

Accueil > S'informer > Actualité > Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information

Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information

20/09/2013



Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables dans le traitement des phlébites et embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans certaines pathologies.

Depuis 5 ans, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont apparus sur le marché. Ils peuvent, comme les autres anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. Ces nouveaux anticoagulants font, comme tous les nouveaux médicaments, l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi en France et en Europe. Les données de sécurité d'emploi des nouveaux anticoagulants (NACO) ne mettent pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des anticoagulants de la génération précédente (Antivitamines K).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle que la mise en place d'un traitement anticoagulant doit se conformer aux indications, doses et précautions d'emploi spécifiques à chaque médicament. Les patients ne doivent pas arrêter leur traitement sans avis médical.

Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) sont de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dont le mode d'action diffère de celui des antivitamines K (AVK). Ils sont autorisés pour prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans l'indication fibrillation auriculaire. Contrairement aux AVK, ces nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves.

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 peuvent favoriser le non respect des recommandations thérapeutiques. 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. De ce fait, l'ANSM a communiqué à de nombreuses reprises sur le risque lié aux NACOs et a mis en place une surveillance renforcée de ces produits (voir infra). Cette surveillance ne remet pas en cause pour l'instant le rapport bénéfice/risque de ces produits.

L'ANSM recommande de ne pas arrêter son traitement anticoagulant sans avis médical

Il est indispensable lorsqu'un traitement anticoagulant a été prescrit de ne pas l'arrêter sans avis médical, compte tenu du risque de complications thrombotiques graves pouvant survenir, parfois à court terme. Il est également indispensable de prendre régulièrement son traitement et au patient d'informer systématiquement tout professionnel de santé qu'il reçoit un traitement anticoagulant.

L'ANSM rappelle que la mise en route de tout traitement anticoagulant doit respecter les indications, les doses et les précautions d'emploi qui sont spécifiques à chaque spécialité.

Suivi de la sécurité d'emploi des NACO en France et en Europe

Ces NACO font l'objet d'une surveillance étroite et régulière au niveau national par l'ANSM et au niveau européen par les autorités de santé européennes.

- En France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place depuis la mise sur le marché de ces spécialités. Un point d'étape sera effectué en Comité Technique de Pharmacovigilance en novembre 2013 concernant Pradaxa et Xarelto à la suite des bilans déjà effectués en juillet 2010 et février 2013. A l'issue de ce bilan de pharmacovigilance, l'ANSM sera amenée à communiquer sur les conclusions de ce suivi et actualisera en conséquence le rapport thématique sur les anticoagulants de juillet 2012.

- Des études pharmaco-épidémiologiques relatives aux NACO ont également été mises en place en France. Basées sur différentes sources de données, elles ont pour objet d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ces spécialités, notamment les risques hémorragiques. Le suivi des volumes de ventes des NACO est également effectué en parallèle. Les premiers résultats d'études sont ainsi attendus pour la fin d'année 2013.
- Au niveau européen, un suivi régulier du profil de sécurité des NACO est également mis en place. Il repose sur l'évaluation des données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Par ailleurs, ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) comprenant le suivi des risques identifiés et potentiels de ces spécialités, ainsi que des études observationnelles permettant de collecter les données de sécurité liées à l'utilisation de ces médicaments dans la « vraie vie ».

L'ensemble des données disponibles, qui font l'objet d'une réactualisation régulière, ne met pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des antivitamines K. Il convient de rappeler que les hémorragies sont la complication la plus fréquente, inhérente au mode d'action, de toute molécule anticoagulante.

Informations publiées sur les NACO depuis leur mise à disposition en France

L'ANSM a communiqué régulièrement sur les risques d'utilisation de ces médicaments en publiant :

en avril 2012 un point d'information sur l'utilisation des NACO dans la fibrillation auriculaire,

en juillet 2012 un rapport thématique sur l'état des lieux et la surveillance des anticoagulants en France et en particulier sur les NACO,

en juillet 2013 un point d'information rappelant la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans le respect de leurs posologies, de leurs indications thérapeutiques et contre-indications, de leurs mises en garde et précautions d'emploi ainsi que de leurs interactions médicamenteuses, à l'occasion de la publication d'une fiche de bon usage des NACO dans la fibrillation auriculaire non valvulaire par la Haute Autorité de Santé (HAS),

en septembre 2013 une lettre de mise en garde sur les risques hémorragiques liés à l'utilisation des NACO et de rappel de bon usage destinée aux médecins prescripteurs avec la participation des laboratoires pharmaceutiques et en lien avec les recommandations issues de l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'ANSM sera amenée à faire part, dans les prochains mois, des résultats de ces données de suivi françaises et européennes.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Lire aussi

- [Lettre aux professionnels de santé relative aux nouveaux anticoagulants oraux \(12/09/13\)](#)
- [Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban \(Eliquis®\), dabigatran \(Pradaxa®\) et rivaroxaban \(Xarelto®\) - Fiche de bon usage des médicaments . HAS, 31 juillet 2013](#)
- [Point d'information sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir \(Afssaps, 26 avril 2012\)](#)
- [Communiqué de presse sur les nouveaux anticoagulants \(Afssaps, 27 avril 2012\)](#)
- [Les anticoagulants en France en 2012 - Etat des lieux et surveillance - Rapport thématique \(ANSM, Juillet 2012\)](#)



Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :

Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques – Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.

Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiothoraciques, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran éxétilate) et Xarelto® (rivaroxaban) sont des anticoagulants oraux qui ont été autorisés au cours des dernières années dans des indications pour lesquelles les antagonistes de la vitamine K (warfarine, phenprocoumone et acénocoumarol) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisés depuis des décennies. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de ces nouveaux médicaments ne nécessite pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K/ HBPM, mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Par ailleurs, les signalements rapportés après la mise sur le marché de ces spécialités indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques telle que recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les informations contenues dans le présent courrier ont été revues et approuvées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Recommandations

Au vu des considérations ci-dessus, les prescripteurs doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un nouvel anticoagulant oral à un autre, les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine ou autre), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) pour connaître les autres contre-indications spécifiques à chaque médicament.

Il est important de prêter attention à la posologie recommandée ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi afin de limiter le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant des lésions, des maladies, subissant des interventions et/ou recevant des traitements (tels que AINS et antiplaquettaires) qui augmentent le risque de saignement majeur. De plus, une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements est recommandée durant toute la durée du traitement, particulièrement chez les patients à risque accru de saignement.

Une attention particulière doit également être portée à la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison pour laquelle le traitement ne devrait pas être considéré ou un critère de diminution de dose. Veuillez vous référer à chaque RCP puisque les recommandations diffèrent entre les trois spécialités (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique disponible pour Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®. Le RCP de chaque produit contient des recommandations de prise en charge à suivre en cas de complications hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer tout événement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d' Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de ces médicaments, un service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition, au numéro suivant :

Pour Eliquis® - Bristol-Myers Squibb et Pfizer : Information Médicale Bristol-Myers Squibb - n° AZUR : 0810.410.500 (prix d'une communication locale) ou 01.58.83.84.96.

Pour Pradaxa® - Boehringer Ingelheim : 03. 26. 50. 45. 33 ou par mail : infomedsege.rei@boehringer-ingelheim.com

Pour Xarelto® - Bayer Santé : 0800 87 54 54

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Bristol-Myers Squibb / Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé

Spécialités :

Bristol-Myers Squibb / Pfizer

- Eliquis® 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Eliquis® 5 mg, comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)

Boehringer Ingelheim

- Pradaxa 75 mg, gélules
- Pradaxa 110 mg, gélules
- Pradaxa 150 mg, gélules

Bayer Santé

- Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)
- Xarelto 10 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Fibrillation auriculaire non valvulaire

Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®)

Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire.
- Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*), par prélèvements sanguins.

Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- Trois anticoagulants oraux non antivitamine K sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont en commun l'absence de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* :
 - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
 - insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ II de la NYHA ;
 - âge ≥ 75 ans ;
 - âge ≥ 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle ;
 - ▶ soit un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1.
- Ces médicaments ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.
- La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK. En effet :
 - On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
 - Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.
 - Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les AVK : la référence – Les non AVK : l'alternative

- Les AVK sont la référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire.
- Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.
- Dans la plupart des cas, les AVK restent les anticoagulants oraux de référence. Les anticoagulants oraux non AVK représentent une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.

Le choix sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc.
- La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :
 - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
 - ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

* Les formes à 10 mg de Xarelto® et à 75 mg de Pradaxa® n'ont pas cette indication. À la date de publication de cette fiche, Eliquis® n'est pas remboursé dans cette indication.

Les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Aspects pratiques

1. Quelle est la posologie des différents anticoagulants non AVK pour la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- L'**apixaban** est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.
Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- Le **dabigatran** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (ulcère digestif, œsophagite, insuffisance rénale modérée). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn).
Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- Le **rivaroxaban** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 mL/mn.

Il doit être pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité.

Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

⚠ Attention – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais les posologies sont différentes.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?

■ Insuffisance rénale chronique

C'est en elle-même un **facteur de risque de saignement**. De plus, les anticoagulants non AVK sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.

Le **dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/mn.

Le **rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/mn.

L'**apixaban** n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr < 30 mL/mn.

■ Âge > 75 ans – Poids < 60 kg

Ce sont d'autres **facteurs de risque de saignement** dont il faut tenir compte. Les anticoagulants oraux non AVK sont à éviter dans ces situations par manque de données cliniques chez ces patients et impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?

■ Observance du traitement

Le patient devra être informé de l'importance vitale de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation.

Cet impératif sera rappelé sur une carte mentionnant le traitement anticoagulant. Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte pourra être complétée d'une fiche de suivi remise au patient. Cette fiche devrait mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

Un horaire de prise régulier sera conseillé.

■ Surveillance biologique

- Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent : évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique ; doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, évaluer la fonction rénale.

4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK ?

- En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.

La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.

- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

- Une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des anticoagulants non AVK.

6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK ?

- Il n'existe actuellement pas d'antidote spécifique. Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte).
- En l'absence d'antidote, il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.
 - Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
 - Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
- Des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...
- Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement) ?

- Il n'y a aucune raison de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.
- Lorsque le remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK est décidé :
 - INR < 2 (< 3 pour le rivaroxaban) : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;
 - INR ≥ 2 et < 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;
 - INR ≥ 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.
- En cas de remplacement d'un anticoagulant oral non AVK par un AVK :
 - la prise de l'anticoagulant oral non AVK devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;
 - l'anticoagulant oral non AVK pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise d'anticoagulant non AVK.

8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?

- L'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **hausse du taux plasmatique** de l'anticoagulant, accroissant le risque d'accident hémorragique.
- Par ailleurs, l'association d'un anticoagulant oral non AVK à un autre anticoagulant ou à un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire accroît le risque de saignement.
- Enfin, l'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (*voir pour chaque médicament le Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **diminution du taux plasmatique** de l'anticoagulant, responsable d'un risque thrombo-embolique.

9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?

- **Intervention planifiée**
 - En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
 - Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr entre 30 et 50 mL/mn.
 - Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.
- **Intervention non planifiée**

L'anticoagulant non AVK doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.