

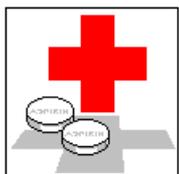
Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours

Supplément 2 - mars 2015

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Éditorial

Antivitamines K : Une habitude bien (*trop*) française de la fluindione

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon présentait à l'occasion du Comité Technique de Pharmacovigilance de Juin 2014 les résultats de son enquête concernant l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K (AVK). Il ressortait de cette étude un risque bien connu, rare mais grave, d'atteintes immuno-allergiques lors de la prise de fluindione ayant conduit, il y a bien longtemps, de nombreux pays à abandonner l'utilisation de cette molécule.

En effet, la fluindione, AVK de la famille des indane-diones, est associée à la survenue de cas d'atteintes rénales sévères et notamment de néphropathies tubulo-interstitielles de mécanisme immuno-allergique. A ces atteintes rénales s'ajoute un risque d'atteintes cutanées à type de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS syndrome), de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, de toxidermies sévères ou encore de vascularites. Ces effets indésirables immuno-allergiques surviennent essentiellement dans les trois premiers mois du traitement par fluindione (bien que les apparitions tardives soient possibles), sont certes rares mais sont potentiellement graves. Ils peuvent être à l'origine de séquelles, en particulier rénales, en cas de diagnostic tardif. De tels effets indésirables ont été par comparaison, exceptionnellement décrits avec les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol) et aucun risque de réaction croisée n'est par ailleurs attendu entre ces deux classes d'anticoagulants.

La warfarine (Coumadine®) est, rappelons-le, l'AVK de référence, faisant l'objet des grands essais cliniques internationaux. C'est également l'AVK ayant la demi-vie d'élimination plasmatique la plus longue (35 à 45 heures) permettant ainsi une meilleure stabilité de l'anticoagulation. Outre ces arguments, la warfarine existe sous deux dosages (2 mg et 5 mg), sécables, permettant ainsi une facilité d'adaptation des doses, notamment pour les sujets dont l'INR est difficile à équilibrer, les sujets hypersensibles ou résistants aux AVK. Dès lors, la logique et l'intérêt pour le patient devraient nous amener depuis longtemps à privilégier l'utilisation de la warfarine à celle de la fluindione, ce qui est régulièrement contredit par les chiffres de ventes de ces produits, traduisant en France la force de l'habitude !

Avec l'aimable autorisation du Pr Jacques Caron

Éditorial, Brèves en Pharmacovigilance n° Octobre-Décembre 2014 -CRPV de Lille

Supplément « Anticoagulants oraux »

	Page		Page
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS		ANTIVITAMINES K	
Rappels sur des anticoagulants oraux directs.....	2	Analyses génétiques et traitement par AVK	6
Nouveaux anticoagulant oraux : Jamais contents ?	3	Aspirine après AVK dans la thrombose veineuse profonde	7
Réévaluation par l'HAS des anticoagulants oraux directs	4	Effets indésirables de la fluindione.....	8
Anticoagulants oraux directs et fonction rénale.....	5	Préférer la warfarine à la fluindione chez le sujet âgé ?	8
Dabigatran chez les porteurs de valves mécaniques	5	Tramadol et antivitamine K : Augmentation de l'INR	8
Dabigatran et infarctus du myocarde	6	Effets indésirables non hémorragiques des AVK.....	9
Guide de Bon usage des anticoagulants oraux directs	11-12	Informations de sécurité de l'ANSM	10

**LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT**

Répond à vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Quelques rappels utiles sur la pharmacologie des anticoagulants oraux directs (AOD)

Dr. Th. Bejan-Angoulvant, Dr. C. Lengellé

Tous les AOD (dabigatran, ribaroxaban, apixaban, edoxaban) inhibent de façon directe et réversible un facteur spécifique de la cascade de coagulation (cf tableau 1), ce qui implique que le délai d'apparition et de disparition de l'effet anticoagulant est rapide (quelques heures).

Les antivitamines K ont par contre une action indirecte en inhibant la synthèse de facteurs dits vitamine K dépendants (II, VII, IX, X), ce qui implique que le délai d'apparition et de disparition de l'effet anticoagulant est long (quelques jours, selon la demi-vie de la molécule). De la même façon, les héparines ont un mécanisme d'action indirect, en activant l'anticoagulant naturel, l'antithrombine, qui est responsable de la dégradation des facteurs II et X activés (IIa et Xa).

La dénomination des AOD fait référence à leur mécanisme d'action : les *-gatrans* (dabigatran, ximélagatran retiré en raison de son hépatotoxicité) inhibent directement la thrombine (IIa) ; les *-xabans* (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) inhibent directement le facteur Xa. L'edoxaban n'est pas encore commercialisé.

Tableau 1 : Principales caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs et indirects

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	AVK
Facteur ciblé	anti-IIa direct	anti-Xa direct	anti-Xa direct	II, VII, IX, X Indirect
Métabolisme	Activation (prodrogue)	Hépatique 75%	Hépatique 33%	Hépatique important
Élimination urinaire	> 85 % sous forme inchangée	1/3 sous forme inchangée	1/3 sous forme inchangée	Non
Antidote non spécifique	FEIBA®	PPSB FEIBA®	PPSB FEIBA®	PFC PPSB ?
Antidote spécifique (études en cours)	AC monoclonal (Fab) anti-dabigatran (idarucizumab)	« Leurre » pour le site de liaison anti-Xa (andexanet-alfa)	« Leurre » pour le site de liaison anti-Xa (andexanet-alfa)	vitamine K

AVK : antivitamine K ; PFC : plasma frais congelé ; PPSB : complexe prothrombinique humain.

Les schémas posologiques des différents AOD diffèrent selon la molécule et l'indication (cf tableau 2). Pour le traitement préventif dans la fibrillation atriale, le dabigatran et l'apixaban nécessitent deux prises par jour, alors qu'une seule est suffisante pour le rivaroxaban (et peut être pour l'edoxaban). Il existe des avantages et inconvénients pour chacun de ces schémas. La prise unique favorise l'observance, mais peut poser problème en cas d'oubli de prise. La prise matin et soir est plus contraignante pour le patient.

Le rivaroxaban et l'apixaban ont également l'AMM dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Enfin, le rivaroxaban vient d'obtenir une extension d'AMM comme traitement adjuvant dès la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST et poursuivi pendant 1 an, en association à la double anti-agrégation plaquettaire ou à l'aspirine seule.

Comment faire parmi ces 3 médicaments, surtout dans la fibrillation atriale qui nécessite un traitement au long cours ? Des collègues pharmacologues ont fait le point très récemment et voici résumées leurs conclusions :

- Les AOD ne constituent pas une alternative pour les patients non-observants au traitement par AVK, en raison même de l'absence de possibilité de surveiller leur efficacité biologique. Une non-observance au long cours aux AOD a de fortes chances de se manifester d'emblée sous la forme d'une complication thromboembolique, alors qu'avec les AVK le suivi mensuel de l'INR permet de dépister plus rapidement une non-observance !!
- Les patients porteurs de prothèses valvulaires ne doivent pas bénéficier d'un traitement par AOD et le dabigatran est formellement contre-indiqué (voir résumé de la littérature et alerte de l'ANSM ci-après). Seuls les AVK sont à prescrire.
- Chez les patients traités au long cours par antiagrégants plaquettaires, la survenue d'une fibrillation atriale nécessitant la prise d'un anticoagulant au long cours constitue un vrai problème. Le choix d'un AOD est pour l'instant difficile en l'absence de données, la molécule qui semble la plus prometteuse étant le rivaroxaban.
- Les patients ayant saigné ou à risque de saignement digestif, devront bénéficier plutôt d'un traitement par apixaban qui a été associé à un risque de saignement digestif plus faible qu'avec la warfarine. Le dabigatran et le rivaroxaban sont à proscrire, car ils ont été associés à un risque de saignement digestif significativement plus important (en particulier avec le dabigatran) qu'avec la warfarine.

Pour mémoire, les intitulés précis de l'AMM sont les suivants :

Fibrillation atriale (*): « Prévention des AVC et embolies systémiques chez les adultes atteints de FA non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge ≥ 75ans, diabète, ATCD d'AVC ou AIT) »

Prophylaxie TVP/EP après chirurgie (**): « Prévention des événements thromboemboliques veineux chez adultes bénéficiant d'une chirurgie **programmée de la hanche et du genou** »

Traitement curatif TVP/EP (***): « Traitement des TVP et EP et prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP chez l'adulte »

Infarctus du myocarde (****): « Prévention des événements athérothrombotiques chez l'adulte suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques »

Tableau 2 : Schémas posologiques des anticoagulants oraux directs en fonction de l'indication

Présentations disponibles	Dabigatran (Pradaxa®)			Rivaroxaban (Xarelto®)				Apixaban (Eliquis®)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2.5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2.5 mg	5 mg
Fibrillation atriale (*)		1-0-1 (1)	1-0-1			1	1	1-0-1	1-0-1
Prophylaxie TVP/EP après chirurgie (**)	2 (2)	2			1			1-0-1	
Traitement curatif TVP/EP (***)						1-0-1 (j1-j21)	1 (>j21)		2-0-2 (j1-j7) 1-0-1 (>j7)
Infarctus du myocarde (****)				1-0-1 (3)					

« 1-0-1 » = 2 prises par jour avec 1 comprimé à chaque prise, « 1 » ou « 2 » = 1 prise par jour avec 1 ou 2 comprimés à chaque prise

(1) Clairance de la créatinine Cockcroft and Gault = 30-50 mL/min ou âge ≥80 ans ou traitement par vérapamil.

(2) Clairance de la créatinine Cockcroft and Gault = 15-30 mL/min ou âge ≥75 ans ou traitement par vérapamil, amiodarone ou quinidine (inhibiteurs modérés de la P-gp).

(3) en association à l'aspirine seule ou aspirine et clopidogrel ou ticlopidine.

Pour conclure, les AOD sont une alternative très intéressante aux AVK, apportant des avantages (moins de saignements intracérébraux) et inconvénients (plus de saignements digestifs et moindre efficacité dans certaines situations). Quelques points devront être retenus quant à leur utilisation : surveillance régulière de la fonction rénale indispensable ; données encore insuffisantes quant aux interactions avec d'autres médicaments (via le cytochrome P450 ou la P-gp). Enfin, l'hétérogénéité des schémas thérapeutiques et l'absence d'antidote spécifique (pour l'instant) compliquent encore la prescription.

Fundamental and Clinical Pharmacology 29(2015):10-20

RÉSUMES DE LA LITTÉRATURE

Anticoagulants oraux directs

Nouveaux anticoagulants oraux : Jamais contents ?

Dr. AP Jonville Béra

Dans un éditorial paru dans la Presse médicale, Jean-François Bergmann commente l'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) et met en garde les prescripteurs sur leur place dans la thérapeutique qui, d'après lui, doit rester « raisonnée et raisonnable ». Il reprend les informations connues avec un bon niveau de preuve : 1/ en termes d'efficacité les AOD sont peu différents, non inférieurs et parfois légèrement supérieurs, aux AVK en traitement curatif de la maladie thromboembolique et dans la prévention des accidents emboliques chez les malades en fibrillation auriculaire ; 2/ dans certaines situations les AOD font plus saigner que le traitement de référence (notamment que l'énoxaparine dans la prévention de la maladie thromboembolique en médecine interne où les HPBM ont un meilleur

rapport bénéfice/risque que les AOD). Il rappelle que : 1/ les AOD exposent à de multiples interactions médicamenteuses importantes qui peuvent majorer le risque hémorragique ou diminuer leur efficacité ; 2/ leur risque hémorragique est directement lié au risque d'accumulation, ce dernier étant corrélé à la clairance de la créatinine et que les patients âgés, les insuffisants rénaux, les sujets de petits poids ne devraient donc pas recevoir d'AOD en l'absence d'une connaissance précise de recommandations posologiques qui pourraient leur être proposées ; 3/ leur facilité d'emploi fait parfois baisser la garde des prescripteurs qui ne tiennent alors plus compte du risque d'interaction, des contre-indications en cas d'insuffisance rénale et des situations qui majorent le risque hémorragique. Il propose trois scénarii pour les années à venir :

- le scénario idéal serait que les prescripteurs apprennent à les manier avec prudence et uniquement dans les bonnes indications permettant que le taux d'accidents hémorragiques ne soit pas différent, voire inférieur, à celui observé avec les AVK. Malheureusement, ce scénario lui paraît peu probable !

- le second scénario serait de type catastrophe où en vie réelle ces médicaments entraîneraient plus de syndromes hémorragiques, même en cas d'usage légitime, ce qui pourrait conduire à leur retrait du marché, ce qui paraît improbable.

- le troisième scénario et le plus probable : la sur-notification initiale, le mésusage chez les patients à risque d'interaction ou chez les malades à fonction rénale altérée risquent d'entraîner la constatation d'un risque hémorragique initial supérieur à celui observé dans les essais cliniques, d'où une inquiétude légitime des malades, des prescripteurs et des autorités.

On ne peut que se rallier aux conclusions de l'auteur qui se dit assez convaincu d'une efficacité des AOD comparable voire un peu supérieure à

celle des AVK et d'un risque hémorragique là aussi sans doute assez proche des AVK, mais uniquement à la condition que le prescripteur respecte les précautions d'emploi et les contre-indications (poids, âge, fonction rénale et médicaments associés étant les éléments capitaux) et que l'on ne traite que les malades ayant réellement besoin d'un anticoagulant efficace. « Il faut aussi raison garder et l'arrivée d'une nouvelle option thérapeutique n'est sûrement pas une modification du paysage général des indications. Un patient qui n'était pas candidat aux AVK n'est sans doute pas candidat aux AOD ». Enfin, il précise que des données en vie réelle sont nécessaires pour savoir si leur prix élevé est légitime eu égard à l'économie de dosages d'INR et à une potentielle meilleure « utilité » ou si les AVK ne restent pas le meilleur choix en termes de rapport coût-efficacité ! L'auteur conclut « tout laisse à penser que petit à petit ils prendront la place des AVK, à condition que leur usage soit **raisonnable et raisonné** : comme d'hab' ! ».

Presse Médicale 2013;42:1295-1297

Réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe

Dr. AP Jonville Béra

La Commission de la Transparence de la HAS a réévalué les 3 anticoagulants oraux d'action directe (AOD) indiqués dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les malades porteurs d'une fibrillation atriale (FA) non valvulaire : le dabigatran (Pradaxa®), le rivoraxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Jusqu'à ce jour, tous 3 avaient le même Service Médical Rendu (SMR important) et la même ASMR (amélioration du SMR) (niveau V : pas d'amélioration). La Commission de la Transparence a souhaité préciser la place de ces 3 médicaments dans la stratégie thérapeutique par rapport à celle des antivitamines K. Les nouvelles données disponibles, le niveau de preuve des essais pivots, les études observationnelles et les méta-analyses ont été prise en compte pour cette réévaluation.

Pour **Pradaxa®**, le rapport efficacité/effet indésirable dans la FA est moyen, l'étude pivot ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet et les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes devant être mis en regard du risque majoré d'hémorragie digestive et de syndrome coronaire aigu. Son SMR est donc abaissé pour devenir « modéré » et la Commission propose en conséquence un taux de remboursement de 30 %. Son ASMR est restée à V, donc « absente » par rapport aux AVK.

Pour **Xarelto®**, la Commission a conclu qu'en l'absence de données nouvelles dans la FA, le

SMR restait « important ». Son ASMR est également restée à V, donc « absente » par rapport aux AVK.

Pour **Eliquis®**, la commission a noté que l'étude Aristote avait établi sa supériorité dans la FA par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique et qu'il existait un effet sur la mortalité (effet qui toutefois n'est pas significatif quand les patients sous AVK ont un INR bien contrôlé). Ainsi, son SMR reste « important » et son ASMR a été augmentée à IV (donc « mineure ») par rapport aux AVK.

Par ailleurs, l'impossibilité de suivre l'anticoagulation ainsi que l'absence d'antidote sur le marché actuel ont poussé la HAS à positionner ces médicaments en **deuxième intention** après les AVK, qui restent le traitement de référence. Concrètement les AOD sont donc à réserver aux patients pour lesquels le maintien de l'INR désiré dans la zone cible n'est pas assuré sous AVK, malgré une observance correcte, aux patients chez qui les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, et chez ceux qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Enfin, lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible, c'est l'Eliquis® qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine.

*Haute Autorité de Santé
Communiqué de Presse, 26 janvier 2015.*

Dabigatran et rivaroxaban: l'estimation de la fonction rénale par MDRD conduit à surexposer les patients âgés

(Actualités en Pharmacologie Clinique Octobre-Décembre 2013)

Dr. AP Jonville Béra

L'estimation de la fonction rénale par la méthode MDRD a maintenant largement remplacé celle de Cockcroft et Gault, car elle ne nécessite pas de connaître le poids du patient. Cependant, dans les études pharmacocinétiques, l'adaptation posologique des médicaments est réalisée en utilisant la méthode de Cockcroft-Gault. Ainsi, l'application des recommandations d'adaptation posologique figurant dans les RCP des médicaments nécessite que la fonction rénale des patients soit également estimée par la méthode de Cockcroft-Gault. Or, chez les patients à fonction rénale altérée, l'estimation de la clairance par MDRD a tendance à surestimer la fonction rénale par rapport à la formule de Cockcroft (qui a tendance à la sous-estimer), ceci peut donc conduire à traiter ces patients par une posologie trop élevée. Parmi les anticoagulants oraux directs, le dabigatran est éliminé par le rein sous forme inchangée à plus de 80%. De ce fait, il est contre-indiqué en cas de clairance inférieure à 30 ml/min et une posologie réduite doit être utilisée chez les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min et chez ceux âgés de plus de 75 ans. Le rivaroxaban n'est éliminé qu'à 30% sous forme inchangée, il est donc déconseillé chez les patients ayant une clairance inférieure à 15 ml/min et sa posologie doit être réduite chez ceux ayant une clairance entre 15 et 49 ml/min.

Cette étude a inclus 4120 patients pris en charge dans des centres de soins anglais, dont la fonction rénale avait été estimée par les 2 méthodes. Parmi les 1414 patients âgés de 80 ans ou plus, 15% avaient une contre-indication au dabigatran en raison d'une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft, mais auraient pu en recevoir puisque leur

clairance était supérieure à 30 ml/min si leur fonction rénale avait été estimée par MDRD. Pour les 2706 patients âgés de moins de 80 ans, la proportion de patients inéligibles au dabigatran était plus faible, puisque seuls 1% avaient une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 30 ml/min selon MDRD. En revanche, toujours chez les moins de 80 ans, 5% auraient eu une posologie trop élevée, car une clairance entre 30 et 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 50 ml/min selon MDRD et 5% auraient été insuffisamment traités en raison d'une clairance supérieure à 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais entre 30 et 50 ml/min selon MDRD. Concernant le rivaroxaban, sur les 4120 patients, tout âge confondu, 0,3% étaient inéligibles en raison d'une clairance inférieure à 15 ml/min selon Cockcroft-Gault, mais auraient pu en recevoir puisque leur clairance était supérieure à 15 ml/min selon MDRD. De même, 13,5% auraient du avoir une posologie réduite de rivaroxaban en raison d'une clairance selon Cockcroft-Gault entre 15 et 50 ml/min, mais recevaient une posologie normale, leur clairance selon MDRD étant supérieure à 50 ml/min.

Ainsi pour le dabigatran, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiplie par 15 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans et par 8 chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg. Pour le rivaroxaban, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiplie par 10 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans et par 12 chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg.

BMJ OPEN 2013 ;3 :e003343.doi ;10.1136

L'expérience du dabigatran chez les patients porteurs de valves mécaniques (Essai RE-ALIGN)

(Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Septembre 2013)

Dr. Th Bejan-Angoulvant

En septembre 2012 des cardiologues canadiens publiaient deux cas de thrombose de valve mécanique (1 aortique, 1 mitrale) chez deux patientes d'une cinquantaine d'années, 2 et 3 mois après que la warfarine, instaurée depuis plusieurs années et bien tolérée par ailleurs, ait été remplacée par le dabigatran (Pradaxa®) 300 mg/j. Dans les deux cas une ré-intervention en urgence a été nécessaire, les deux patientes ayant survécu.

En novembre 2012, l'essai RE-ALIGN avait été stoppé prématurément. Cet essai de phase II, en ouvert, a étudié la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du dabigatran chez les patients ayant bénéficié d'un remplacement de valve cardiaque (RV) par prothèse mécanique comparativement à la warfarine. Deux types de patients étaient inclus : ceux ayant eu un RV aortique ou mitrale très récent (bras A) et ceux ayant eu un RV mitrale depuis plus de 3 mois (bras B). La posologie de dabigatran était ajustée (300 à 600 mg/j) à la fonction rénale afin d'obtenir une concentration plasmatique de dabigatran d'au moins

50 ng/ml, considérée comme efficace. L'INR cible chez les patients du groupe warfarine était de 2-3 si faible risque (valve aortique) et 2.5-3.5 si haut risque thromboembolique (valve mitrale). La durée de l'essai était de 3 mois, avec une phase de suivi sous traitement jusqu'à 84 mois. 252 patients ont été randomisés : 133 dans le bras A, 35 dans le bras B et 84 dans le bras warfarine. L'essai a été arrêté en raison d'un plus grand nombre d'accidents vasculaires cérébraux (9 versus 0), d'infarctus du myocarde (3 versus 0), de thromboses de valve (5 versus 0) et de saignements (45 versus 10) dont des saignements graves péricardiques (7 versus 2) dans le groupe dabigatran comparativement à la warfarine. Il n'y a pas eu plus de décès dans le groupe dabigatran (1 versus 2). Le dabigatran a donc été responsable de plus d'événements cardiovasculaires que la warfarine (15 versus 4, p=0.24).

L'EMA puis la FDA ont rapidement contre-indiqué le dabigatran chez les patients ayant une prothèse valvulaire. Plusieurs hypothèses ont été

avancées pour expliquer ce sur-risque d'événements vasculaires : l'absence de protection des inhibiteurs de la thrombine à la phase aigüe d'une chirurgie où le risque thrombogène est maximal, un seuil de 50 ng/ml issu des études dans la fibrillation atriale non valvulaire possiblement insuffisant et la difficulté d'atteindre ce seuil durant les 4 premières semaines de l'étude. L'expérience du dabigatran prescrit chez des patients valvulaires a au moins le mérite de

nous rappeler quelques règles simples à appliquer quand il s'agit d'un « nouveau » médicament sur le marché : ne pas confondre « nouveau » et « meilleur », prescrire en stricte conformité avec les indications de l'AMM et rester vigilant !

JACC 2012;60:1710-1711

NEJM 2013. DOI: 10.1056/NEJMoA1300615

Risque d'infarctus du myocarde avec le dabigatran (Pradaxa®)

(Actualités en Pharmacologie Clinique Octobre-Décembre 2013)

Dr. AP Jonville Béra

Les anticoagulants oraux directs ont des mécanismes d'action différents. Ainsi le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine). Ceci pourrait expliquer que leur profil de tolérance soit différent. Lors de l'essai pivot (RE-LY) portant sur la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mise en évidence avec le dabigatran à forte posologie (300 mg/jour) par rapport à la warfarine. Un effet cardioprotecteur de la warfarine avait alors été évoqué. Cependant, dans un autre essai randomisé comparant le dabigatran (300 mg/jour) à la warfarine dans le traitement de la thrombose veineuse (incluant respectivement 1430 et 1426 patients), ce sur-risque avait également été identifié puisque 13 (0,9%) patients du groupe dabigatran avaient eu un syndrome coronarien aigu contre 3 (0,2%) patients du groupe warfarine.

Cet effet délétère a été confirmé par deux méta-analyses. La première a porté sur 7 essais incluant les deux cités précédemment, soit 30,514 patients, chez lesquels le dabigatran était comparé à la warfarine, à l'énoxaparine, ou au placebo, dans la FA, les accidents veineux thromboemboliques, le syndrome coronaire aigu ou la prophylaxie des accidents thrombo emboliques. Dans cette méta-

analyse, le dabigatran était significativement associé à un sur-risque d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronarien aigu de 33% (OR 1,33 [1.03-1.71]). La seconde méta-analyse, à visée explicative, a pris en compte 11 essais ayant évalué l'efficacité d'inhibiteurs directs de la thrombine, à savoir le dabigatran, le ximélagatran (retiré du marché en 2006 en raison de son hépatotoxicité), ainsi qu'un autre inhibiteur direct de la thrombine en cours de développement versus warfarine. Cette méta-analyse conclut là aussi à un sur-risque d'infarctus du myocarde de 35% (OR 1,35 [1.10-1.66]) chez les patients traités par inhibiteur direct de la thrombine. Dans cette étude, les auteurs ont réalisé une seconde analyse portant sur 8 essais ayant comparé la warfarine, à un anti-Xa, à l'aspirine ou au clopidogrel où l'incidence des infarctus du myocarde est similaire dans les deux groupes (OR 1,06 [0,85-1.34]) ce qui permet d'exclure un effet protecteur de la warfarine. L'augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans plusieurs essais évaluant l'efficacité du dabigatran paraît donc être spécifique aux inhibiteurs directs de la thrombine.

Arch Intern med 2012 ;172 :397-402

Am J Cardiol 2013 ;112 :1973-9.

RÉSUMES DE LA LITTÉRATURE

Antivitamines K

Les analyses génétiques peuvent-elles améliorer le traitement des malades par les antagonistes de la vitamine K ?

Pr. Yves Gruel

Depuis des décennies, les antagonistes de la vitamine K (AVK), comme la warfarine, sont utilisés comme anticoagulants oraux pour prévenir et traiter les événements thromboemboliques. Bien que les AVK soient efficaces, leur fenêtre thérapeutique étroite, associée à des variabilités interindividuelles de la réponse très significatives, rend cette classe thérapeutique relativement difficile à utiliser. Une fois que la décision d'initier un traitement par un AVK est prise, l'objectif thérapeutique est de rechercher à ce

que le temps passé dans la bonne fenêtre thérapeutique (le plus souvent avec un INR entre 2 et 3) soit le plus long, ce paramètre étant corrélé à l'efficacité clinique.

Récemment, Stephen E. Kimmel et al. pour l'étude COAG, et Talitha I. Verhoef et al. du groupe EU-PACT, ont étudié des algorithmes de prescription basés à la fois sur des variables cliniques et génotypiques, comparés à des algorithmes reposant uniquement sur des variables

cliniques. Les patients inclus dans l'essai COAG ont eu un INR 2 fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 fois par semaine pendant 2 semaines. Les patients de l'essai EU-PACT ont bénéficié d'une évaluation similaire avec des vérifications additionnelles de l'INR après 8 et 12 semaines de traitement. Aucune de ces deux études n'a retrouvé de différence significative selon que une analyse génétique ciblée sur VKORC1 et CYP2C9 soit réalisée ou non (tableau ci-dessous).

Munir Pirmohamed et al. ont effectué une étude sensiblement différente en comparant un algorithme de prescription basé sur des variables génétiques et cliniques à une stratégie reposant sur

la prescription d'une dose de charge standardisée pendant 3 jours. Les patients du groupe contrôle ont reçu une dose identique, à l'exception de ceux âgés de 75 ans qui ont été traités avec une dose plus faible à J1.

Dans cet essai, l'INR est resté dans la cible durant une période un peu plus longue chez les malades traités selon leur génotype, mais l'effet reste modeste (67,4 % vs 60,3 %, $P < 0.001$). Par ailleurs, ce groupe a présenté un peu moins d'INR supra-thérapeutiques et le premier INR était dans la zone thérapeutique plus rapidement (21 vs 29 jours, $P < 0.001$).

	Nombre de malades	Durée du suivi (en semaine)	Facteurs cliniques utilisés pour estimer la dose dans le groupe contrôle	Pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique		
				PG	Contrôle	P valeur
Kimmel, et al.	1015	4	oui	45.2	45.4	0.91
Verhoef, et al.	548	12	oui	61.6	60.2	0.52
Pirmohamed, et al.	455	12	non	67.4	60.3	<0.001

PG : patients traités avec une dose estimée selon leur génotype VKORC1 et CYP2C9

Au total, en considérant ces 3 essais randomisés, contrôlés, l'utilisation d'une stratégie basée essentiellement sur des données cliniques, et notamment sur des calculateurs de dose (tel que celui disponible sur www.warfarinedosing.org) est suffisante pour gérer de façon optimale un traitement par antivitamine K. De plus, ces études indiquent qu'en pratique la réalisation additionnelle d'analyses

pharmacogénétiques n'a pas d'intérêt clinique significatif pour un traitement anticoagulant oral par un AVK.

N Engl J Med. 2013;369:2283-2293 (Kimmel et al)

N Engl J Med. 2013;369:2304-2312 (Verhoef et al)

N Engl J Med. 2013;369:2294-2303 (Pirmohamed et al)

Y a-t-il un intérêt à prescrire l'aspirine en relai d'un AVK après une thrombose veineuse profonde ?

(Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Septembre 2012)

Dr. Th. Bejan-Angoulvant

Les antivitamines K (AVK) sont efficaces dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et dans la prévention des récurrences, mais exposent à un risque accru d'hémorragies et sont contraignants pour le patient car nécessitant une surveillance régulière. La question de l'efficacité de l'aspirine en relai aux AVK pour prévenir une récurrence de TVP/EP est donc pertinente, sachant que ce risque est d'environ 15% dans les 2 ans après arrêt de l'anticoagulation.

Les auteurs ont réalisé un essai clinique randomisé, comparant l'aspirine à faible dose (100 mg) au placebo dans la prévention des récurrences chez des patients ayant fait un premier épisode de TVP/EP et ayant été correctement traités par AVK pendant 6 à 18 mois. Les patients ayant un antécédent de cancer, un facteur de risque de TVP/EP connu (déficit en protéine C ou S, mutation du facteur V Leiden, anticorps antiphospholipides, mutation du gène de la prothrombine, ...), une indication de traitement au long cours par un AVK ou par aspirine (telle qu'en prévention secondaire cardiovasculaire), ou un risque hémorragique élevé, n'étaient pas inclus.

Dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'AVK, 403 patients ont été randomisés entre

aspirine (N=205) et placebo (N=197). Le suivi médian des patients a été d'environ 2 ans. La récurrence d'un épisode de TVP/EP a été diminuée de 42% dans le groupe aspirine [RR 0.58 (0.36–0.93)], le bénéfice étant principalement apporté par une réduction de la récurrence de TVP de près de 50% avec une réduction non significative de 30% des récurrences d'EP. Les risques de décès ou d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives n'étaient pas différents entre les deux groupes [RR 1.04 (0.32–3.42) et 0.98 (0.24–3.96) respectivement].

Cette étude a cependant une limite majeure car le protocole a été profondément modifié 2 fois durant l'étude, modifiant le critère de jugement principal (qui devait inclure initialement les événements cardiovasculaires), entraînant une diminution du nombre de patients à inclure (1198 patients étaient initialement prévus)! Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des récurrences de TVP/EP, et sa place reste à définir dans le contexte actuel d'utilisation des nouveaux traitements anticoagulants oraux (études d'extension en cours ou déjà finies avec le dabigatran et le rivaroxaban)...

N Engl J Med 2012;366:1959-67

Effets indésirables spécifiques à la fluindione
(Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-septembre 2012)
Dr. AP Jonville-Béra

Malgré des données pharmacologiques et cliniques plus limitées qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol), la fluindione est l'antivitamine K le plus utilisé en France.

Son profil de tolérance est également moins favorable que celui des coumariniques, comme le soulignent plusieurs publications récentes. En effet, comme la phénindione, aujourd'hui retirée du marché en France, la fluindione peut être à l'origine de pathologies d'origine immunoallergique dont certaines peuvent être sévères. Il s'agit de fièvre, d'hyperéosinophilie, d'agranulocytose, de néphropathie tubulo-interstitielle, d'hépatite et d'éruption cutanée, dont certaines sont graves à type de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ou de DRESS (toxidermie avec atteinte systémique sévère).

Ainsi dans une étude présentée en 2012, dont l'objectif était d'évaluer le risque de DRESS syndrome avec divers médicaments, la fluindione était le 6ème médicament en termes de nombre de DRESS déclarés en pharmacovigilance en France

depuis les 3 dernières années. Dans une publication récente portant sur 36 cas de DRESS déclarés en France depuis 2000 avec la fluindione, le délai de survenue moyen était de 28 jours et une atteinte rénale et/ou hépatique était fréquemment associée à l'éruption cutanée fébrile. Enfin, une autre étude française publiée en 2012 rapporte une série de 24 cas de néphropathie tubulo-interstitielle dont certaines compliquées d'insuffisance rénale chronique.

Ces réactions immunoallergiques graves, certes rares, mais spécifiques à la fluindione, devraient conduire à limiter son utilisation en 2ème intention après les coumariniques, ce d'autant qu'il ne semble pas exister d'avantage démontré de la fluindione par rapport aux autres antivitamines K.

Eur J Clin Pharmacol 2012 68 :101-5
Nephrol Dial Transplant 2012 ;27 :1554-8
Fun Clin Pharmacol 2012; tome 26 (suppl 1):42
Vigitox 2012; mai n° 48:3-4

Préférer la warfarine à la fluindione chez le sujet âgé ?

Dr. AP Jonville Béra

C'est la question à laquelle a essayé de répondre cette petite étude dont l'objectif principal était de montrer que l'équilibre thérapeutique était meilleur sous warfarine que sous fluindione dans un établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes. En effet, malgré des données pharmacologiques et cliniques plus limitées qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol), la fluindione est l'antivitamine K le plus utilisé en France alors que son profil de tolérance est également moins favorable que celui des coumariniques. Les pourcentages de temps dans la zone thérapeutique ont été recueillis et comparés sur deux périodes de 6 mois au cours d'une même saison chez 19 patients traités par antivitamine K : 13 par fluindione, 2 par l'acénocoumarol et 4 par la warfarine. Leur moyenne d'âge était de 90 +/- 5 ans et la clairance rénale moyenne estimée par Cockcroft et Gault à 62 +/- 24 mL/min. La stabilité du traitement était meilleure sous warfarine, car en moyenne, l'INR était dans la fourchette thérapeutique 63 +/- 13% du temps sous fluindione contre 81 +/- 9% du temps sous warfarine (p =

0,002). Les épisodes de sous-dosage étaient moins fréquents sous warfarine, de même que les épisodes de risque hémorragique et la fréquence de surveillance des INR était considérablement diminuée sous warfarine (7 jours vs 14 jours). Dans cette étude, l'équilibre thérapeutique était amélioré sous warfarine ce qui s'explique par sa demi-vie plus longue. Si on prend en compte la moins bonne tolérance de la fluindione d'une part, et le meilleur niveau de preuve en termes d'efficacité avec la warfarine, les arguments pour son utilisation sont incontestables. Les auteurs concluent que le faible niveau de risque lié au passage d'une molécule à l'autre (sous couvert d'une surveillance adaptée les trois premiers mois) justifie à leur sens la préférence de la warfarine chez le sujet âgé, en attendant une étude à plus large échelle. Dans leur établissement, l'équilibre thérapeutique a été amélioré et la fréquence de surveillance de l'INR a été diminuée en faveur d'un plus grand confort des patients.

Presse Médicale 2014;43:221-223

Tramadol et antivitamine K : attention au risque d'augmentation de l'INR

(Actualités en Pharmacologie Clinique Janvier-Mars 2013)

Dr. AP Jonville Béra

La déclaration de plusieurs cas d'augmentation de l'INR chez des patients traités par antivitamines K (AVK) et tramadol avait conduit l'ANSM à mentionner cette interaction, mais ceci

n'avait pas été confirmé par des études pharmacocinétiques.

Cette équipe danoise a comparé la consommation de tramadol chez 178 patients traités par AVK hospitalisés pour un INR trop élevé,

compliqué ou non de manifestations hémorragiques, à 15 témoins par cas appariés sur le sexe et l'âge traités également par AVK mais non hospitalisés. La proportion de patients ayant consommé du tramadol était plus élevée chez les patients hospitalisés pour un INR trop élevé (17 %) que chez les témoins (4 %), soit un risque d'INR élevé multiplié par 4,6 (IC 95%, 3 à 7). Ce risque est identique que l'AVK soit de la warfarine ou du phenprocoumon. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques du tramadol ne permettent pas d'expliquer, à ce jour, cette interaction et plusieurs biais, comme l'existence

d'une pathologie aiguë ayant motivé la prise de tramadol ou la prise associée de paracétamol (dont on sait qu'à forte dose il peut augmenter l'INR) doivent être pris en compte. Il n'en demeure pas moins que la prescription de tramadol chez un patient traité par AVK nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR afin de diminuer éventuellement la posologie de l'AVK pendant le traitement par tramadol.

Eur J Clin Pharmacol 2013;69:641-46

SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables non hémorragiques des AVK : une prédominance de réactions d'hypersensibilité graves avec la fluindione

Dr. F. Beau-Salinas

Par rapport aux dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine), la fluindione (dérivé indanedione), qui n'est commercialisée qu'en France et au Luxembourg, a un profil d'effets indésirables (EI) non hémorragiques particulier, caractérisé par des réactions d'hypersensibilité graves. Or elle représente environ 80 % des prescriptions d'AVK en France.

Afin de mieux caractériser ces réactions d'hypersensibilité et d'en estimer l'incidence, le CRPV de Lyon a analysé tous les cas graves d'atteintes rénales (non fonctionnelles), cutanées, hépatiques et hématologiques notifiés avec les AVK entre octobre 2010 et décembre 2013. L'incidence a été estimée en rapportant les cas notifiés au nombre de patients ayant eu un 1^{er} remboursement pendant la période considérée (données EGB).

L'étude porte sur 243 cas d'EI non hémorragiques : 213 notifiés avec la fluindione, 24 avec la warfarine et 6 avec l'acénocoumarol, chez des patients d'âge moyen 72,7 +/- 14,3 ans, le plus souvent traités pour AC/FA (45 %), embolie pulmonaire ou thrombose (32 %).

Les EI les plus fréquents sont cutanés (89 cas soit 36,6 %). Il s'agit surtout de DRESS (42 dont 36 avec la fluindione), de vascularites (27 dont 17 avec la fluindione et 9 avec la coumadine) et de PEAG (7 dont 6 avec la fluindione).

Les insuffisances rénales (80 cas soit 33%) sont, elles aussi, presque exclusivement rapportées avec la fluindione (77 cas). Elles sont isolées ou associées à des signes d'hypersensibilité, souvent sévères (DFG médian de 11,5 ml/mn) et pour 35 cas la biopsie a confirmé la présence d'une néphropathie tubulo-interstitielle immunoallergique. Plus de la moitié des patients ont eu une corticothérapie et/ou une épuration extrarénale et l'évolution a été partiellement ou totalement favorable dans 45 % des cas, mais 2 patients sont décédés.

Les neutropénies (30 cas) sont essentiellement rapportées avec la fluindione (28 cas) et sont sévères (PNN < 0,1 G/l) dans plus de la moitié des cas. Un relai ultérieur par coumarinique a été bien toléré dans 14 cas.

Les atteintes hépatiques (43 cas) sont le plus souvent cholestatiques ou mixtes avec la fluindione (37 cas), cytolytiques avec la warfarine (5 cas). Un cas est rapporté avec l'acénocoumarol.

Dans l'analyse groupée des atteintes rénales (isolées ou associées à une atteinte cutanée) secondaires à la fluindione la perte moyenne de clairance était de 22 ml/mn à 6 semaines, une insuffisance rénale sévère (grade \geq 4) persistait chez 35 % (11/31) des patients et seuls 29 % (9/31) ont totalement récupéré. Ainsi, le taux de notification des néphropathies (seules ou associées à un autre EI) peut être estimé pour la fluindione à 1,34/10000 patients alors qu'elle n'est que de 0,33/10000 patients pour la warfarine. Si le taux observé dans le grand Ouest (où une étude les a recensées) est extrapolé aux données françaises, l'incidence des néphropathies serait d'environ 1,07 cas/10 000 patients avec la warfarine et de 2,8 cas/10 000 avec la fluindione, soit un risque plus que doublé (OR à 2,65 [1,5-4,64]).

Les effets indésirables de type immuno-allergiques (rénaux, cutanés, hématologiques et hépatiques) sont donc presque exclusivement observés avec la fluindione, en particulier au cours des 3 premiers mois de traitement. Il est intéressant de noter que leur gravité est favorisée par un retard au diagnostic puisque, quelle que soit la pathologie (DRESS, insuffisance rénale, neutropénie...), la fluindione est très souvent poursuivie plusieurs jours (7 à 10 jours en moyenne !) après la survenue de l'EI, son rôle n'ayant pas été mis en cause.

Lors de la présentation de ce rapport, le comité technique de pharmacovigilance s'est prononcé favorablement à la proposition d'informer les professionnels de santé sur le risque d'effet indésirable immuno-allergique très spécifique à la fluindione, sur la nécessité d'arrêter rapidement la fluindione en cas d'effet indésirable cutané ou rénal et d'inciter les prescripteurs à privilégier la warfarine en 1^{ère} intention lorsqu'un AVK est nécessaire.

Compte-rendu du Comité Technique de Pharmacovigilance du 20 mai 2014, rubrique Publications, ordres du jour/comptes rendus des commissions, ansm.sante.fr

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ DE L'ANSM

Dr. F. Beau-Salinas, Dr. C. Lengellé

Mai 2012 Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) : accidents hémorragiques graves

Les nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) ont l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie programmée de hanche ou de genou, et en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Ils sont une alternative aux AVK dont ils partagent les risques hémorragiques en cas de surdosage et de thrombose en cas de sous-dosage, mais le contrôle du niveau d'anti coagulation qu'ils induisent ne peut se faire en routine. En raison d'accidents hémorragiques graves, chez des patients traités par ces médicaments, l'ANSM rappelle que : - les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique (âge > 75 ans, insuffisance rénale, faible poids, comorbidités associées à un risque hémorragique, interactions médicamenteuses) sont fréquents chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire ; - l'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser ces nouveaux anticoagulants oraux, ce d'autant qu'on ne dispose pas, contrairement aux AVK, de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie non programmée. En pratique, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé par un AVK et toute prescription de dabigatran ou de rivaroxaban nécessite une prise en compte du risque hémorragique, une surveillance des hémorragies et de la fonction rénale.

Septembre 2012 Dabigatran (Pradaxa®) et dronédarone (Multaq®) : association contre-indiquée

Des données récentes font état d'une interaction entre la dronédarone et le dabigatran, l'association de ces 2 médicaments entraînant un doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran. L'ANSM informe que l'Agence Européenne des Médicaments contre-indique désormais l'association de dronédarone et de dabigatran en raison d'un risque hémorragique accru.

Janvier 2013 Dabigatran (Pradaxa®) : contre-indication chez les porteurs de prothèse valvulaire

Un nombre plus important d'événements thromboemboliques et hémorragiques ayant été mis en évidence avec le dabigatran, par rapport à la warfarine, dans un essai récent chez des patients ayant eu une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique, l'ANSM et les laboratoires Boehringer Ingelheim informent donc que Pradaxa® **est désormais contre-indiqué** chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

Octobre 2013 Dabigatran, rivaroxaban et apixaban : risque hémorragique

L'ANSM rappelle le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants (NACO), dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®) (*Point d'information et lettre aux professionnels de santé - ANSM - septembre 2013*). Par ailleurs, la HAS a édité en juillet 2013 une fiche traitant de leur place dans une de leurs indications, la FA non valvulaire, qui reprend la surveillance, la conduite à tenir en cas de saignement ou d'intervention chirurgicale et les modalités de passage d'un AVK à un NACO et inversement (*Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K - Fiche Bon usage – HAS juillet 2013*).

Les cas d'hémorragie rapportés en pharmacovigilance nous conduisent également à rappeler : 1/ que ce risque hémorragique : - est favorisé en cas de : âge > 75 ans, diminution de la fonction rénale, poids <50 kg, oesophagite, gastrite ou reflux GE (ces 3 NACO diminuent, par rapport à la warfarine, le risque d'hémorragie cérébrale mais majorent le risque d'hémorragie digestive) ; - est accru en cas de non respect des indications, contre-indications, posologie et interactions spécifiques à chacun de ces médicaments ; - est difficile à gérer en l'absence d'antidote et de surveillance biologique ; 2/ qu'à la différence des 2 autres produits, le dabigatran (Pradaxa®) : - est contre indiqué si la clairance mesurée par Cockcroft est < 30 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*); - est déconseillé si la clairance mesurée par Cockcroft est < 50 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*); - nécessite un suivi attentif de la fonction rénale ; - a un risque hémorragique accru en association à l'amiodarone, au vérapamil ou à la quinidine.

Guide Bon usage des Anticoagulants Oraux Directs du CHRU de Tours

Cf Page suivante, à détacher et plier en 3 pour former un triptyque

Guide élaboré par les services de Pharmacie (S Bauer), d'Hématologie (Y Gruel) et de Pharmacologie clinique (AP Jonville-Bera et Th. Bejan-Angoulvant) validé par le Comité du médicament du CHRU de Tours

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Coordinateurs du numéro : T. Bejan-Angoulvant et AP. Jonville-Bera (CHRU Tours)

Rédacteurs : T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra, F. Beau-Salinas, C. Lengellé

Relecteurs : F. Beau-Salinas, H. Boivin, D. Darnis C. Lengellé, MS. Marchand, C. Simon, L. Vrignaud, (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : avril 2015

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.

Bilan pré-thérapeutique			
<ul style="list-style-type: none"> Evaluation de la fonction rénale Comme pour tous les anticoagulants avec la formule de Cockcroft : homme = $((1,25 \times \text{poids Kg}) / (140 - \text{âge})) / \text{créatinine } \mu\text{Mole/L}$ femme = $((1,04 \times \text{poids Kg}) / (140 - \text{âge})) / \text{créatinine } \mu\text{Mole/L}$ Evaluation de la fonction hépatique ASA/ALAT + Score de Child Pugh 			
Calcul du score de Child Pugh	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	absente	grade I et II	grade III et IV
Ascite	absente	minime	modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Taux de prothrombine (%)	>50	40-50	<40

• **NFS, TP, TCA**

Contre-indications absolues/relatives selon les fonctions rénale et hépatique (HAS)

Fonction rénale	dabigatran (Pradaxa®)	rivaroxaban (Xarelto®)	apixaban (Eliquis®)
1. NFS/AINS/Coarcté >50 2. NFS/AINS <30 < Coarcté <50			
Cockcroft < 15 ml/min	CI ABSOLUE	Non recommandé Risque hémorragique ↑	Non recommandé Risque hémorragique ↑
Cockcroft 15-30 ml/min	CI ABSOLUE	Utiliser avec précaution Risque hémorragique ↑	Utiliser avec précaution Risque hémorragique ↑
Cockcroft 30-50 ml/min	Risque hémor ↑	Prévention MTEV ACFA MTEV curatif Risque hémor ↑	OK
Cockcroft > 50 ml/min	OK	OK	OK
Fonction hépatique	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Cirrhose Child C	CI ABSOLUE	CI ABSOLUE	si coagulopathie associée
Cirrhose Child A ou B ou cytolysée modérée	OK	CI ABSOLUE	Utiliser avec précaution Risque hémorragique ↑
ASA/ALAT > 2x N ou bilirubine totale > 1,5 x N	Non recommandé Risque hémor ↑	OK	Utiliser avec précaution Risque hémorragique ↑

Principales interactions des AOD

	dabigatran (Pradaxa®)	rivaroxaban (Xarelto®)	apixaban (Eliquis®)
Métabolisme hépatique	UGT - prodrogue	CYP 3A4, 212	CYP 3A4
Substrat transporteur	P-gp ++	P-gp	P-gp
Associations contre-indiquées → surdosage AOD	kétoconazole, itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronedarone		
Associations contre-indiquées → risque hémorragique ↑↑	Héparines non fractionnées (sauf aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central), Héparines de bas poids moléculaire, Anti-vitamines K		
Surveillance → risque hémorragique ↑	Antiagrégants plaquettaires : aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ANS Pradaxa® et fibrinolyse intraveineuse : réduction posologie (10 mg x 2j)		
Inhibiteurs P-gp, CYP 3A4 → surdosage AOD	amiodarone, vérapamil, quinidine, claritromycine	antimycosiques azolés, inhibiteurs VIH, claritromycine, erythromycine	antimycosiques azolés, inhibiteurs VIH, prokinéses VIH, diltiazem
Inducteurs P-gp → inefficacité AOP	rifampicine, millepertuis, phénytoïne, carbamazépine, ritonavir	rifampicine, millepertuis, phénytoïne, carbamazépine, ritonavir	rifampicine, millepertuis, phénytoïne, carbamazépine, ritonavir

Impact des AOD sur les analyses de coagulation à évaluer en fonction de l'heure de prise (pic et résiduelle)

	Sur le TQ (ou TP)	Sur le TCA	Sur les autres tests
dabigatran (Pradaxa®)	Allongement modéré du TQ (diminution du TP) INR non interprétable	Allongement significatif (augmentation rapport INR/PT)	Temps de thrombine (TT) très allongé à de faibles concentrations de dabigatran Sous estimation de l'activité des facteurs de coagulation à partir d'une concentration de dabigatran >50 ng/ml du taux fibrinogène Sous estimation possible du taux fibrinogène Suresimation des taux de PC/PS (méthodes chromométrique) Recherche d'anticoagulant lupique: risque de faux positifs (tests TCA dépendants)
rivaroxaban (Xarelto®)	Allongement significatif du TQ (↓du TP) INR non interprétable	Allongement modéré (↑ rapport INR/PT)	Sous estimation de l'activité des facteurs de coagulation à partir d'une concentration de rivaroxaban >200 ng/ml Suresimation des taux de PC/PS (méthodes chromométriques) Recherche d'anticoagulant lupique: risque de faux positifs (tests DRVV)
apixaban (Eliquis®)	Peu ou pas d'allongement	Peu ou pas d'allongement	Pas de données

Les relais

- Héparines → AOD : « pas de chevauchement »**
- HNF : débiter AOD après l'arrêt de l'HNF IV
- HBPM ou calciparine SC : débiter l'AOD à la place de l'injection prévue
- AOD → Héparines : « pas de chevauchement »**
- Débiter HNF IV ou HBPM/calciparine SC à la place de la prise prévue de l'AOD
- AVK → AOD : « pas de chevauchement »**
- Arrêt AVK et INR le lendemain, puis dosage quotidien de l'INR pour ne débiter l'AOD que quand INR < 2
- AOD → AVK : « chevauchement »**
- Associer AOD et AVK, en débutant l'AVK le soir à sa posologie standard
- Doser quotidiennement l'INR à partir du lendemain matin, juste avant la dose prévue de l'AOD.
- Adapter la posologie de l'AVK à la valeur de l'INR après 48h.
- Arrêter l'AOD dès que INR ≥ 2

Conduite à tenir en cas de saignement

Saignement mineur	Saignement actif sévère avec ou sans risque vital à court terme
<ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement, s'enquérir de l'indication, de la posologie quotidienne et de l'heure de la dernière prise Evaluer l'importance du saignement et sa tolérance clinique et biologique (NFS, TP, TCA). Rechercher une insuffisance rénale ou hépatique ou une interaction médicamenteuse Contacteur le laboratoire d'hémostase pour discuter des prélèvements à effectuer et en interpréter les résultats (mesure de concentration si disponible) 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement non spécifique : - Transfusion massive (CG, PFC, Plaquettes selon le bilan et la tolérance), acide tranexamique (1g IV) - Geste hémostatique si besoin Traitement spécifique - Neutraliser avec du PPSB 25 à 50U/kg = 1 à 2mL/kg, Ou à défaut du PPSB activé (FEIBA) 30 à 50 U/kg = 1,2 à 2 mL/kg - Discuter une dialyse si dabigatran

⇒ Déclaration des effets indésirables graves à réaliser auprès du Centre Régionale de Pharmacovigilance de Tours

Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente

Arrêter le traitement, s'enquérir de la posologie quotidienne et de l'heure de la dernière prise
Contacter le laboratoire d'hémostase pour discuter des prélèvements à effectuer et en interpréter les résultats (TP, TCA et mesure de concentration si disponible)

Mesure de concentration disponible (en ng/ml)

[AOD] < 30	Opérer
30 < [AOD] < 200	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12h si possible puis nouveau dosage Si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser par PPSB 25 à 50U/kg = 1 à 2mL/kg ou à défaut PPSB activé (FEIBA) 30 à 50 U/kg soit 1,2 à 2 mL/kg si saignement anormal
200 < [AOD] < 400	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12h-24h si possible puis nouveau dosage Si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser en cas de saignement anormal par PPSB 25-50U/kg = 1 à 2mL/kg ou à défaut PPSB activé (FEIBA) 30 à 50 U/kg soit 1,2 à 2 mL/kg Discuter dialyse si dabigatran et CI < 50mL/min
[AOD] > 400	<ul style="list-style-type: none"> Surdosage avec risque hémorragique majeur Dialyse si dabigatran

Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente

Mesure de concentration non disponible → TCA/TQ (solution dégradée)

TCA ≤ 1,20 et ratio TQ ≤ 1,2 (TP ≥ 70%)	Opérer
1,2 ≤ TCA ≤ 1,5 ou ratio TQ > 1,2 (TP < 70 %)	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12h si possible puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser par PPSB 25-50U/kg = 1-2mL/kg ou à défaut PPSB activé (FEIBA*) 30-50 UJ/kg soit 1,2 à 2 mL/kg si saignement anormal
TCA > 1,5	<ul style="list-style-type: none"> Attendre jusqu'à 12h-24h si possible puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser en cas de saignement anormal par PPSB 25-50UJ/kg soit 1-2mL/kg ou à défaut PPSB activé (FEIBA*) 30-50 UJ/kg soit 1,2 à 2 mL/kg • discuter dialyse si dabigatran et CI < 50 mL/min

Attention: les données ci-dessus ne sont valables que pour le dabigatran et le rivaroxaban

Conduite à tenir en cas d'acte invasif programmé

- Actes à faible risque hémorragique (hémorragie de faible abondance et/ou de localisation non critique et/ou facilement contrôlable mécaniquement sans ré intervention)
 - Dernière prise AOD 24h avant le geste
 - Reprise 24h après
- Actes à risque hémorragique modéré ou élevé (possibilité d'un saignement significatif nécessitant une ré intervention et/ou localisation inacceptable)
 - J-5 au soir : dernière prise AOD
 - J-4 : arrêt AOD
 - J-3 à 20H: première injection SC d'HBPM 100UJ/Kg ou calciparine si ETEV < 3 mois ou récidivants ou ACFA à haut risque embolique
 - J-2 : HBPM SC 100UJ/Kg x2 (8H et 20H)
 - H-24: dernière injection d'HBPM 100UJ/Kg ou H-12 dernière injection de calciparine
 - J0 après l'intervention,
 - Prévention de la MTEV en fonction du risque de thrombose veineuse
 - et Reprise HBPM ou HNF (à dose curative) dans les 48H en fonction du risque hémorragique
 - Reprise de l'AOD 12H après la dernière injection d'HBPM/calciparine

Sécuriser la prescription des AOD

- Respect strict des indications
- Prise en compte des facteurs de risque de saignement
 - âge > 65 ans,
 - terrain : fonction rénale ++, antécédents digestifs, interactions médicamenteuses
- Information des patients +++ et suivi ++
 - car l'absence de contrôle biologique n'exonère pas d'un suivi régulier !
- Suivi particulier des patients sous dabigatran (Pradaxa®) +++
 - si > 75 ans ou altération fonction rénale ou poids < 50 kg ou interaction ou risque hémorragique
 - évaluer régulièrement la fonction rénale, au moins 1 fois par /an
 - + systématiquement si déshydratation, hypovolémie, prise d'AINS...
 - + plus souvent si patient fragilisé (grand âge, comorbidités)

Conseils pratiques pour le patient

- Mode de prise
 - Xarelto® : à prendre au cours des repas
 - Pradaxa® : ne pas ouvrir les gélules
- Carnet d'observance avec :
 - les coordonnées du prescripteur et un numéro d'urgence pour une éventuelle hospitalisation en cas de saignement
 - les résultats des bilans biologiques réguliers : NFS, fonctions rénale et hépatique
 - la conduite à tenir en cas d'erreur de prise
 - chaque nouveau traitement
 - les relais AVK ou héparines
 - les actes invasifs suivis ou non d'évènements hémorragiques
- Oubli d'une prise: ne jamais doubler une dose !
 - si traitement en 2 prises, prendre l'AOD dans les 6h si possible ou prendre la dose suivante à l'heure habituelle
 - si traitement en 1 prise, prendre l'AOD dans les 12h si possible ou prendre la dose suivante à l'heure habituelle
- Prise excessive
 - si traitement en 2 prises, ne pas prendre la dose suivante
 - si traitement en 1 prise, prendre la dose suivante à l'heure habituelle

Guide pratique de bon usage des anticoagulants oraux directs (AOD)

AOD disponibles, indications et posologies

Action	Dabigatran (Pradaxa)		Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
	anti-IIa	anti-Xa	anti-Xa	anti-Xa
Cockroft (mL/min)	≥ 50	> 30 et < 50	≥ 50	≥ 15 et ≤ 50
Prévention AVC et accident embolique sur ACFA non valvulaire	300 mg/J 1 gélule de 150 mg matin et soir	220 mg/J 1 gélule de 110 mg matin et soir	20 mg/J 1cp de 20 mg une fois/J au cours d'un repas	10 mg/J 1 comprimé de 5 mg matin et soir
Prévention MTEV post PTH/PTG	220 mg/J 2 gélules de 110 mg une fois/J	150 mg/J 2 gélules de 75 mg une fois/J	10 mg/J 1 cp de 10mg une fois/J au cours d'un repas	5 mg/J 1 cp de 2,5 mg matin et soir
Traitement MTEV	Non autorisé	Non autorisé	30 mg/J 1 cp de 15mg matin et soir pendant 21J puis 20 mg/J 1 cp de 20 mg une fois/J au cours des repas	20 mg/J 1 cp de 10mg matin et soir pendant 7J puis 10 mg/J 1 cp de 5 mg matin et soir