

# Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance

Juillet 2012

## Messages essentiels

---

Les anticoagulants sont associés à un **risque hémorragique** élevé. Ils représentent la première cause d'effets indésirables graves et les AVK en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables.

La **consommation** des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter depuis 10 ans (le nombre de boîtes vendues d'AVK ayant presque doublé).

L'**exposition** aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,3% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2011.

De **nouveaux anticoagulants oraux** sont maintenant disponibles :

- ils agissent en inhibant directement soit le facteur X activé (rivaroxaban ou l'apixaban), soit la thrombine (dabigatran) ;
- comme tout anticoagulant, ils sont associés à un risque hémorragique ;
- ils n'ont pas d'antidote spécifique ;
- il existe un risque potentiel de mésusage en raison :
  - de leur nouveauté,
  - des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif,
  - de l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance),
  - des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, à l'âge et à un faible poids corporel ;
  - de l'élargissement possible des indications compte-tenu de la facilité d'emploi des médicaments ;
- la fonction rénale des patients doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, et surveillée ;
- ils font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR), et un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national.

## Sommaire

---

|  |           |
|--|-----------|
| Introduction   | 3         |
| <b>1- Les principaux anticoagulants disponibles en 2012</b>                      | <b>4</b>  |
| 1.1 Les anticoagulants oraux   | 4         |
| 1.1.1 Les antivitamines K  | 4         |
| 1.1.2 Les nouveaux anticoagulants oraux  | 4         |
| 1.2 Les anticoagulants injectables   | 5         |
| 1.2.1 Les Héparines  | 5         |
| 1.2.2 Le fondaparinux  | 6         |
| 1.2.3 Autres anticoagulants injectables  | 7         |
| <b>2- Données de consommation nationale</b>                                      | <b>9</b>  |
| 2.1 La consommation des anticoagulants en France                                 | 9         |
| 2.2 Population exposée à un anticoagulant à partir des données de l'AM           | 10        |
| 2.2.1 Données d'exposition aux anticoagulants oraux                              | 11        |
| 2.2.2 Données d'exposition aux anticoagulants injectables                        | 12        |
| <b>3- Les risques liés à l'usage des anticoagulants</b>                          | <b>13</b> |
| 3.1 Le risque hémorragique   | 13        |
| 3.2 Les risques non hémorragiques  | 15        |
| 3.2.1 Les AVK  | 15        |
| 3.2.2 Les nouveaux anticoagulants / antithrombiniques et anti-Xa                 | 16        |
| 3.2.3 Les héparines non fractionnées et les HBPM                                 | 17        |
| 3.3 Actions de l'Agence concernant la minimisation des risques                   | 17        |
| 3.3.1 AVK  | 17        |
| 3.3.2 PGR et suivi national des nouveaux anticoagulants                          | 18        |
| <b>4- Surveillance biologique et suivi d'un traitement anticoagulant</b>         | <b>20</b> |
| 4.1 AVK  | 20        |
| 4.2 Nouveaux anticoagulants  | 21        |
| 4.2.1 Dabigatran   | 21        |
| 4.2.2 Rivaroxaban  | 21        |
| 4.2.3 Apixaban   | 22        |
| 4.3 HBPM et Héparines standards  | 23        |
| 4.3.1 HBPM   | 23        |
| 4.3.2 Héparines standards  | 24        |
| 4.4 Fondaparinux   | 25        |
| <b>5- Principales interactions médicamenteuses</b>                               | <b>26</b> |
| <b>ANNEXE : les différentes spécialités commercialisées et leurs indications</b> | <b>30</b> |

## Lexique

---

|                    |   |             |  |
|--------------------|---|-------------|--|
| <b>AINS</b>        | anti-inflammatoires non stéroïdiens                   | <b>HBMP</b> | héparine de bas poids moléculaire      |
| <b>ALAT / ASAT</b> | alanine aminotransférase / aspartate aminotransférase | <b>HNF</b>  | Héparine non fractionnée               |
| <b>TCA</b>         | temps de céphaline activée                            | <b>IDM</b>  | infarctus du myocarde                  |
| <b>CCP</b>         | concentrés de complexes prothrombiniques              | <b>INR</b>  | International Normalized Ratio         |
| <b>CEC</b>         | circulation extra-corporelle                          | <b>PGR</b>  | plan de gestion des risques            |
| <b>ECT</b>         | temps d'écarine                                       | <b>RBP</b>  | recommandations de bonnes pratiques    |
| <b>EMA</b>         | agence européenne du médicament                       | <b>RCP</b>  | résumé des caractéristiques du produit |
| <b>EP</b>          | embolie pulmonaire                                    | <b>TIH</b>  | thrombopénie induite par l'héparine    |
| <b>ETEV</b>        | événement thromboembolique veineux                    | <b>TT</b>   | temps de thrombine                     |
| <b>ES</b>          | embolie systémique                                    | <b>TVP</b>  | thrombose veineuse profonde            |

## Introduction

---

L'héparine et les médicaments antivitamine K (AVK) sont utilisés depuis plus de 60 ans dans les pathologies thrombotiques. Ces molécules ont un rapport bénéfice / risque bien connu et sont indispensables ; cependant elles sont associées à un risque hémorragique élevé. Cette iatrogénie est inhérente à leur mode d'action et il apparaît nécessaire, au moment où de nouvelles molécules anticoagulantes deviennent disponibles, de faire un état des lieux sur la situation des anticoagulants en France.

En 2011, environ 4% de la population française affiliée au régime général de la sécurité sociale a perçu au moins un remboursement pour une prescription de traitement anticoagulant. Ainsi, 1,7 millions ont reçu au moins une fois une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 54 000 de l'héparine standard et 53 000 un nouvel anticoagulant. 1,1 million de personnes ont pris des AVK, qui sont habituellement prescrits pour une durée prolongée. Par ailleurs, la consommation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter depuis 10 ans, avec un nombre de boîtes vendues d'AVK ayant presque doublé (7,5 à 13,8 millions).

Les anticoagulants sont la première cause d'effets indésirables graves et les **AVK** en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables. Parmi les facteurs associés à ce risque élevé on peut citer le fait qu'en moyenne, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65%, même dans les études randomisées les plus récentes. Autrement dit, pendant près de 40% du temps passé sous traitement, le patient est soit trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique, soit pas assez anticoagulé et courant un risque thrombotique. Pour ces raisons, une surveillance thérapeutique de l'INR est nécessaire. Par ailleurs de nombreuses interactions médicamenteuses sont connues avec les AVK.

De **nouveaux anticoagulants oraux** sont maintenant disponibles ; il s'agit de molécules de petite taille, actives par voie orale, et inhibant directement soit le facteur X activé soit la thrombine. Les premiers ont une dénomination commune internationale qui se termine par ...xaban (comme le rivaroxaban ou l'apixaban), les seconds se terminent par ...gatrán (comme le dabigatrán). Ces molécules, comme tout anticoagulant, continueront à être associées à un risque hémorragique. D'autant plus, qu'après des indications en prophylaxie en chirurgie, elles sont maintenant disponibles à plus fortes doses dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ou dans la prévention des accidents emboliques chez les patients ayant une fibrillation auriculaire.

L'ANSM est particulièrement vigilante à la surveillance de ces nouvelles molécules. En effet, si la prescription des nouveaux anticoagulants apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants. De plus, ces molécules ne sont pas dénuées d'interactions médicamenteuses. L'absence de surveillance biologique et la facilité de prescription des nouveaux anticoagulants risquent aussi de favoriser le non respect des recommandations thérapeutiques.

Enfin, soulignons que l'absence d'antidote et de données validées concernant la surveillance biologique est préoccupante en cas de surdosage ou de nécessité d'un geste chirurgical en urgence.

Pour l'ensemble de ces raisons une information éclairée des prescripteurs et des patients, un plan de gestion du risque post-AMM et une pharmacovigilance attentive sont indispensables. Ce document participe du premier objectif, il ne vise pas à émettre des recommandations concernant l'utilisation des tel ou tel anticoagulant dans leurs indications thérapeutiques.

## 1 Les principaux anticoagulants disponibles en 2012

### 1.1 Les anticoagulants oraux

#### 1.1.1 Les antivitamines K

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

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

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

Ils sont indiqués dans :

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

**Tableau 1 : AVK commercialisés et leurs indications**

| Famille pharmacologique | Dénomination commune internationale | Nom commercial                      | Indications   |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Coumariniques           | Acénocoumarol                       | SINTROM 4 mg, comprimé quadriséable | - Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.<br><br>- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine. |
|                         |                                     | MINISINTROM 1 mg, comprimé sécable  |   |
|                         | Warfarine                           | COUMADINE 2 mg, comprimé sécable    |   |
|                         |                                     | COUMADINE 5 mg, comprimé sécable    |   |
| Dérivé de l'indanedione | Fluindione                          | PREVISCAN 20 mg, comprimé sécable   | - Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.   |

#### 1.1.2 Les nouveaux anticoagulants oraux

- *Inhibiteur direct de la thrombine*

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

Il est indiqué dans le traitement prophylactique :

- de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez des patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque ;
- des évènements thrombo-emboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

A noter que les indications varient en fonction du dosage : les formes à 75 mg et 110 mg sont indiquées dans la prévention des thromboses après chirurgie orthopédique. Les formes à 110 mg et 150 mg, quant à elles, sont indiquées dans la prévention des AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (cf tableau en annexe).

- ***Les inhibiteurs du facteur Xa***

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale. Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009. L'apixaban a obtenu une AMM en mai 2011 et sa commercialisation en France est prévue au cours de l'année 2012, à l'hôpital dans un premier temps.

Leurs indications varient en fonction de la molécule et du dosage (cf tableau en annexe).

Le rivaroxaban et l'apixaban sont indiqués dans :

- la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).

Le rivaroxaban est indiqué dans :

- la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque ;
- le traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

## **1.2 Les anticoagulants injectables**

### **1.2.1 Les Héparines**

- ***Les héparines standards non fractionnées (HNF)***

Les HNF combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. Commercialisées sous le nom d'Héparine Choay® et de Calciparine®, elles s'administrent respectivement par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée.

Elles sont indiquées dans :

- le traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des infarctus du myocarde, des angors instables et des embolies artérielles extra cérébrales. L'héparine Choay® est également indiquée en traitement curatif de certains cas de coagulopathie ;
- le traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical y compris la chirurgie vasculaire artérielle, en cas d'affection médicale aiguë, en cas de cardiopathie emboligène, et l'anticoagulation des circuits de circulation extra-corporelle (CEC) et d'épuration extra-rénale.

- ***Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)***

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

Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, enoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous 5 noms de spécialités différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, et Innohep®).

Elles sont indiquées dans :

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

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

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

### 1.2.2 Le fondaparinux

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

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

Il est indiqué dans :

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

### 1.2.3 Autres anticoagulants injectables

Ces anticoagulants, utilisés de façon spécialisée, ont des indications très précises, réservées à des niches thérapeutiques.

- *L'antithrombine*

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

- *L'argatroban*

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

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

- *Le danaparoïde*

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

Il est indiqué dans le traitement prophylactique :

- de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique ;
- des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ; ou chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

Il est également indiqué dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thromboses induites par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

- *La bivalirudine*

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

Ce médicament est indiqué :

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



- *La Protéine C*

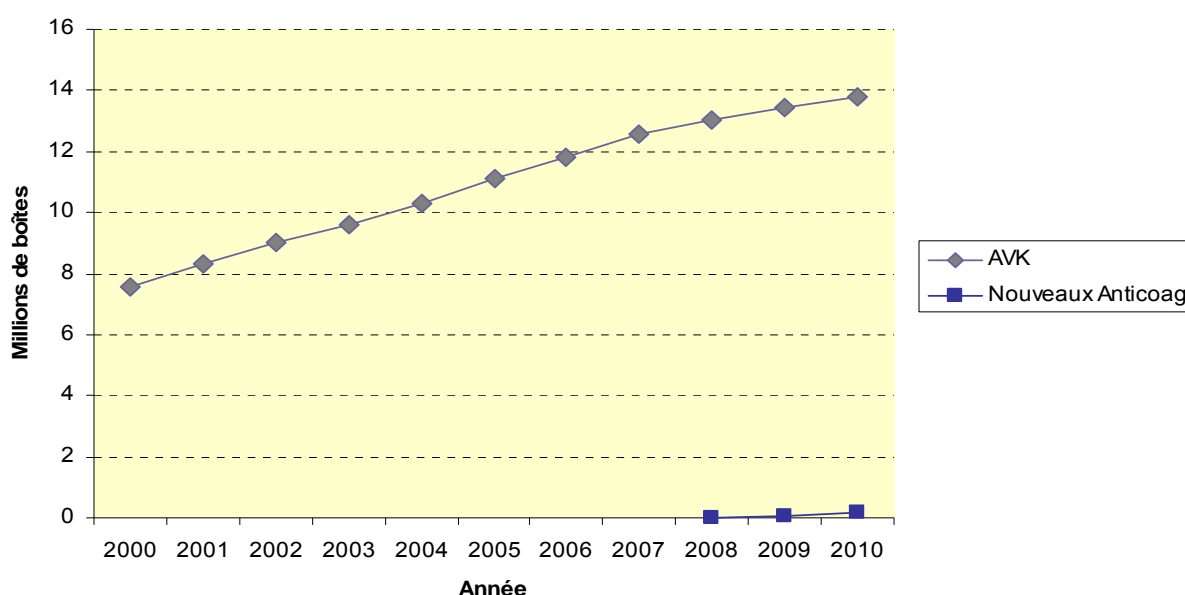
La protéine C est une glycoprotéine vitamine K dépendante, inhibitrice de la coagulation. Commercialisée sous le nom de Protexel®, elle est indiquée dans :

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

### 2.1 Les ventes d'anticoagulants en France

Avec plus de 13 807 000 boîtes vendues, les **AVK** sont très largement en tête de la consommation des anticoagulants oraux. Leur consommation n'a cessé d'augmenter régulièrement depuis dix ans : elle a presque doublé passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010.

En 2010, les **nouveaux anticoagulants oraux** (dabigatran et rivaroxaban), commercialisés seulement depuis 2008, représentent encore une part faible de la consommation par rapport aux AVK (environ 160 000 boîtes vendues en 2010). Cependant, leur extension d'indication dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant une fibrillation auriculaire devrait augmenter leur prescription (cf Figure 1).



**Figure 1 : Evolution des ventes d'anticoagulants oraux (AVK, dabigatran et rivaroxaban)**

Concernant les **anticoagulants injectables**, les HBPM sont largement en tête de la consommation avec plus de 13 827 000 boîtes vendues en 2010. Leur consommation est stable depuis 2000, avec un petit infléchissement depuis 2007 (13,8 millions en 2007 contre 15,5 en 2006).

La consommation des héparines standards a très progressivement augmentée depuis 10 ans pour atteindre presque 2 millions de boîtes vendues en 2010.

La consommation du fondaparinux, commercialisé depuis 2003, est maintenant proche de la consommation des héparines standards (cf Figure 2).

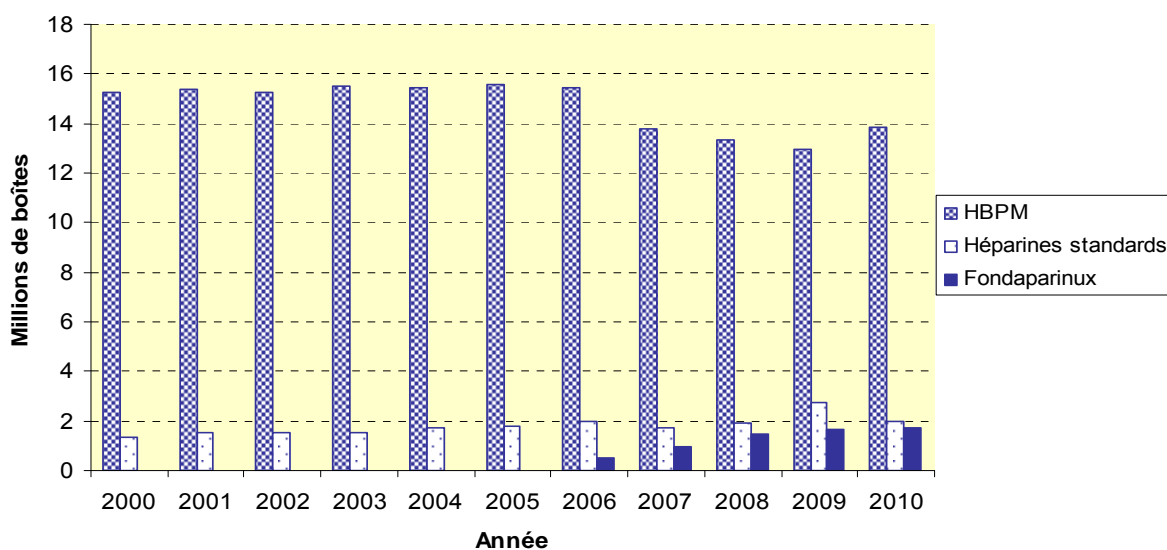


Figure 2 : Evolution des ventes des HBPM, des héparines standards et du fondaparinux

## 2.2 Population exposée à un anticoagulant à partir des données de l'Assurance maladie

L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) est un échantillon au 1/97<sup>ème</sup> des bénéficiaires des régimes obligatoires de l'Assurance-maladie (régime général, régime agricole et régime des salariés indépendants), qu'ils aient, ou non, perçu des remboursements de soins (médicaments inclus). Il collige, depuis 2003, des informations sur plus de 670 000 sujets, relatives aux caractéristiques sociodémographiques et médicales, et aux prestations donnant lieu à remboursement.

Ce rapport présente les résultats des analyses effectuées sur la période du 01/01/11 au 31/12/11. Dans la mesure où jusqu'en mars 2011, seuls les bénéficiaires du régime général étaient suivis au sein de l'EGB, l'analyse a porté sur cette seule population, soit 525 457 bénéficiaires affiliés au moins un jour donné au régime général (RG) au cours de l'année 2011.

Au total, 22 136 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants au cours de l'année 2011. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant en 2011 peut être estimé à **2,6 millions**.

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge ; 13,3% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2011.

Tableau 2 : Proportion d'utilisateurs d'anticoagulants pour chaque tranche d'âge

| % population RG               | TOTAL %     | 0 - 17 ans % | 18 - 40 ans % | 41 - 64 ans % | 65 - 74 ans % | 75 - 84 ans % | ≥ 85 ans %   |
|-------------------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>Total Anticoagulants</b>   | <b>4,21</b> | 0,27         | 2,32          | 4,34          | 9,79          | 15,86         | <b>17,67</b> |
| AVK                           | <b>1,81</b> | 0,01         | 0,19          | 1,24          | 5,09          | 11,22         | 13,21        |
| Nouveaux anticoagulants oraux | <b>0,09</b> | -            | 0,01          | 0,10          | 0,35          | 0,35          | 0,18         |
| Héparines standards           | <b>0,09</b> | 0,002        | 0,01          | 0,07          | 0,23          | 0,49          | 0,64         |
| HBPM                          | <b>2,43</b> | 0,23         | 1,97          | 2,97          | 5,12          | 5,85          | 5,24         |
| Fondaparinux                  | <b>0,39</b> | 0,04         | 0,27          | 0,50          | 0,77          | 0,97          | 1,03         |

## 2.2.1 Données d'exposition aux anticoagulants oraux

- *AVK*

En 2011, 9 521 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'AVK, soit 1,8 % de la population couverte par le régime général. En extrapolant ces données à la population française, le nombre de sujets traités en 2011 est estimé à environ **1,1 million**.

Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus exposés, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK.

Le pourcentage d'utilisateurs d'AVK, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élève à 43 %.

L'âge moyen des utilisateurs d'AVK est de 72,5 ans ; 51,7 % sont des hommes.

La fluindione, consommée par 81,4 % des bénéficiaires, est la molécule la plus utilisée.

**Tableau 3 : Bénéficiaires ayant reçu au moins 1 délivrance d'un seul AVK (98 % des utilisateurs totaux)**

| N = 9 362   | ACENOCOUMAROL<br>(n = 855) |                      | FLUINDIONE<br>(n = 7618) |                       | WARFARINE<br>(n = 889) |                      |
|---|----------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
|   | Moyenne<br>(min – max)     | Médiane<br>(Q1 – Q3) | Moyenne<br>(min – max)   | Médiane<br>(Q1 – Q3)  | Moyenne<br>(min – max) | Médiane<br>(Q1 – Q3) |
| Nombre de délivrances                                 | 7,3<br>(1 – 23)            | 7<br>(5 - 10)        | 7,3<br>(1 – 50)          | 7<br>(5 - 10)         | 8,2<br>(1 – 23)        | 9<br>(5-11)          |
| Délai entre la première et la dernière délivrance (j) | 248<br>(0 – 362)           | 297<br>(189 - 329)   | 241<br>(0 – 362)         | 295<br>(168 - 328)    | 231<br>(0 – 362)       | 296<br>(125 - 331)   |
| Délai entre deux délivrances Estimation (j)*          | 37<br>(1 – 112)            | 34<br>(28 - 44)      | 35<br>(1 – 169)          | 32<br>(27 - 40)       | 29<br>(1 – 91)         | 28<br>(24 – 33)      |
| Posologie journalière Estimation (mg/j)*              | 3,8<br>(0,4 – 183)         | 3,1<br>(2,1 - 4,2)   | 23,6<br>(3,6 – 1800)     | 20,3<br>(15,6 - 25,8) | 6,4<br>(0,9 – 150)     | 4,57<br>(3,2 - 7,3)  |

\* Pour les sujets ayant eu au moins deux délivrances

Comme l'indiquent le délai entre la première et la dernière délivrance sur l'année 2011, les patients sont traités plutôt au long cours. Les posologies utilisées sont celles recommandées.

Les co-prescriptions d'AVK avec les antiagrégants plaquettaires ou avec les nouveaux anticoagulants oraux, définies par une co-présence de ces médicaments sur une ordonnance, ont été recherchées.

Au total, 7,5% des patients utilisateurs d'AVK ont eu au moins une co-prescription d'antiagrégants plaquettaires sur la période (une seule co-prescription pour 85% des patients, deux co-prescriptions pour 12%). Les co-prescriptions avec de nouveaux anticoagulants oraux étaient marginales en 2011.

- *Nouveaux anticoagulants oraux*

En 2011, le pourcentage d'utilisateurs des nouveaux anticoagulants oraux, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élève à 2% (n = 452).

Avec un âge moyen de 66,5 ans, ces derniers sont plus jeunes que les utilisateurs d'AVK ( $p < 0,001$ ) ; 53,3% sont des femmes.

Rappelons que ces données sont antérieures à la commercialisation de ces anticoagulants dans l'indication « prévention des AVC et de ES au cours de la fibrillation auriculaire ».

## 2.2.2 Données d'exposition aux anticoagulants injectables

- *HBPM et fondaparinux*

En 2011, le pourcentage d'utilisateurs d'HBPM et de fondaparinux, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élève à 65 % (n = 14 359).

L'âge moyen des utilisateurs d'HBPM est de 55 ans ; celui des utilisateurs de fondaparinux de 56,3 ans ; 58 % sont des femmes.

- *Héparines Non Fractionnées*

En 2011, le pourcentage d'utilisateurs d'HNF, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élève à 2 % (n = 458).

L'âge moyen des utilisateurs était de 71,8 ans ; 55 % des utilisateurs étaient des hommes.

### 3.1 Le risque hémorragique

Le risque majeur des anticoagulants est le risque hémorragique. Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement) afin de minimiser ce risque.

- *Les AVK*

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récives thrombotiques). Ils représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène.

Ce risque de complications est d'autant plus à prendre en compte que les traitements par AVK concernent de plus en plus de patients.

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

L'étude EMIR<sup>2</sup> en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

On estime entre 5000 et 6000, le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an. Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

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

- *Les nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran, rivaroxaban, apixaban*

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

Comme avec tous les anticoagulants, les nouveaux anticoagulants doivent être utilisés avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru. De nombreuses situations sont susceptibles de majorer les risques hémorragiques : patients âgé, insuffisance rénale, faible poids corporel (< 50 kg), associations médicamenteuses, pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier.

#### **Le dabigatran**

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez environ 14 % des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou et chez 16,5 % des patients présentant

---

<sup>1</sup> ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Etudes et Résultats n°398, mai 2005 et Série Etude et Recherche n°110, septembre 2011.

<sup>2</sup> EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.

une fibrillation auriculaire traités en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique.

En prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (étude en ouvert RE-LY), les patients sous dabigatran (110 mg ou 150 mg 2x/jour), ont présenté par rapport aux patients sous warfarine, un risque significativement plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales majeures avec le dosage à 150 mg (risque relatif 1,47 [p=0,0008]). Cet effet a été principalement observé chez les patients  $\geq$  75 ans. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale a été généralement observé dans les 3-6 premiers mois suivant l'initiation du traitement. Dans cette indication, la dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour. Cependant, chez les patients présentant un risque accru de saignement, une réduction posologique est recommandée, soit une dose de 110 mg deux fois par jour.

En août 2011, une alerte émanant des autorités japonaises a fait état de la survenue d'accidents hémorragiques fatals chez des patients traités par dabigatran (patients âgés et de petit poids). Celle-ci a conduit à une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant l'adaptation de la posologie selon la fonction rénale et la surveillance de la fonction rénale au cours du traitement (cf RCP dabigatran).

Suite à cette alerte, l'agence européenne du médicament (EMA) et le comité des médicaments à usage humain (CMUH) ont réévalué toutes les données disponibles à ce jour, y compris celles provenant de la surveillance après commercialisation, sur le risque d'hémorragies graves ou fatales lié au dabigatran.

Ces données confirment que la balance bénéfique/risque de ce médicament reste positive, mais des modifications du RCP sont nécessaires afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance : en particulier **pour la fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement**, puis en cas de détérioration avérée ou suspectée pour adapter si besoin les doses journalières du produit.

Il est également rappelé que le dabigatran ne doit pas être utilisé en cas de lésion ou de situation à risque de saignement majeur et qu'il ne doit pas être associé à un autre anticoagulant, sauf dans le cadre d'un relais.

Le risque nécessite de continuer à être étroitement surveillé<sup>3,4</sup>.

### **Le rivaroxaban**

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

Des saignements ont été observés fréquemment dans les différentes indications du produit :

- chez environ 6,8 % des patients en prévention des thromboses veineuses profondes dans le cadre d'une chirurgie orthopédique (rivaroxaban 10 mg) ;
- chez environ 22,7 % des patients dans le traitement des thromboses veineuses profondes et en prévention des récurrences (rivaroxaban 15 mg x 2 et 20 mg) ;
- chez 28 % des patients avec fibrillation auriculaire en prévention des AVC et des embolies systémiques.

En prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, les patients sous rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée), ont présenté un taux globalement identique d'évènements hémorragiques majeurs par rapport aux patients sous warfarine (3,60 % versus 3,45 %).

<sup>3</sup>[http://intranet.afssaps.fr/data/communication/comm\\_recentes/Point%20d'information%20Pradaxa%20information%20patients%20et%20prescripteurs%20-%202025-05-12.pdf](http://intranet.afssaps.fr/data/communication/comm_recentes/Point%20d'information%20Pradaxa%20information%20patients%20et%20prescripteurs%20-%202025-05-12.pdf)

<sup>4</sup> Communiqué de presse de l'EMA 25 mai 2012 - Press release: European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa

## **L'apixaban**

Au cours des essais cliniques chez des patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs, 11 % des patients traités par apixaban (2,5 mg x 2/jour) ont présenté des effets indésirables.

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

Les incidences globales des saignements et des anémies ont été numériquement plus faibles chez les patients sous apixaban comparé à énoxaparine dans les études de phase II et III pour prothèse totale de hanche ou de genou.

- **Héparines non fractionnées et HBPM**

Les manifestations hémorragiques ont été très fréquemment observées.

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés en présence de facteurs de risque associés : sujet âgé (notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge), insuffisance rénale, poids inférieur à 40 Kg, traitement prolongé au-delà de la durée maximale préconisée de 10 jours, lésions organiques susceptibles de saigner, insuffisance rénale ou certaines associations médicamenteuses.

Le risque hémorragique est majoré en cas de traitement associé à l'acide acétylsalicylique, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), au dextran 40 ou aux agents antiplaquetaires.

- **Le fondaparinux**

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

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les sujets âgés, les sujets de poids inférieur à 50 kg, les insuffisants rénaux (du fait de son excrétion essentiellement rénale), et en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 à la suite de notifications d'accidents hémorragiques chez des patients traités par le produit. Le dernier bilan de septembre 2011 couvre une période de 29 mois (1 octobre 2008-31 mars 2011). Ce rapport confirme l'absence de signal pour les effets indésirables non hémorragiques. Les caractéristiques des accidents hémorragiques sont superposables à celles des précédents rapports : ils représentent la majorité des effets indésirables rapportés (63 %) ; il s'agit le plus souvent d'effets indésirables graves, et l'âge (> 70 ans) apparaît toujours comme un facteur de risque d'accident hémorragique.

## **3.2 Les risques non hémorragiques**

### **3.2.1 Les AVK**

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

Des manifestations immunoallergiques ont été observées avec les AVK.

- La warfarine et l'acénocoumarol peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits.



- Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :
  - œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire,
  - cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie),
  - insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique,
  - augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique,
  - rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
  - rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
  - eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Mais la ré-administration d'un dérivé de l'indanedione est contre-indiquée en raison du risque de réaction croisée.

### 3.2.2 Les nouveaux anticoagulants / antithrombiniques et anti-Xa

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec les nouveaux anticoagulants au cours des essais cliniques. Les principaux effets rapportés sont les suivants<sup>5</sup>.

#### - *Diarrhées / nausées / douleurs abdominales*

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

#### - *Anomalies de la fonction hépatique*

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

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

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

#### - *Thrombopénie*

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

#### - *Infarctus du myocarde*

Une méta-analyse suggère qu'il existe une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde rapporté dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine (0,82 % avec dabigatran 110 mg x 2/j, 0,81 % avec dabigatran 150 mg x2/j et 0,64 % avec warfarine).

#### - *Prurit / Eruption cutanée*

Ces effets ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban.

#### - *Insuffisance rénale*

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

---

<sup>5</sup> Se reporter aux RCP des produits pour plus d'information

### 3.2.3 Les héparines non fractionnées et les HBPM

#### - *Thrombopénies*

Les thrombopénies sont de deux types.

Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ( $> 100\ 000/\text{mm}^3$ ), précoces (avant le 5<sup>ème</sup> jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

La moins fréquente, de type II, d'origine immunologique induite par l'héparine, dite thrombopénies immuno-allergique à l'héparine (TIH). Elle est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Cette TIH est moins fréquemment observée avec une héparine de bas poids moléculaire qu'avec une héparine non fractionnée. Cependant sa prévalence est encore mal évaluée.

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

#### - *Nécroses cutanées*

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

#### - *Ostéoporose*

Un risque d'ostéoporose ne peut être exclu en cas de traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire comme par héparine non fractionnée.

#### - *Calcinoses cutanées*

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

#### - *Élévation de la numération plaquettaire*

Les héparines de bas poids moléculaires peuvent induire des élévations asymptomatiques et réversibles des plaquettes.

## 3.3 Actions de l'Agence concernant la minimisation des risques

### 3.3.1 AVK : documents destinés aux professionnels de santé et aux patients

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

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

- Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK (22/07/2011)
- Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) (18/04/2009)

- Médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant (04/05/2009)

De plus des documents à l'attention des patients ont été conçus dès 2004 afin d'informer et d'éduquer les patients, avec pour objectif de réduire la fréquence des accidents iatrogéniques qui sont considérés comme évitables ou potentiellement évitables dans plus de 2 cas sur 5 :

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

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

### 3.3.2 Nouveaux anticoagulants oraux : plan de Gestion de Risque et suivi national

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

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

En complément du PGR européen, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national.

- *Dabigatran*

Outre les accidents hémorragiques, le PGR européen du dabigatran comprend principalement le suivi des infarctus du myocarde et des atteintes hépatiques.

Concernant le suivi national, le dernier point en date de juillet 2010 portait sur une période de 17 mois (décembre 2008-mai 2010) : les effets les plus fréquemment rapportés étaient les effets hémorragiques (24 %), les cas d' « inefficacité » (22 %), et les cas d'atteintes hépatiques (11 %).

Le taux de notification des effets indésirables du dabigatran était de 3,71 pour 1000 patients traités. Les taux de notification des effets hémorragiques et hépatiques étaient respectivement de 0,88 et 0,41 pour 1000. Pour les accidents hémorragiques graves, l'incidence était de 0,56 effets pour 1000.

Ce premier bilan montrait que l'utilisation du dabigatran était conforme aux recommandations de l'AMM et que le profil des effets indésirables était conforme à ce qui est décrit dans le RCP, à l'exception des cas « d'inefficacité ».

Un point intermédiaire en novembre 2011 n'a pas mis en évidence de nouveau signal et le profil de sécurité n'avait pas changé en France par rapport au premier bilan.

- *Rivaroxaban*

Le PGR européen du rivaroxaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales.

Concernant le suivi national, le dernier point en date de juillet 2010 portait sur une période de 17 mois (décembre 2008-mai 2010) : Les effets rapportés le plus fréquemment étaient les effets hémorragiques (avec des hémorragies majeures dans 42% des cas), les cas d' « inefficacité » avec

événements thromboemboliques (22%), et les effets hématologiques (dominés par les anémies et les baisses de l'hémoglobine pouvant être associées aux hémorragies).

Le taux de notification spontanée des effets indésirables du rivaroxaban était de 5,2 pour 1000 patients exposés. Pour les effets indésirables graves, ce taux était de 3,6 pour 1000. Ceux des effets hémorragiques et des événements thromboemboliques veineux majeurs étaient respectivement de 0,8 pour 1000 et 0,4 pour 1000.

Les effets indésirables rapportés dans ce suivi étaient principalement attendus et listés dans le RCP.

Il est à noter que l'extension d'indication - pour le dabigatran et le rivaroxaban - dans la prévention des AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, va concerner une population plus âgée, avec des co-médications et une durée de traitement prolongée. Celle-ci n'a pas encore eu d'impact sur les données de tolérance issues de la notification spontanée et présentées ci-dessus.

Notons d'autre part qu'il existe un risque potentiel de mésusage avec les nouveaux anticoagulants en raison :

- de leur nouveauté ;
- des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif ;
- de l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance) ;
- des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, aux sujets âgés et aux patients de petits poids ;
- de l'élargissement possible des indications compte-tenu de la facilité d'emploi des médicaments.

Ce risque de mésusage est surveillé dans le cadre des PGR européens, par des études d'utilisation visant à décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage de ces nouveaux anticoagulants.

- *Apixaban*

Le PGR européen de l'apixaban comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques.

Ce médicament n'étant pas encore commercialisé en France, nous n'avons pas de données concernant le suivi national.

## **4 Surveillance biologique et suivi d'un traitement anticoagulant**

### **4.1 AVK**

- *Le test biologique adapté de surveillance des AVK est l'INR (International Normalized Ratio)*

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

Pour la majorité des patients traités par AVK, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

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

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

#### *• Rythme des contrôles biologiques*

Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un dépistage des troubles de l'hémostase.

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

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

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

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

#### *• Antidote : vitamine K*

En cas de surdosage, la vitamine K est utilisée. La posologie et le mode d'administration dépendent de l'importance du surdosage et de la valeur de l'INR.

Schématiquement :

- en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, la vitamine K est administrée par voie orale quand la valeur de l'INR est supérieure ou égale à 6 ;
- en cas d'hémorragie grave, la vitamine K (voie orale ou intraveineuse) sera associée à l'administration en urgence d'un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) et ce quelle que soit la valeur de l'INR.

Les schémas thérapeutiques et les conduites à tenir en cas de surdosage sont détaillés dans la rubrique 4.9 « Surdosage » des RCP des AVK.

## 4.2 Nouveaux anticoagulants

D'une façon générale, l'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile dans certaines situations, comme par exemple :

- en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut-être utile de connaître l'exposition en anticoagulant pour prendre une décision clinique,
- en cas de facteurs de risques additionnels pour éviter une exposition excessive au produit, ou pour vérifier l'observance au traitement.

La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu au dabigatran, au rivaroxaban ou à l'apixaban.

### 4.2.1 Dabigatran

#### • *Surveillance biologique*

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles :

- le TT calibré et dilué est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/ml), comparable à celle attendue ;
- l'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine ;
- le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

**Ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.**

D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des informations utiles pour évaluer un surdosage.

**Tableau 4 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au-delà desquelles le risque hémorragique est majoré**

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

ETEVE : événement thromboembolique veineux ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ES : embolie systémique

#### • *Antidote*

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

Le dabigatran peut être dialysé. Des concentrés de complexes prothrombinique activés (par exemple FEIBA) ou le facteur VIIa recombinant ou des concentrés de facteurs de coagulation II, IX et X peuvent être envisagés, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de ces approches sont limitées.

#### 4.2.2 Rivaroxaban

##### • *Surveillance biologique*

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés et du temps de Quick.

##### • *Antidote*

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

En cas de saignement, il faut envisager :

- de retarder l'administration suivante du rivaroxaban ou d'interrompre le traitement, selon les besoins ;
- d'effectuer un traitement symptomatique adapté (par ex. compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine ou de produits sanguins).

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement mettant en danger la vie du patient, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP ou CCP activé) ou de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. A ce jour cependant, l'utilisation de ces agents procoagulants chez les personnes traitées par le rivaroxaban est peu documentée.

#### 4.2.3 Apixaban

##### • *Surveillance biologique*

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

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

##### • *Antidote*

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'apixaban. Un surdosage d'apixaban peut entraîner une augmentation du risque hémorragique. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

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

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

## 4.3 HBPM et Héparines standards

### 4.3.1 HBPM

#### • *Contrôle de l'activité anti-Xa*

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

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

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

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

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

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

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

#### • *Temps de céphaline avec activateur (TCA)*

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

#### • *Antidote : le sulfate de protamine*

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

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

La dose de protamine utile est fonction:

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

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

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



#### • *Surveillance des TIH au cours d'un traitement par HBPM*

La surveillance plaquettaire d'un traitement par HBPM n'est plus nécessaire dans certaines situations médicales. Ceci est issue des recommandations de bonnes pratiques (RBP) sur la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine rédigées en décembre 2009 par un groupe d'experts, sous l'égide de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

Les RCP des HBPM concernant la surveillance plaquettaire ont donc été modifiés en différenciant un contexte chirurgical et/ou traumatique et un contexte médical.

#### « *Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)* »

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

○ ***Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois):***  
*Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :*

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

○ ***En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois):***  
*Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :*

- ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %,
- atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

*Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0.1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :*

- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant. »

#### **4.3.2 Héparines standards**

##### • *Surveillance biologique*

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

On peut utiliser en fonction des cas :

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

• *Surveillance de la numération plaquettaire*

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

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

• *Antidote : le sulfate de protamine*

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

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

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

#### **4.4 Fondaparinux**

L'utilisation du fondaparinux ne nécessite aucun contrôle particulier tant en termes d'efficacité que de surveillance des effets indésirables (risque de TIH).

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

## 5 Principales interactions médicamenteuses

Les principales interactions sont résumées dans les tableaux ci-dessous. Il convient de se référer au RCP de chaque substance pour l'intégralité des interactions.

**Tableau 5 : Interactions communes à tous les anticoagulants oraux**

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

**Tableau 6 : Interactions propres aux AVK (acenocoumarol, fluindione, warfarine)**

| Substances   | Risque  | Niveau de l'interaction et      | Recommandations   |
|--|---|---------------------------------|---|
| <b>+ Miconazole</b>  | Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves  | <b>CONTRE-INDICATION</b>        |   |
| <b>+ Millepertuis</b>  | Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis. |                                 |   |
| <b>+ Phénylbutazone</b>  | Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).  |                                 |   |
| <b>+ Anti-infectieux :</b><br>sulfaméthoxazole<br><br><b>+ Cytotoxique :</b><br>flourouracile<br><br><b>+ Antitussif morphinique :</b><br>noscapine  | Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.   | <b>Association déconseillée</b> | Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt. |
| <b>+ Certains antifongiques :</b><br>itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole.<br><br><b>+ Antibiotiques :</b><br>certaines céphalosporines, cyclines, les fluoroquinolones, macrolides (sauf spiramycine), sulfafurazol, sulfaméthizol<br><br><b>+ Antiparasitaire :</b><br>proguanil<br><br><b>+ Antiarythmiques :</b><br>amiodarone, dronédarone, propafénone<br><br><b>+ Hypolipémiants :</b><br>fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoa-réductase<br><br><b>+ Cytotoxiques</b><br><br><b>+ Autres :</b><br>alpha-tocophérol, androgènes, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthyprednisolone, orlistat, paracétamol fortes doses ( 4g/jour), pentoxyphilline, tamoxifène, tibolone tramadol. | Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique   | <u>Précaution d'emploi</u>      | Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt                                     |
| <b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :</b><br>carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone<br><br><b>+ Anti-infectieux :</b><br>rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir   | Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.   | <u>Précaution d'emploi</u>      | Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.       |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>+ Immunodépresseurs :</b><br>mercaptopurine, azathioprine<br><br><b>+ Autres :</b><br>aminoglutéthimide, aprépitant, bosentan, sucralfate |  |  |  |
|--|--|--|--|

**Tableau 7 : Interactions propres aux nouveaux anticoagulants : dabigatran, rivaroxaban , apixaban**

**Dabigatran**

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

**Rivaroxaban**

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

**Apixaban**

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

**Tableau 8 : Interactions avec les HBPM (dalteparine sodique, danaparoiide sodique, desirudine, enoxaparine, fondaparinux, lepirudine, nadroparine calcique, reviparine, tinzaparine) et les Héparines non fractionnées (heparine calcique, heparine sodique, heparine sodique/iodure de sodium)**

**Interactions avec les héparines non fractionnées, les HBPM et apparentés : doses curatives et/ou sujet âgé**

| Substances                       | Risque   | Niveau de l'interaction  | Recommandations  |
|----------------------------------|--|--|--|
| <b>+ Acide acétylsalicylique</b> | Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. | <b>Association déconseillée avec :</b><br>- des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$ g par prise et/ou $\geq 3$ g/jour)<br>- des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$ mg par prise et/ou $<3$ g/jour)<br>Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.<br><b>A prendre en compte avec :</b><br>- des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg/jour). |  |
| <b>+ AINS</b>                    | Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).                            | <b>Association déconseillée</b>  | Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. |
| <b>+ Dextran 40</b>              | Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).  | <b>Association déconseillée</b>  | Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.   |
| <b>+ Anticoagulants oraux</b>    | Augmentation du risque hémorragique.   | <u>Précaution d'emploi</u>   | Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.   |

**Interactions avec les héparines non fractionnées, les HBPM et apparentés : doses préventives**

| Substances                       | Risque  | Niveau de l'interaction | Recommandations |
|----------------------------------|---|-------------------------|-----------------|
| <b>+ Acide acétylsalicylique</b> | L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique. | A prendre en compte     |                 |
| <b>+ AINS</b>                    | Augmentation du risque hémorragique.  | A prendre en compte     |                 |

Les tableaux ci-dessous résument les différentes spécialités commercialisées et leurs indications :

• HBPM

| Dénomination commune internationale | Nom commercial  |
|-------------------------------------|---|
| Nadroparine calcique                | FRAXIPARINE 1900 UI anti-Xa/0,2ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXIPARINE 2850 UI anti-Xa/0,3ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXIPARINE 3800 UI anti-Xa/0,4ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXIPARINE 5700 UI anti-Xa/0,6ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXIPARINE 7600 UI anti-Xa/0,8ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXIPARINE 9500 UI anti-Xa/1ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br><br>FRAXODI 11 400 UI anti-Xa/0,6ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXODI 15 200 UI anti-Xa/0,8ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>FRAXODI 19 000 UI anti-Xa/1ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie                       |
| Daltéparine sodique                 | FRAGMINE 2500 (anti- XA)/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 5000 (anti- XA)/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 7500 (anti- XA)/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 10 000 (anti- XA)/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br><br>FRAGMINE 7500 U.I. anti- Xa/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 10000 U.I. anti- Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 12500 U.I. anti- Xa/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 15000 U.I. anti- Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie<br>FRAGMINE 18000 U.I. anti- Xa/0,72 ml, solution injectable en seringue pré-remplie |
| Enoxaparine sodique                 | LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie<br>LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie<br>LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie<br>LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie<br>LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie<br>LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3ml sol injectable (SC, IV) en seringue pré-remplie  |
| Tinzaparine sodique                 | INNOHEP 2500UI anti-Xa/0,25ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>INNOHEP 3500UI anti-Xa/0,35ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>INNOHEP 4500UI anti-Xa/0,45ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>INNOHEP 10 000UI anti-Xa/0,5ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>INNOHEP 14 000UI anti-Xa/0,7ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie<br>INNOHEP 18 000UI anti-Xa/0,9ml sol injectable (SC) en seringue pré-remplie   |

| Indications  | Produits   |
|--|--|
| Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse   | FRAGMINE 2500 UI , 5000 UI, 7500 UI et 10000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 2000 UI, 4000 UI et 30000 UI<br>INNOHEP 2500 UI, 3500 UI et 4500 UI |
| Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :<br>- une insuffisance cardiaque stade III ou IV (NYHA)<br>- une insuffisance respiratoire aiguë<br>- un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux | FRAGMINE 5000 UI<br>LOVENOX 4000 UI  |
| Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.  | FRAGMINE 2500 UI et 5000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 2000 UI, 4000 UI et 30000 UI.<br>INNOHEP 2500 UI, 3500 UI et 4500 UI                    |
| Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé <u>ainsi qu'en chirurgie oncologique.</u>   | FRAGMINE 2500 UI et 5000 UI  |
| Traitement curatif des TVP constituées   | FRAGMINE 7500 UI et 10000 UI<br>FRAXODI 11400 UI, 15200 UI, 19000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>INNOHEP 10000 UI, 14000 UI et 18000 UI                 |

|  |   |
|--|---|
| Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signes de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical            | LOVENOX 6000 UI, 8000 UI, 10000 UI et 30000 UI.   |
| Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante et à l'exclusion des celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical | INNOHEP 10000 UI, 14000 UI et 18000 UI  |
| Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine  | FRAGMINE 7500 UI et 10000 UI<br>FRAXIPARINE (tous dosages)<br>LOVENOX 6000 UI, 8000 UI, 10000 UI et 30000 UI. |
| Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.                        | LOVENOX 6000 UI, 8000 UI, 10000 UI et 30000 UI.   |
| Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux  | FRAGMINE 7500 UI, 10000 UI, 12500 UI, 15000 UI, et 18000 UI   |

### • Inhibiteur du facteur Xa injectable

| Dénomination commune internationale | Nom commercial  | Indications  |
|-------------------------------------|---|--|
| Fondaparinux                        | ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou)</li> <li>- Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer</li> <li>- Prévention des ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'évènements thromboemboliques veineux, aigus pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque / trouble respiratoire aigu / maladie infectieuse ou inflammatoire aigus)</li> <li>- Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée</li> <li>- Traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (&lt; 120mn) n'est pas indiquée</li> <li>- Traitement de l'IDM avec sus décalage du segment ST chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion</li> </ul> |
|                                     | ARIXTRA 5 mg/0,4 ml sol inj<br>ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml sol inj<br>ARIXTRA 10 mg/0,8 ml sol inj, | Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire  |

### • Nouveaux anticoagulants oraux : produits et indications

| Famille pharmacologique           | Dénomination commune internationale | Nom commercial                         | Indications  |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Inhibiteur direct de la thrombine | Dabigatran etexilate                | PRADAXA 75mg cpr<br>PRADAXA 110mg cpr  | Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou) |
|                                   |                                     | PRADAXA 110mg cpr<br>PRADAXA 150mg cpr | Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque  |



|                           |             |                                      |  |
|---------------------------|-------------|--------------------------------------|--|
| Inhibiteurs du facteur Xa | rivaroxaban | XARELTO 10mg cpr                     | Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)   |
|                           |             | XARELTO 15mg cpr<br>XARELTO 20mg cpr | - Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque<br>- Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte |
|                           | apixaban    | ELIQUIS 2,5mg cpr                    | Préventions des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)   |

### • Nouveaux anticoagulants oraux : Indications et posologies

| Indication  | Dabigatran        |                   |            | Rivaroxaban |   |           | Apixaban   |
|---|-------------------|-------------------|------------|-------------|---|-----------|------------|
|   | 75 mg             | 110 mg            | 150 mg     | 10 mg       | 15 mg                                   | 20 mg     | 2.5 mg     |
| Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque | -                 | 2 prises/j        | 2 prises/j | -           | 1 prise/j                               | 1 prise/j | -          |
| Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou  | 2 cp en 1 prise/j | 2 cp en 1 prise/j | -          | 1 prise/j   | -                                       | -         | 2 prises/j |
| Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë               | -                 | -                 | -          | -           | 2 prise/j pdt 3 semaines puis 1 prise/j | 1 prise/j | -          |

### • Autres anticoagulants injectables

| Famille pharmacologique           | Dénomination commune internationale | Nom commercial | Indications  |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|--|
| Antithrombine                     | Antithrombine humaine               | ACLOTINE       | - déficits constitutionnels et acquis sévères en antithrombine   |
| Inhibiteur direct de la thrombine | Argatroban                          | ARGANOVA       | - anticoagulation chez des adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale   |
|                                   | danaparoïde                         | ORGARAN        | <u>traitement prophylactique</u> :<br>- de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique ;<br>- des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ; ou chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.<br><br><u>traitement curatif</u> des manifestations thromboemboliques chez les patients :<br>- atteints de thromboses induites par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;<br>- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. |

|                                     |              |          |  |
|-------------------------------------|--------------|----------|--|
| Inhibiteur direct de la thrombine   | bivalirudine | ANGIOX   | <p>- en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST subissant une ICP primaire</p> <p>- pour le traitement des patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Il doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.</p> |
| glycoprotéine vitamine K dépendante | Protéine C   | PROTEXEL | <p>- déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/anti-vitamine K pour éviter la nécrose cutanée.</p> <p>- prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication traitement héparine/antivitamine K.</p>                           |

### • Surveillance du Risque Hémorragique des produits

| Produits                                       | Surveillance biologique  | Antidote   |
|--|--|--|
| <b>AVK</b>                                     | INR  | Vitamine K   |
| <b>Dabigatran<br/>Rivaroxaban<br/>Apixaban</b> | <p>Pas de suivi en routine</p> <p>Mais évaluation de l'anticoagulation si nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>dabigatran</b> : Temps de thrombine dilué, temps d'écarine et TCA</li> <li>- <b>rivaroxaban</b> : tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés</li> <li>- <b>apixaban</b> : tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés</li> </ul> | <p>Pas d'antidote spécifique</p> <p>Cependant avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>dabigatran</b> : dialyse envisageable</li> <li>- <b>rivaroxaban</b> : utilisation de charbon actif</li> <li>- <b>apixaban</b> : utilisation de charbon actif</li> </ul> |
| <b>HBPM</b>                                    | <p>Utilité de la surveillance biologique non établie</p> <p>Mais en cas de risque hémorragique :<br/>Contrôle de l'activité anti-Xa</p>  | Sulfate de protamine   |
| <b>Héparines standards</b>                     | <p>TCA</p> <p>Contrôle de l'activité anti-Xa</p>   | Sulfate de protamine   |
| <b>Fondaparinux</b>                            | Aucun contrôle particulier   | Pas d'antidote connu   |

La rédaction de ce rapport a été coordonnée par Nathalie Dumarcet et Françoise Goebel  
 Ont participé à la rédaction :  
 Philippe Cavalié, Nathalie Grené, Evelyne Falip, Bénédicte Hay, Stéphanie Hueber, Sara Miranda,  
 Aurore Tricotel, Marie-Laure Veyries.  
 Ce rapport a été relu par le comité de validation présidé par le Professeur P Ambrosi.