier entretien débute par le recueil des informations générales du patient (nom, prénom, poids, autres médicaments…). Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

Pour chaque notion abordée, le pharmacien doit évaluer si le patient a acquis (A), a partiellement acquis (PA), ou n'a pas acquis (NA) cette notion.

Les différents points abordés sont les suivants :

- Les principes du traitement
- La surveillance biologique du traitement
- Les signes d'un surdosage
- Les interactions médicamenteuses
- L'alimentation

A la fin de ce questionnaire, le pharmacien réalise une petite synthèse de ce qui a été dit avec les choses essentielles à retenir. Il demande également si le patient à des questions concernant son traitement et enfin il prévoit un rendez-vous pour le prochain entretien.

### c. Impact de ces entretiens sur le risque hémorragique des AVK

Ces entretiens ne sont en place que depuis juin 2013. Pour l'instant, il est difficile d'évaluer si ces entretiens ont réellement permis une diminution des hémorragies sous AVK et une diminution des hospitalisations. Ce qui est certain, c'est qu'ils permettent une meilleure appropriation du traitement par le patient, et une diminution des situations à risque pour le patient (alimentation, interactions médicamenteuses).

En décembre 2014, l'assurance maladie a publié les premiers résultats de ces entretiens **[55]** : globalement, ces derniers sont satisfaisants. Une étude a été réalisée auprès de 289 patients et 301 pharmaciens ayant adhéré à ces entretiens. Une note moyenne de satisfaction de 6,8/10 pour les pharmaciens et 8,7/10 pour les patients a ainsi été accordée.

Pour 87% des pharmaciens de l'étude, ce dispositif s'intègre parfaitement dans la mission de conseil et d'accompagnement du patient. De plus, 73% des patients estiment être plus vigilants sur les risques et les complications de leur traitement. Ainsi, il a été observé que la proportion des patients réalisant moins d'un INR par mois a diminué dans la population de patients ayant participé à ces entretiens.

Pour conclure, ces entretiens ont montré leur intérêt en matière d'éducation thérapeutique. Ils doivent être poursuivis afin de pouvoir avoir un réel bénéfice sur le risque hémorragique.

## C] Le développement de l'auto mesure avec ou sans auto ajustement

### 1) Petit historique de l'auto contrôle de l'INR

L'auto surveillance des patients prenant un traitement AVK existe depuis 1986 **[56]** : C'est le Dr. Carola Halhuber, directrice d'une clinique de réhabilitation cardiaque en Allemagne, qui lança les premières expérimentations, sur des patients atteints d'insuffisance mitrale. La première étude au long cours sur l'auto contrôle de l'INR eu lieu l'année suivante, avec de très bons résultats.

La première machine mise au point fut la KC1A **[57]**, assez encombrante comme on peut le voir dans l'ANNEXE 8. Elle permettait d'obtenir le résultat de l'INR en 30 minutes environ.

En 1994, l'auto mesure de l'INR fut facilitée par la mise sur le marché d'un nouvel appareil, le CoaguChek qui s'est avéré beaucoup moins encombrant que son prédécesseur, et avec une lecture de l'INR en 5 minutes seulement.

Depuis les années 90, l'auto mesure de l'INR s'est démocratisée, avec l'apparition d'appareils de plus en plus performants, et de plus en plus de patients intéressés par ces dispositifs.

### 2) Les avantages de cette auto surveillance

En premier lieu, cette auto surveillance permet de responsabiliser le patient vis-à-vis de son traitement. On considère qu'environ la moitié des patients sous AVK ne connaissent pas leur INR cible (résultats du laboratoire directement transmis au médecin traitant, qui ajuste alors ou non le traitement). Beaucoup de patients ignorent même à quoi correspond un INR.

En deuxième lieu, cette auto surveillance apporte une meilleure qualité de vie aux patients. Ils n'ont plus la contrainte de se déplacer au laboratoire tous les mois et n'ont plus de prise de sang à effectuer.

Enfin, l'avantage le plus important concerne la fréquence du contrôle de l'INR. En laboratoire, le dosage de l'INR est effectué tous les mois (sauf en début de traitement où les contrôles sont plus rapprochés). Lors d'une auto surveillance, le dosage INR est réalisé toutes

les semaines. Cela permet, lorsque l'INR n'est pas dans la zone thérapeutique, d'ajuster le traitement plus rapidement et d'éviter ainsi le risque de sous ou sur dosage.

De nombreuses études ont été réalisées dans différents pays pour voir si l'auto surveillance avec un INR hebdomadaire améliorait le temps passé dans la zone thérapeutique, et elles sont toutes unanimes sur ce point **[58] [59]**. Parmi toutes les études parues, nous pouvons citer l'étude SMART **[60]**, réalisée en 2013. 310 patients étaient répartis en deux groupes : un groupe avec un INR mensuel et un groupe avec auto mesure de l'INR toutes les semaines. Sur 12 mois de suivi, il apparait que le groupe avec auto mesure a passé moins de temps en dehors de la zone thérapeutique (36%) que le groupe INR mensuel (41%). Cette amélioration du temps passé dans la zone thérapeutique n'a pas fait diminuer le nombre d'évènements hémorragiques, mais a permis une diminution des hémorragies graves au profit d'évènements mineurs.

Cela tend donc à prouver que l'auto mesure permet une diminution des hémorragies graves et surtout à long terme une diminution de la mortalité.

Quelques points sont importants à souligner :

- Il est nécessaire et presque obligatoire d'éduquer le patient à cette auto mesure (comment bien se piquer pour prélever la goutte de sang, comment fonctionne l'appareil, quelle est la fréquence d'utilisation...) afin que celle-ci soit une réussite et que le patient adhère à sa pratique.
- L'auto mesure ne peut pas être proposée à tous les patients : les personnes âgées avec des difficultés de préhension, de compréhension ou encore de vision ne pourront pas être réceptives à ce mode de surveillance.
- L'auto mesure pourra par contre être très utile pour les patients actifs, se déplaçant souvent.

### 3) Comment fonctionnent les appareils d'autocontrôle ?

En France, deux appareils sont commercialisés : il s'agit du CoaguCheck du laboratoire ROCHE, et de l'INRatio du laboratoire ALERE. Les deux appareils ont un mode de fonctionnement quasiment identique, qui se rapproche de celui des lecteurs de glycémie. ANNEXE 8

Le principe est très simple d'utilisation : le patient se pique au niveau de l'extrémité des doigts, de préférence sur les côtés et non pas sur la pulpe. Cette action n'est quasiment pas douloureuse. Elle s'effectue grâce à des lancettes, fournies avec l'appareil, et un stylo auto piqueur. (Il ne faut pas se désinfecter le doigt avant la piqûre car cela fausse le résultat : un lavage à l'eau savonneuse est suffisant).

Avant d'effectuer la piqûre, le patient insère une bandelette dans le lecteur qui s'allume alors automatiquement. Après l'allumage, il y a un décompte de 120 secondes, temps pendant lequel le patient dépose la goutte de sang sur la bandelette. Une fois que ce décompte démarre, le patient peut se piquer, se masser le doigt pour faire sortir une goutte de sang et déposer celle-ci sur la bandelette.

Il doit s'écouler maximum 15 secondes entre le moment de la piqûre et le dépôt de la goutte sur la bandelette pour que le résultat soit fiable. Une fois la goutte déposée, le lecteur calcule l'INR et affiche le résultat en 60 secondes environ.

4) Auto mesure simple et auto mesure avec auto adaptation

Dans le premier cas, il s'agit pour le patient de mesurer son taux d'INR avec l'appareil d'auto mesure, de noter le résultat sur un carnet et d'aller ensuite consulter son médecin afin de voir avec lui une modification de la posologie si nécessaire. Dans ce cas de figure, le patient évite les visites mensuelles en laboratoire mais n'évite pas les visites chez le médecin.

Dans le deuxième cas, le patient mesure son INR et, en fonction du résultat affiché, adapte lui-même sa posologie. Cette deuxième solution est beaucoup plus intéressante pour le patient puisque cela lui permet de se prendre en charge entièrement. Cependant, cela nécessite une éducation thérapeutique beaucoup plus importante afin d'éviter toute erreur de dosage. Comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, certains pays forment des patients à ces pratiques, avec un réel succès.

5) La situation dans les autres pays que la France (Europe, Amérique du Nord)

*En Europe*

Selon l'ISMAAP (*International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients*) **[61]**, plus de 6 millions de personnes sont sous traitement anticoagulant à long terme sur le continent Européen, ce qui représente à peu près 1% de la population.

Parmi toutes ces personnes sous anticoagulant, le pourcentage de patients réalisant un auto contrôle de leur INR est très variable d'un pays à l'autre. L'explication principale réside dans le fait du remboursement ou non des appareils d'auto contrôle par les organismes de sécurité sociale.

Ainsi, les pays remboursant l'appareil d'auto mesure et les bandelettes ont un taux de patients pratiquant l'auto surveillance assez important. Ces pays sont l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, la Grèce, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Suisse.

En Allemagne, pays précurseur, on estime qu'à peu près 20% des patients sous AVK pratiquent l'auto surveillance, soit 160 000 patients sur 800 000.

Aux Pays-Bas, l'auto mesure est très développée. Dans le pays, 430 000 patients sont traités par anticoagulants, dont 90% sont dans un programme qui utilise à la fois l'auto mesure et l'auto adaptation de la posologie : il s'agit de « cliniques d'anticoagulation » où les patients reçoivent une formation initiale en groupe dans un service spécialisé, et sont ensuite suivis à distance une fois de retour chez eux. **[62]**

*En Amérique du Nord*

Aux Etats-Unis, il y a à peu près 4 millions de personnes sous AVK, et environ 100 000 personnes pratiquent l'auto surveillance de leur INR, soit 2,5 % **[63]**. Depuis 2008, la plus grande compagnie d'assurance du pays (Medicare) rembourse les appareils d'auto mesure, ce qui a permis à beaucoup d'américains de s'équiper. Plusieurs associations de patients militent pour une démocratisation des appareils d'auto mesure, comme par exemple la *National Blood Clot Alliance*. Et même si l'auto mesure se démocratise, l'auto ajustement est très peu répandu, les patients se réfèrent à leur médecin quand un changement de dose est nécessaire.

Au Canada, ce sont les pharmaciens qui possèdent des coagulomètres portables, depuis une dizaine d'années. Les patients se rendent alors en pharmacie plutôt qu'en laboratoire pour mesurer leur taux INR.

6) La situation en France

*Chez les enfants*

En avril 2007, le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la thrombose (GEHT) et la Société Française de Cardiologie déposent une demande de remboursement des dispositifs d'auto mesure pour les enfants sous traitement AVK au long cours. En juin 2008, les dispositifs

CoaguCheck et INRatio sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables, pour une durée de 3 ans. En 2012, seul le CoaguCheck est renouvelé : à ce jour, c'est donc le seul dispositif remboursé pour les enfants. **[64]**

La manipulation de ces dispositifs chez les enfants doit être encadrée de manière stricte afin de s'assurer d'une bonne utilisation :

- Il doit y avoir une éducation thérapeutique du patient et de son entourage sur les AVK et sur l'appareil d'auto mesure
- L'enfant doit être suivi dans un service de cardiopédiatrie joignable 24h/24
- Seul le médecin hospitalier référent peut modifier la posologie du traitement.

*Chez les adultes*

Suite à la décision de remboursement chez les enfants, un groupe de travail a été mis en place par la Haute Autorité de Santé (HAS) fin 2008, afin d'évaluer le bénéfice de l'auto surveillance chez les patients adultes prenant des AVK au long cours (plus d'un an) : ce groupe a étudié et recoupé toutes les études ayant été réalisées sur le sujet et en a tiré les conclusions suivantes **[65]**:

- Le temps passé dans la zone thérapeutique (INR compris entre 2 et 3) est significativement plus important
- Les mesures d'INR chez un même individu sont moins variables
- Il y a une diminution des évènements hémorragiques majeurs
- En ce qui concerne la qualité de vie, le groupe n'a pas pu prouver son amélioration

En conclusion, ce groupe de travail était favorable au développement de ces appareils d'auto mesure, avec une nécessité de les associer à une éducation thérapeutique du patient et des professionnels de santé.

Cependant, malgré l'avis favorable de ce groupe de travail, l'HAS a décidé en février 2009 de rendre un avis négatif pour le remboursement des appareils d'auto mesure chez les adultes. Elle privilégie en premier lieu une meilleure éducation thérapeutique pour le patient sous AVK avant d'envisager l'auto mesure. De plus, elle considère que la France est un pays possédant une large offre de choix en matière de laboratoires d'analyses médicales (contrairement à d'autres pays comme l'Allemagne) permettant un grand accès aux contrôles mensuels de l'INR pour les patients.

Depuis leur mise en circulation en juillet 2008, le tarif de ces lecteurs a fortement diminué : la première génération (CoaguCheck et INRatio) était vendue à 1136 euros ; la deuxième génération (CoaguCheck XS et INRatio 2) est désormais disponible à 790 euros. Depuis juin 2013, un troisième lecteur est disponible en pharmacie : le qLABS PT-INR, au prix de 490 euros. Il possède en plus un logiciel permettant l'archivage des données.

Les adultes désirant se procurer ces lecteurs peuvent les commander en pharmacie, mais comme ils ne sont pas remboursés, peu de personnes ont la possibilité financière de les acheter.

Depuis l'avis négatif de la HAS en 2009, ces lecteurs ne sont toujours pas remboursés pour les adultes. Cependant, un réel effort est en train d'être fait pour améliorer l'éducation thérapeutique du patient sous AVK avec notamment la mise en place de Cliniques des Anti Coagulants (CAC) en France. La première a été fondée en 1998 à Toulouse et il y en a actuellement une dizaine réparties sur tout le territoire.

### 7) Population cible pour cette auto surveillance

Cette auto surveillance peut être proposée aussi bien aux patients équilibrés qu'aux patients mal équilibrés puisque dans tous les cas, elle améliore la surveillance du traitement. La population cible est donc l'entière population prenant des AVK, soit environ un million de personnes.

Chez les patients avec un traitement bien équilibré, cette auto surveillance leur permet surtout une amélioration de la qualité de vie, en évitant les visites mensuelles au laboratoire d'analyse. Elle sera notamment utile aux patients non sédentaires (patients qui se déplacent dans toute la France ou dans des pays étrangers) car les résultats INR peuvent varier d'un laboratoire à un autre.

Chez les patients mal équilibrés et qui ne désirent pas changer de traitement, cette auto surveillance permet surtout de mieux gérer leur traitement (contrôle toutes les semaines au lieu de tous les mois) et donc de permettre un changement posologique plus rapide.

Enfin, l'auto surveillance pourra bien sûr être proposée à tous les nouveaux patients devant prendre un anticoagulant et qui ne désirent pas prendre les nouveaux anticoagulants oraux.

## D] Comparaison économique des stratégies thérapeutiques

Même si l'intérêt d'un médicament est d'être efficace et d'avoir une balance bénéfice/risque favorable, il est important de connaître le coût de ce traitement pour le patient et pour la société. Dans ce paragraphe, nous allons comparer les différentes stratégies thérapeutiques d'un point de vue économique. Afin de réaliser une comparaison efficace, nous allons évaluer le coût de chaque traitement pour un patient, extrapolé sur une année entière.

### 1) Traitement par AVK et contrôle par INR

Les AVK étant des molécules assez anciennes, le prix des boites est peu élevé : 3,85 euros pour le Previscan®, 6,75 euros pour la Coumadine® 5mg, et 2,98 euros pour le Sintrom® **[66]**. Le Previscan® étant le plus prescrit en France, nous le prenons comme référence. A l'année, le traitement revient à 46, 20 euros

Lors de l'instauration du traitement par AVK, les INR sont rapprochés, afin de surveiller l'entrée dans la zone thérapeutique. On considère qu'il y aura au moins un INR par semaine le premier mois. Une fois la zone thérapeutique atteinte, l'INR est réalisé tous les mois. Sur une année, le patient réalise donc 15 (4 + 11) INR.

Au total, la somme s'élève à 268,20 euros /an/patient.

Les sommes décrites ci-dessus peuvent paraître faibles, quand une personne est équilibrée avec son traitement. Mais les AVK sont la première cause iatrogène d'hospitalisation en France, avec 17 000 hospitalisations par an, pour un coût d'environ 600 millions d'euros **[67]**. Si on considère que ces hospitalisations ne concernent que 2% environ des patients sous AVK (17 000/ 1 million de patients), cela ramène le coût à 700 euros par personne par an.

La somme des dépenses pour un patient sous AVK s'élève donc au total à environ **1000 euros par patient par année**.

### 2) Traitement par AOD

Le Rivaroxaban (XARELTO®) coûte 69.62 euros par mois, soit une dépense annuelle de 835,44 euros. Pour le Dabigatran (PRADAXA®), la dépense annuelle est de 891,84 euros (74,32 euros la boîte pour un mois). Pour l'Apixaban (ELIQUIS®), nous sommes dans le même ordre de prix, avec une dépense annuelle de 849,48 euros (70,79 x 12).

Avec les AOD, il n'y a pas d'utilité à réaliser un INR mensuel donc cette dépense n'entre pas en ligne de compte.

Par contre, au regard des résultats des études décrites précédemment, le risque hémorragique n'est ni diminué ni augmenté avec cette classe de médicaments. Le coût lié aux hospitalisations doit donc être également pris en compte pour les AOD. En faisant la moyenne des trois molécules, on obtient un traitement annuel de 859 euros + 700 euros pour les surdosages, soit un total de **1559 euros par patient par année**.

Concernant les AOD, le bilan économique ne joue pas en leur faveur : les AOD ne sont pas plus efficaces que les AVK et ne présentent pas de diminution du risque hémorragique.

Par conséquent, d'un point de vue thérapeutique et économique, la solution la plus intéressante pour diminuer les complications iatrogènes serait la mise en place de l'auto mesure.

3) Traitement par AVK et contrôle par auto mesure

A l'heure actuelle, un appareil d'auto mesure coûte 490 euros **[68]**. Le non remboursement des appareils d'auto-mesure par la sécurité sociale reste un frein au développement de cette méthode de surveillance et de gestion du risque de complications. Si l'on considère que cet appareil est remboursé par la sécurité sociale sur la même base que les lecteurs de glycémie (remboursement d'un appareil tous les 5 ans), le prix pour un test d'auto-mesure s'élève à 1,88 euros, à raison d'un test par semaine (260 tests en 5 ans). Au total, chaque test coûte 6,9 euros si on rajoute les bandelettes. Le traitement AVK dans ce contexte s'élève à 404 euros par an.

Comme pour la partie précédente, il est évident qu'un facteur hospitalisation entre en jeu. Les lecteurs de coagulation étant peu utilisés en France du fait de leur non remboursement, il est difficile de calculer l'impact sur les frais d'hospitalisation. La seule chose certaine, c'est qu'il n'y a pas plus d'hospitalisation avec cette méthode d'auto-mesure, et que les évènements sont plus mineurs. Il est donc probable que la mesure de l'INR hebdomadaire plutôt que mensuelle diminuerait de manière significative le temps et la gravité des hospitalisations.

Si l'on ajoute les frais d'hospitalisations (700 euros), qui sont vraisemblablement inférieurs, le traitement AVK surveillé par auto-mesure s'élève à **1104 euros par personne et par an**.

La comparaison entre INR en laboratoire et INR en auto mesure est intéressante puisque l'on arrive sensiblement au même résultat. Cela tend à prouver que la généralisation et le remboursement des appareils d'auto mesure ne couterait pas plus cher à l'assurance maladie que de maintenir les INR en laboratoire, et pourrait diminuer la gravité des complications et la mortalité des patients sous AVK. De nombreuses études sont en cours dans d'autres pays européens afin de prouver cette diminution.

## E] Rôle clé du pharmacien : évolution de la pratique officinale

Les différentes stratégies que nous venons d'évoquer apportent un plus dans le rôle du pharmacien. La délivrance d'une ordonnance quelle qu'elle soit est accompagnée de conseils et de recommandations. Dans le cas de la délivrance d'un anticoagulant, ce rôle de conseil est encore plus important.

Lorsqu'il s'agit d'une ordonnance d'AOD, le contrôle de l'ordonnance doit être accru. Il s'agit de bien demander qu'elle est la pathologie du patient, et s'il a bien effectué un contrôle de sa fonction rénale. En fonction de ses réponses, il s'agit de vérifier si le dosage prescrit correspond bien. De plus, comme il n'y a pas de suivi biologique avec ces médicaments, l'éducation thérapeutique est primordiale, notamment l'apprentissage des signes d'hémorragie.

Si les appareils d'auto mesure sont remboursés, le rôle du pharmacien sera encore renforcé. En effet, nous serons en première ligne pour renseigner le patient sur ses résultats, voire pour prendre contact avec le médecin en cas d'INR en dehors de la zone cible. De plus, si l'auto ajustement se développe, nous serons également à même de voir avec le patient, et de lui apprendre à ajuster sa posologie.

Enfin, la mise en place des entretiens pharmaceutiques a permis d'évoluer vers une autre facette du métier. En effet, lors de ces entretiens, le facteur temps n'intervient pas, le pharmacien et le patient peuvent se poser et voir ensemble des points qu'ils n'auraient pas eu le temps d'aborder au comptoir. Le pharmacien fait le lien entre le patient et son traitement.

En résumé, toutes ses nouvelles stratégies thérapeutiques mettent en avant le rôle majeur du pharmacien lors d'une délivrance de médicament aux patients. Nous avons un rôle clé, un rôle de pivot entre le médecin, le patient, et son traitement. Il a une importance capitale pour le patient et la prévention des complications nécessitant une hospitalisation.

# CONCLUSION

Comme nous venons de le voir à travers cette thèse, le risque hémorragique est le problème majeur des anticoagulants oraux. Cependant cette classe pharmaceutique est indispensable et permet de sauver de nombreuses vies chaque année. Elle concerne plusieurs millions de personnes chaque année à travers le monde.

Après avoir comparé les AVK et les AOD, il apparaît que le risque hémorragique est globalement similaire dans les deux classes pharmaceutiques. D'après plusieurs études parues avant et après commercialisation, la localisation des hémorragies sous AOD est principalement digestive, mais n'entraîne pas plus de mortalité que chez les patients sous AVK.

Au moment de leur découverte, les AOD ont suscité beaucoup d'espoirs. Comme nous pouvons le voir sur le document établi par le groupe Hémostase-Thrombose en 2010 **[69]**, beaucoup d'améliorations étaient attendues à l'époque :

- Pas de dosage de l'INR donc amélioration de la qualité de vie du patient ;
- Efficacité plus importante donc réduction du nombre d'accidents thrombotiques par rapport aux AVK ;
- Réduction des dépenses de santé liées à l'iatrogénie des AVK.

A l'époque, beaucoup de personnes annonçaient alors la mort des AVK.

Six ans plus tard, le constat est bien différent : les AOD ne sont pas plus efficace que les AVK, et n'ont pas un risque hémorragique moindre. De plus, l'absence de suivi biologique est plutôt un inconvénient car cela ne permet pas la détection d'un surdosage, et ils sont beaucoup plus chers que les AVK. Certes, les AOD sont de plus en plus prescrits, mais les AVK demeurent le traitement de référence.

Pour le moment, la HAS recommande toujours les AVK en première intention, et place les AOD en 2ème intention, seulement en cas de contre-indication aux AVK. L'approbation récente de deux antidotes permettra peut-être aux AOD de se placer à égalité avec les AVK dans un futur proche.

En attendant les nouvelles recommandations de la HAS, la meilleure stratégie à envisager afin de réduire le risque hémorragique est de développer l'auto mesure. Comme nous l'avons vu au cours de cette thèse, de nombreuses études ont démontré que l'auto mesure hebdomadaire de l'INR permettait une augmentation du temps passé dans l'INR cible. Le nombre d'incidents hémorragiques n'est pas diminué mais les hémorragies sont moins graves, avec beaucoup plus d'hémorragies mineures. De plus, cette stratégie ne coûte pas plus cher que de réaliser les INR en laboratoire. Le remboursement des dispositifs d'auto mesure permettrait à un grand nombre de personnes de s'équiper, et permettrait donc, à terme, à une réduction de la mortalité par hémorragies graves.

Pour finir, il est important de préciser que l'éducation thérapeutique est primordiale pour le patient et qu'elle doit être poursuivie grâce, notamment, aux entretiens pharmaceutiques. De plus, ces entretiens permettent de renforcer le rôle du pharmacien : nous faisons le lien entre le patient, son traitement et le médecin.

# BIBIOGRAPHIE

**[1]** Rapport de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

**[2]** Médicaments modifiant la synthèse des facteurs de la coagulation. Pharmacorama.com http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php

**[3]** Frank PX. **Les anticoagulants oraux**. Novembre 2014.

**[4]** Simonnet V, Cambus JP, Léger P et Boneu B. **Antivitamines K : utilisation pratique**. Encycl Méd Chir. 2003 ; (13-22) : D-50, 10 p.

**[5]** Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL et al. **Rapport sur les anticoagulants oraux directs**. Académie Nationale de Médecine. Juin 2014.

**[6]** Pharmacocinétique du Rivaroxaban. VIDAL. http://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113988-pharmacocinetique.htm

**[7]** Pharmacocinétique de l'Apixaban. VIDAL. http://www.vidal.fr/Medicament/eliquis-107620-pharmacocinetique.htm

**[8]** Pharmacocinétique du Dabigatran. VIDAL. http://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-pharmacocinetique.htm

**[9]** Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique: patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2013; (33-34):417-24.

**[10]** Armand-Perroux A, Roy PM. **Embolie pulmonaire aux urgences**. SFAR Congrès 2009.

**[11]** Caton J, Papin P. **Typologie et Epidémiologie des prothèses totales de hanche en France.** Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2012 ; 11(2):001-007.

**[12]** Recommandations de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). **Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire.** http://www.sfar.org/_docs/articles/SamamaRFEtextecourt.pdf

**[13]** Khelifa A. **Fibrillation Atriale**. Mars 2009

**[14]** Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. **Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation**. *JAMA 2001*; 285:2370–2375.

**[15]** Lévy S, Guize L. **Fibrillation auriculaire**. 2004

**[16]** Defaye P, Vanzetto G**. La fibrillation auriculaire.** Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. Janvier 2005

**[17]** Boveda S, Marijon E, Rosa S, et al. **Réduction de la FA par cardioversion électrique**. Real Cardio 2012; 285: 8-10. http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/04/04.pdf

**[18]** HAS. **Synthèse, guide parcours de soins fibrillation atriale**. Mai 2014 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/synthese_guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf

**[19]** AFSSAPS. **Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale**. Septembre 2008

**[20]** Chhun S, Mouly S. **Les nouveaux anticoagulants oraux: quelles interactions médicamenteuses?** Société Française d'Angiologie. *Février 2014*.

**[21]** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. **Dabigatran versus Warfarine in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism.** *N Engl J Med 2009*; 361: 2342-52.

**[22]** Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. **Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism.** *N Engl J Med 2010*; 363: 2499-510.

**[23]** Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. **Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism**. *N Engl J Med 2012*; 366:1287-97.

**[24]** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral **Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism**. *N Engl Med 2013*; 369:799-808.

**[25]** Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. **Oral Dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial**. *J Thromb Haemost 2007*; 5: 2178-85.

**[26]** Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al**. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty**. *N Engl J Med 2008*; 358: 2776-86.

**[27]** Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. **Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial**. *Lancet 2010*; 375 (9717): 807-15.

**[28]** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med 2009*; 361:1139-51.

**[29]** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. **Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med 2011*; 365: 883-91.

**[30]** Granger CB, Alexander JH, McMurray J, et al. **Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med 2011*; 365: 981-92.

**[31]** Centre de Pharmacovigilance de Champagne Ardennes: Surveillance des Anticoagulants oraux
https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/surveillance-des-anticoagulants-oraux/

**[32]** ANSM. **Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament anti vitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anti coagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation**. Juin 2014

**[33]** CNAMTS. **Etude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran, Rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des anti vitamines K**. Juin 2014

**[34]** Richeux V. **Premiers résultats de l'observatoire GIHP-NACO des hémorragies sous anticoagulants**. Medscape. 13 février 2015.
http://francais.medscape.com/voirarticle/3601292

**[35]** Kany C, CHU Besançon. **Etude descriptive des accidents hémorragiques sous NACO au service d'accueil des urgences du CHU de Besançon**. Octobre 2014.

**[36]** Recommandations de la Haute Autorité de Santé. **Prise en charge des surdosages en vitamine K, des situations à risque hémorragique, et des accidents hémorragiques chez des patients traités par anti vitamine K en ville et en milieu hospitalier.** Avril 2008

**[37] Conduite à tenir devant un saignement ou une chirurgie urgente sous Dabigatran ou Rivaroxaban**.
http://www.protocoles-urgences.fr/page1/files/hemorragiesousdabigatran.pdf

**[38] Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux directs**. Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GEHP)
http://www.cht.nc/actu_thrombose/Gestion%20p%C3%A9ri%20op%C3%A9ratoire%20des%20NAO%20Jessyca%20Samin.pdf

**[39]** La déferlante des NACO. *Le pharmacien de France 2013.*
http://www.lepharmacien.fr/septembre-octobre-2013/enqu-te-la-deferlante-des-naco.html

**[40]** Communiqué de presse Boehringer : **Données d'une première étude de phase I sur un antidote pour Pradaxa (dabigatran etexilate) présentées durant les séances scientifiques de l'American Heart Association**. Novembre 2013
http://www.boehringer-ingelheim.ca/fr/section_des_nouvelles/communiques_de_presse/20131/18_nov20131.html

**[41] Praxbind : Full Prescribing Information**. Octobre 2015
http://us.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/us_EN/documents/Media_Press_Releases/2015/Praxbind.pdf

**[42]** Lecrubier A. **L'antidote du dabigatran, Praxbind, reçoit un avis favorable de l'EMA**. *Medscape*. 28 septembre 2015.

**[43] The New England Journal of Medicine publishes results of Portola Pharmaceuticals' phase III ANNEXA studies of andexanet alfa.** Novembre 2015.
http://globenewswire.com/news-release/2015/11/11/786242/0/en/The-New-England-Journal-of-Medicine-Publishes-Results-of-Portola-Pharmaceuticals-Phase-3-ANNEXA-Studies-of-Andexanet-Alfa.html?print=1

**[44]** Dr Fiant A L. **Gestion péri-opératoire des anticoagulants.** Octobre 2011.
http://www.ciarcr.org/IMG/pdf/Gestion_des_anticoagulants_perioperatoire_version_definitive_2003.pdf

**[45]** Haute Autorité de la Santé. **Exemple de relai pré opératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé.** Mars 2013.

**[46] Les Nouveaux Anticoagulants Oraux**. Congrès SJBM (Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux) Marseille. Décembre 2013
http://fr.slideshare.net/SJBioMed/les-nouveaux-anticoagulants-oraux

**[47]** SFAR. **Proposition de Gestion des Nouveaux Anticoagulants Oraux Directs en chirurgie ophtalmologique**. Janvier 2014.

**[48]** Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J, et al. **Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xadirect. Actualisation 2012**. *STV 2012*;24:269–78.

**[49]** Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. **Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies**. Anaesthesia 2007; 62: 1154-60

**[50] Les Nouveaux Anticoagulants Oraux**. *Congrès SJBM (Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux) Marseille*. Décembre 2013

**[51]** HAS. **Avis du 17 décembre 2014 de la Commission de la Transparence**

**[52]** Communiqué de presse de la HAS : **les NACO, anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité**. Janvier 2015**.**

**[53]** Vidal **Passage du Pradaxa en vignette bleue (modification du SMR) au 1er septembre 2015.**

**[54]** Cochois I. **NACO : insertion progressive de la carte de surveillance du patient dans les conditionnements**. *Vidal actualités*. Décembre 2014.

**[55]** Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. **Accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK. Premier bilan à un an.** 17 décembre 2014.

**[56]** site internet AVK Control. Autocontrôle ou auto mesure de l'INR. http://www.avkcontrol.com/autocontrole/autocontrole.html

**[57]** site internet SYCOMED, produits high-tech en hématologie http://www.sycomed.com/eng/products/

**[58]** Matchar DB, Jacobson A, Dolor R et al. **Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events**. *N Engl J Med 2010*; 363(17): 1608-20.

**[59] Essai 4A: première grande étude française d'autocontrôle de l'INR**. *Medscape 2010*.

**[60]** Dignan R, Keech AC, Gebski VJ et al. **Is home Warfarin self-management effective? Results of the randomised Self-Management of Anticoagulation Research Trial**. *Int J Cardiol 2013* ; 168(6) : 5378-84.

**[61]** Site Internet de l'ISMAAP
http://www.ismaap.org/

**[62]** Boccalon H. Médecine Vasculaire. CHU Rangueil. **La réduction de l'iatrogénie d'un AVK est possible.** 2009.

**[63]** Site internet américain « National Blood Clot Alliance ». Article de février 2013.
http://www.stoptheclot.org/medical_messages/StoptheClot%20article%20POC%20Feb%2013_Ansell.pdf

**[64]** Avis de la HAS du 12 juillet 2011
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/coaguchek_xs-12_juillet_2011_3528_avis.pdf

**[65]** HAS. **Evaluation de l'auto surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par anti vitamines K**. Octobre 2008.

**[66] Eurekasanté.fr** : le site du Vidal pour le grand public

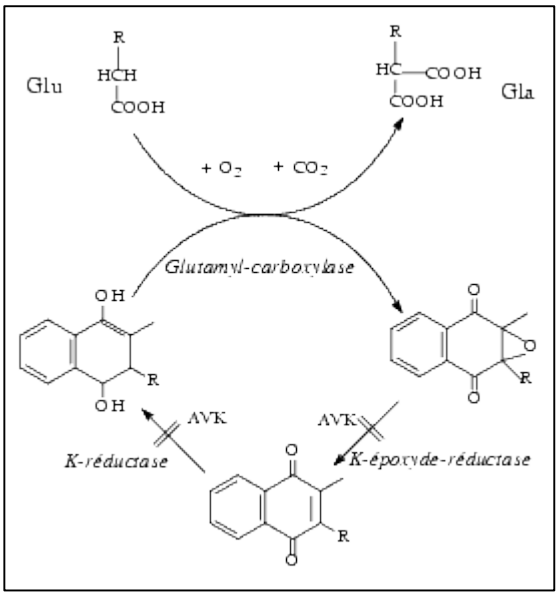
**[67]** Thèse de Médecine : **Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans le cadre de la prise en charge des surdosages en AVK**. Novembre 2012.

**[68]** Automesure.com : dispositifs d'auto mesure de la coagulation.

**[69]** Samana M, Horellou M-H, Conard J et al. **Deux nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran et rivaroxaban : améliorations attendues et problèmes**. 2010.

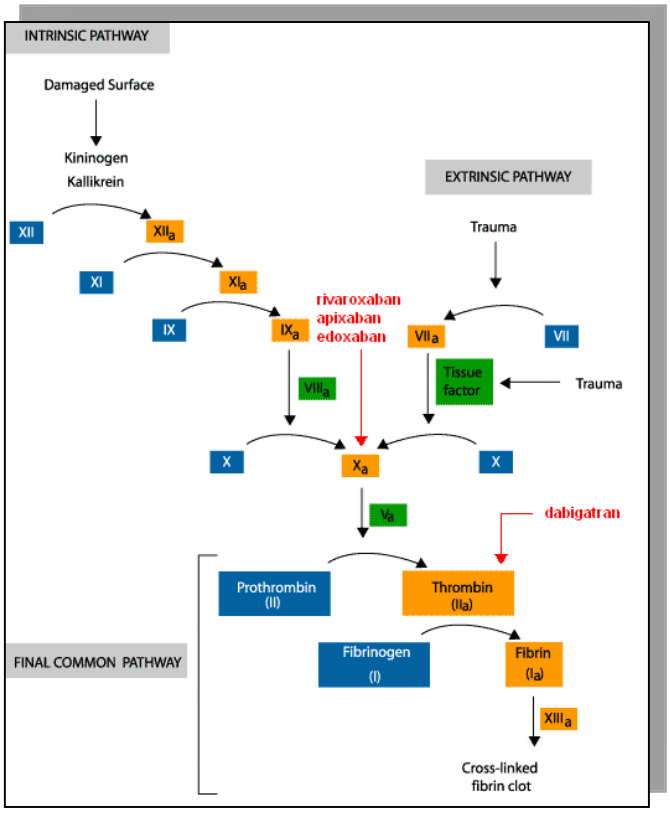
# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Mode d'action des AVK

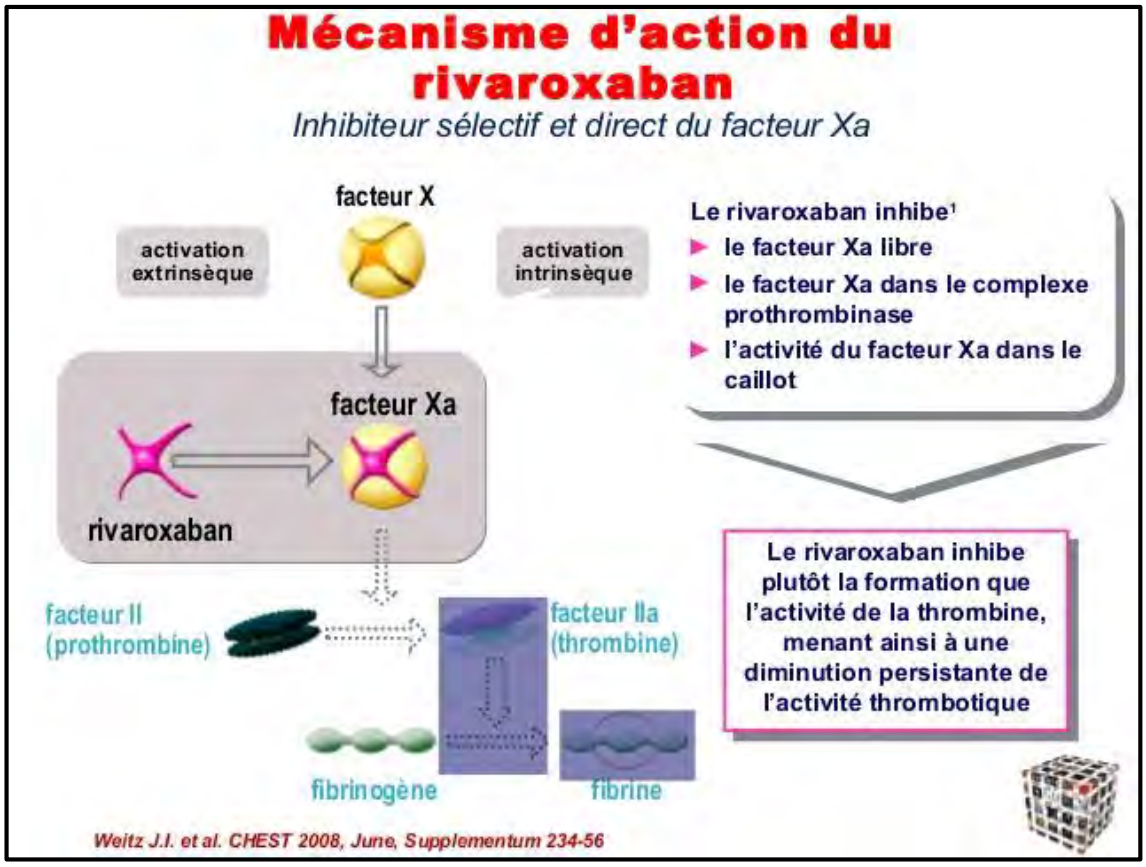



*Pharmacorama.com : médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation*

## ANNEXE 2 : Lieu et mode d'action des AOD

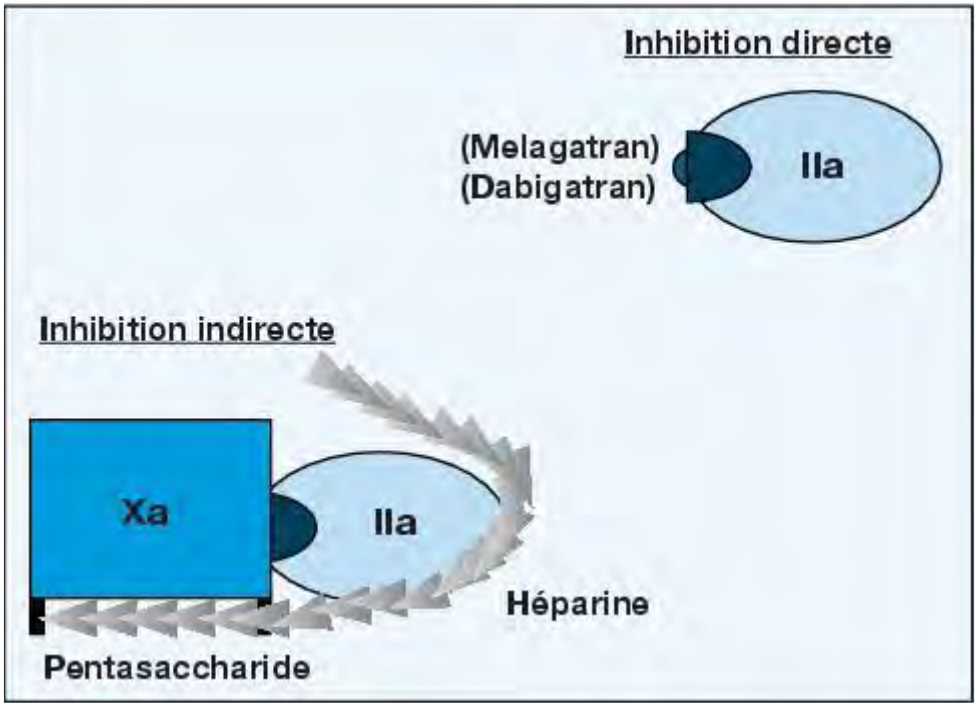



*Anaesthesia UK*




*NOAC 2013*

Comparaison entre l'inhibition directe du dabigatran et l'inhibition indirecte du fondaparinux

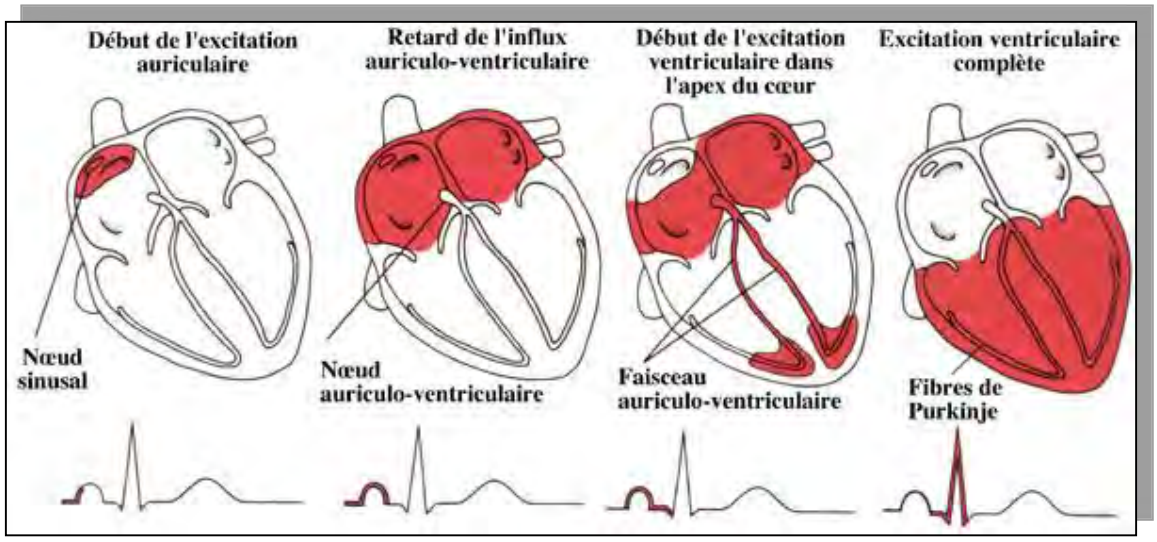



*Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste*

## ANNEXE 3 : Le score de Wells

| | |
|---|---|
| Cancer actif ou découvert depuis moins de 6 mois | +1 |
| Paralysie, paresthésie, ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur | +1 |
| Alitement récent durant plus de 3 jours ou chirurgie majeure de moins de 3 mois | +1 |
| Douleur localisée d'un des membres inférieurs | +1 |
| Œdème global de tout un membre | +1 |
| Circonférence d'un mollet augmentée de 3 cm par rapport à l'autre | +1 |
| Œdème prenant le godet | +1 |
| Visualisation d'une circulation veineuse collatérale | +1 |
| Antécédents de thromboses veineuses | +1 |
| Diagnostic différentiel aussi probable qu'une TVP | -2 |

## ANNEXE 4 : Influx nerveux cardiaque




*afblum.be : le cœur et la circulation sanguine humaine*

## ANNEXE 5 : Le score de CHA2DS2-VASc

| Facteurs de risques thromboemboliques | Facteur de risque | Score |
|---|---|---|
| IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche | Significatif | 1 |
| HTA | Significatif | 1 |
| Age 65-74 ans | Significatif | 1 |
| Age > 75 ans | Majeur | 2 |
| Diabète | Significatif | 1 |
| AVC/AIT | Majeur | 2 |
| Atteinte vasculaire (IDM, artériopathie) | Significatif | 1 |
| Sexe féminin | Significatif | 1 |
| **Score maximal** | | **9** |

*Esculape.com : la fibrillation atriale*

## ANNEXE 6 : Teneur en vitamine K de différents aliments

*ADETEC.com*

ANNEXE 7 : Passage d'un AVK à un AOD et inversement

**Comment passer d'un ADO aux AVK et inversement ?**

Le passage d'un anticoagulant à un autre est bien indiqué dans le RCP de chacun des produits et les relais de traitements sont bien exposés dans le rapport de l'ANSM (avril 2014).

| | APIXABAN | RIVAROXABAN | DABIGATRAN |
|---|---|---|---|
| **AVK vers ADO** | Arrêt des AVK, instaurer apixaban quand INR < 2 | Arrêt des AVK, instaurer rivaroxaban quand INR ≤ 3 (FA) ou ≤ 2,5 (TVP) | Arrêt des AVK, instaurer dabigatran quand INR < 2 |
| **ADO vers AVK** | Poursuivre apixaban pendant au moins 2 j après le début de l'AVK puis jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2<br>INR de contrôle 24 h après arrêt de l'apixaban puis adapter en fonction de l'INR<br>Au cours du relais le prélèvement pour l'INR doit être fait juste avant la prise d'apixaban | Poursuivre rivaroxaban pendant au moins 2 j après le début de l'AVK puis jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2<br>INR de contrôle 24 h après arrêt du rivaroxaban puis adapter en fonction de l'INR<br>Au cours de relais le prélèvement pour l'INR doit être fait juste avant la prise du rivaroxaban | Clcr ≥ 50 ml/min : débuter AVK 3 j avant l'arrêt du dabigatran 30 ml/min ≤ Clcr < 50 ml/min : débuter AVK 2 j avant arrêt du dabigatran<br>INR de contrôle 48 h après arrêt du dabigatran puis adapter en fonction de l'INR<br>Au cours de relais le prélèvement pour l'INR doit être fait juste avant la prise du dabigatran |

Clcr : clearance de la créatinine.

*Cardiologie pratique.com*

# ANNEXE 8 : Appareils d'auto mesure

Premier appareil d'auto mesure :

KC1A (*Sycomed.de*)

Les deux appareils commercialisés actuellement en France :

CoaguChekXS
*(coaguChek.com)*

INRatio 2
*(alere.com)*

# NEW MANAGEMENT STRATEGIES OF HEMORRHAGIC RISK RELATED TO ORAL ANTICOAGULANTS

Summary: Oral anticoagulants are prescribed enormously worldwide. This drug class is represented in part by the Anti Vitamin K for over 50 years, and secondly by Oral Anticoagulants Direct since 2009. After comparing the risk of bleeding in each class and detailed the different therapeutic indications, we will see what are the therapeutic strategies to be adopted to best reduce this bleeding risk, in line with the recommendations of January 2015 of the National Health Authority, and what is the role of the pharmacist in these different strategies.

RESUMÉ : Les anticoagulants oraux sont énormément prescrits à travers le monde. Cette classe pharmaceutique est représentée d'une part par les Anti Vitamine K depuis plus de 50 ans, et d'autre part par les Anticoagulants Oraux Directs depuis 2009. Après avoir comparé le risque hémorragique de chaque sous classe et détaillé les différentes indications thérapeutiques, nous verrons quelles sont les stratégies thérapeutiques à adopter afin de réduire au mieux ce risque hémorragique, en adéquation avec les recommandations de janvier 2015 de la Haute Autorité de Santé, et quel est le rôle du pharmacien dans ces différentes stratégies.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

MOTS-CLES : anticoagulants oraux – AVK – AOD – risque hémorragique – antidote – recommandations HAS – éducation thérapeutique – auto mesure de l'INR – entretiens pharmaceutiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Service de Biologie cellulaire, Hématologie, Immunologie
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31 400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Mme TERRISSE Anne-Dominique

Thèse présentée par Melle DUPOUY Delphine
Le 27 janvier 2016 à 17h, salle du conseil

Titre de la thèse : NOUVELLES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU RISQUE HEMORRAGIQUE RELATIF AUX ANTICOAGULANTS ORAUX.