

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LES ANTITHROMBOTIQUES A L'OFFICINE

ELABORATION DE FICHES PRATIQUES OFFICINALES POUR SEPT
MEDICAMENTS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

.....
Présentée et soutenue publiquement le 01 juillet 2011

par

Jérémie-François GERARD

Né le 09 avril 1986 à Paris (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président
Mademoiselle Christelle POUGET, Maître de conférences.....Juge
Madame Liliane REMENIERAS, Praticien hospitalier.....Juge
Monsieur Yves TARNAUD, Docteur en Pharmacie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

LES ANTITHROMBOTIQUES A L'OFFICINE

ELABORATION DE FICHES PRATIQUES OFFICINALES POUR SEPT
MEDICAMENTS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

.....
Présentée et soutenue publiquement le 01 juillet 2011

par

Jérémie-François GERARD

Né le 09 avril 1986 à Paris (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités..... Président
Mademoiselle Christelle POUGET, Maître de conférences.....Juge
Madame Liliane REMENIERAS, Praticien hospitalier.....Juge
Monsieur Yves TARNAUD, Docteur en Pharmacie.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES, PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES, PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et pour m'avoir enseigné tant de choses au cours de mes études.

A Mademoiselle Christelle POUGET,

D'accepter de siéger dans mon jury et de juger mon travail.

A Madame Liliane REMENIERAS,

Pour sa disponibilité, les documents prêtés et ses précieux conseils.

A Monsieur Yves TARNAUD,

Pour sa disponibilité et pour m'avoir fait profiter de son expérience au cours de toutes ces années.

A mon père,

Qui a toujours trouvé les mots pour me reconforter et me permettre d'aller de l'avant malgré les épreuves de la vie,

Qui a toujours soutenu mes choix,

Pour avoir cru en moi et m'avoir permis de faire ces études.

A mes grands-parents,

Pour l'affection que vous me portez et pour tous les bons moments passés ensemble.

A Mariguite, Michel et Mathieu,

Qui sont toujours disponibles quand j'ai besoin d'eux et pour les vacances à Mimizan.

A Philippe et Rika,

Pour leur affection et leurs conseils.

A Sophie,

Pour me soutenir dans les situations difficiles,

Pour ses encouragements, son aide et ses conseils qui sont toujours les bons,

Pour m'aimer comme je suis.

A Bernard et Annick,

Pour m'avoir tout de suite accepté et pour leur gentillesse.

A Denis,

Pour son amitié et son soutien en toutes circonstances.

A tous mes amis,

Pour tous les bons moments passés et à venir.

A ceux que j'oublie forcément...

Cette thèse est dédiée à ma mère.

TABLE DES ABREVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
ADP	Adénosine diphosphate
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Adénosine monophosphate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
Ca ²⁺	Ion calcium
COX	Cyclooxygénase
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
FI	Fibrinogène
FII	Prothrombine
FV	Proaccéléline
FVII	Proconvertine
FVIII	Facteur anti-hémophilique A
FIX	Facteur anti-hémophilique B
FX	Facteur Stuart
FXI	Facteur Rosenthal
FXII	Facteur Hageman
FXIII	Facteur stabilisateur de la fibrine
FP4	Antigène FP4
FT	Facteur tissulaire
GPIb	Glycoprotéine Ib
GPIIb/IIIa	Complexe glycoprotéine IIb/glycoprotéine IIIa
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
IM	Infarctus du myocarde
INR	International Normalized Ratio
KHPM	kininogène

MTX	Méthotrexate
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur vasculaire du plasminogène
PGE	Prostaglandine E
PGI ₂	Prostaglandine I ₂
PK	Prékallikréine
PL	Phospholipide
SCA	Syndromes coronaires aigus
SCA ST-	Syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST
SCA ST+	Syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST
scu-PA	Pro-urokinase monocaténaire
TCA	Temps de céphaline activé
tcu-PA	Urokinase bicaténaire
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
t-PA	Activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TVP	Thrombose veineuse profonde
TXA ₂	Thromboxane A ₂
Voie IM	Voie intra-musculaire
Voie IV	Voie intra-veineuse
Voie SC	Voie sous-cutanée
vWF	von Willebrand factor
α ₂ AP	α ₂ -antiplasmine
α ₂ M	α ₂ -macroglobuline

PLAN

Introduction	2
1 Rappels sur la physiologie de l'hémostase.....	3
1.1 L'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire	3
1.2 La coagulation	5
1.3 La fibrinolyse	13
2 Les maladies liées à l'hémostase.....	15
2.1 La fibrillation auriculaire	15
2.2 L'angor chronique stable.....	16
2.3 Les Syndromes Coronaires Aigus (SCA).....	17
2.4 La Thrombose Veineuse Profonde (TVP).....	20
2.5 L'artériopathie chronique des membres inférieurs.....	22
3 Les médicaments de l'hémostase	24
3.1 Les antiagrégants plaquettaires	24
3.2 Les antivitamines K (AVK)	27
3.3 Les inhibiteurs directs de la thrombine	28
3.4 Les inhibiteurs indirects de la thrombine ou héparines.....	29
3.5 Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa	30
4 La pratique officinale	32
4.1 Dipyridamole et aspirine ASASANTINE®	32
4.2 Prasugrel EFIENT®	39
4.3 Dabigatran étéxilate PRADAXA®	44
4.4 Héparine calcique CALCIPARINE®	50
4.5 Enoxaparine sodique LOVENOX®	57
4.6 Fondaparinux sodique ARIXTRA®	65
4.7 Rivaroxaban XARELTO®	75
5 Elaboration de sept fiches pratiques pour l'officine.....	81
Conclusion.....	104
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES MATIERES	110
SERMENT DE GALIEN	121

Introduction

Les médicaments antithrombotiques sont de plus en plus utilisés. La dispensation des antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine ou le clopidogrel et des antivitamines K comme le fluindione, courante depuis des années est bien maîtrisée par le pharmacien d'officine.

Cependant, avec l'arrivée de nouvelles molécules et l'évolution de la prise en charge des pathologies, le pharmacien constate une évolution des prescriptions. Certains médicaments sont moins utilisés qu'auparavant, d'autres sont de plus en plus courants et les nouvelles molécules qui font leur apparition pourraient changer les habitudes de prescription des médecins.

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur certaines molécules disponibles dans les officines.

La première partie de ce travail consiste en un rappel sur la physiologie de l'hémostase. La seconde partie fait le point sur plusieurs pathologies importantes en rapport avec un trouble de l'hémostase. Ensuite, les différentes classes d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants seront passées en revue. Enfin, sept médicaments plus ou moins courants seront particulièrement étudiés.

Afin d'aider le pharmacien dans son exercice quotidien, des fiches synthétiques et pratiques sur chacun des sept médicaments ont été rédigées et sont disponibles en annexe de cette thèse.

1 Rappels sur la physiologie de l'hémostase

Le sang est un système en équilibre entre deux états : l'état liquide et l'état solide. Il doit rester assez liquide pour circuler librement dans l'organisme et il doit pouvoir se solidifier en cas de lésions vasculaires afin d'éviter une perte importante.

Cet équilibre est assuré par un ensemble de mécanismes régulateurs enzymatiques en cascade.

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permet de :

- prévenir les hémorragies spontanées,
- arrêter l'hémorragie en cas de lésions vasculaires,
- limiter l'extension du caillot.

On distingue trois temps de l'hémostase : l'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire, la coagulation proprement dite et la fibrinolyse.

1.1 L'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire

Au cours de cette étape vont intervenir : la paroi vasculaire lésée, les plaquettes sanguines, des protéines plasmatiques, les plaquettes sanguines, ainsi que des facteurs hémodynamiques.

1.1.1 La phase vasculaire

1.1.1.1 Vasoconstriction

Cette phase consiste en une vasoconstriction immédiate active puis passive ne durant qu'une minute.

Cette vasoconstriction, même éphémère, atténue les pertes hémorragiques en attendant que l'agrégat plaquettaire comble la brèche vasculaire. En réduisant le débit sanguin elle favorise les interactions entre les plaquettes et le sous-endothélium. Cette vasoconstriction cesse après une minute, obligeant ainsi l'hémostase à fabriquer un bouchon hémostatique de calibre du vaisseau lésé [Jobin, 1995].

1.1.1.2 Activation des plaquettes par la paroi vasculaire

C'est principalement le collagène et d'autres fibres conjonctives du sous-endothélium qui provoquent l'accolement des plaquettes à la brèche vasculaire, aussitôt que les cellules

endothéliales ont été arrachées ou se sont contractées, dénudant les fibrilles de collagène sous-jacentes. Dans les meilleures conditions, l'adhésion au collagène se complète en deux à trois secondes [Jobin, 1995].

1.1.1.3 Activation de la coagulation sanguine

Le vaisseau lésé active la coagulation par les altérations des cellules endothéliales et vasculaires (facteurs tissulaires et récepteurs membranaires pour les facteurs de la coagulation). Le collagène, l'endothélium modifié et les autres cellules vasculaires déclenchent les voies d'activation de la coagulation sur les surfaces de la brèche vasculaire [Jobin, 1995].

1.1.2 La phase plaquettaire

Les plaquettes sont des cellules sans noyaux, produites par de volumineux précurseurs médullaires appelés mégacaryocytes. La valeur normale du taux de plaquettes est comprise entre 150 000 et 400 000 G/L de sang.

1.1.2.1 L'adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire se fait au niveau du sous-endothélium exposé. C'est un phénomène complexe qui met en jeu de nombreux facteurs et principalement les forces hémodynamiques de cisaillement de la paroi, le von Willebrand Factor (vWF) et la glycoprotéine GPIb de la membrane plaquettaire [Boneu *et al*, 1997].

Le vWF sert de pont entre les plaquettes et le sous-endothélium ; en se fixant à certains récepteurs du collagène, sa conformation change et il peut alors se fixer à la GPIb située au niveau des plaquettes.

1.1.2.2 L'activation plaquettaire

L'interaction du vWF avec la GPIb ainsi que la liaison de l'Adénosine DiPhosphate (ADP) à ses récepteurs plaquettaires activent les plaquettes et génèrent un signal intraplaquettaire modifiant la conformation de la GPIIb-IIIa.

L'activation entraîne un changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques, plus volumineuses et émettent des pseudopodes. Les granules se regroupent et leurs membranes fusionnent avec celles des invaginations du système canaliculaire ouvert.

1.1.2.3 La sécrétion plaquettaire

Les plaquettes, activées par le sous-endothélium auquel elles adhèrent et par les traces de thrombine formées localement au niveau de la lésion, sécrètent le contenu de leurs granules denses et de leurs granules α :

- granules denses : Adénosine TriPhosphate (ATP), ADP, sérotonine et Ca^{2+} qui sont de puissants agrégants plaquettaires ;
- granules α : Fibrinogène, F V, vWF, l'antigène FP4, et le facteur de croissance tissulaire qui sont des facteurs de la coagulation [Jobin, 1995].

On parle de « release » plaquettaire.

1.1.2.4 Activation de la voie de l'acide arachidonique

La conversion de l'acide arachidonique, relâché dans les plaquettes, par la CycloOXYgénase constitutive (COX-1) présente dans les plaquettes aboutit entre autres, à la formation de Thromboxane A_2 (TXA_2), facteur proagrégant et vasoconstricteur [Sebahoun, 2005].

1.1.2.5 Le recrutement plaquettaire,

Les produits sécrétés (ADP, sérotonine) ou formés (TXA_2) lors de l'activation vont se fixer sur les récepteurs présents à la surface des plaquettes et ainsi recruter d'autres plaquettes.

1.1.2.6 L'agrégation plaquettaire

Elle est médiée par l'interaction entre le fibrinogène et le complexe GPIIb-IIIa plaquettaire qui entraîne un changement de conformation de ce complexe sur les plaquettes activées qui fixent le Fibrinogène et le Ca^{2+} , ceci permettant la formation de ponts fibrinogène entre les complexes GPIIb-IIIa des plaquettes activées adjacentes. Cette agrégation réversible devient ensuite irréversible sous l'action de la thrombine (proagrégant).

1.2 La coagulation

La coagulation correspond à la transformation du thrombus plaquettaire en un thrombus insoluble lié à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. L'activation de cette transformation se fait grâce à une enzyme, la thrombine, qui circule dans le plasma sous sa forme inactive et dont le zymogène est la prothrombine. La cascade d'activation de zymogène en enzyme plasmatique se fait par initiation avec un support phospholipidique.

De plus, la production rapide d'un caillot au niveau de la brèche vasculaire doit être limitée à cet endroit, il existe donc des mécanismes régulateurs importants.

1.2.1 Les facteurs de la coagulation

1.2.1.1 Nomenclature

Ils sont définis par un nom et par un numéro en chiffre romain sauf pour la prékallikréine ou PK et le kininogène ou KHPM qui furent découverts plusieurs années après l'établissement de cette nomenclature.

Le suffixe « a » indique que le facteur est sous sa forme activée.

Ils sont tous synthétisés par le foie mais certains nécessitent la présence de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X).

Ils sont divisés en trois groupes :

- un substrat,
- des zymogènes (facteurs à activité enzymatique),
- des cofacteurs.

1.2.1.2 Les facteurs de la coagulation

Facteur	Nom	Fonction	Vit k dépendant
I	Fibrinogène	Substrat	Non
II	Prothrombine	Zymogène	Oui
V	Proaccéléline	Cofacteur	Non
VII	Proconvertine	Zymogène	Oui
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Cofacteur	Non
IX	Facteur anti-hémophilique B	Zymogène	Oui
X	Facteur Stuart	Zymogène	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Non
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Non
XIII	Facteur stabilisateur de la fibrine	Zymogène	Non
PK	Prékallikréine	Zymogène	Non
KHPM	Kininogène	Cofacteur	Non

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation

1.2.2 Les étapes de la coagulation

On distingue trois étapes au cours de la coagulation :

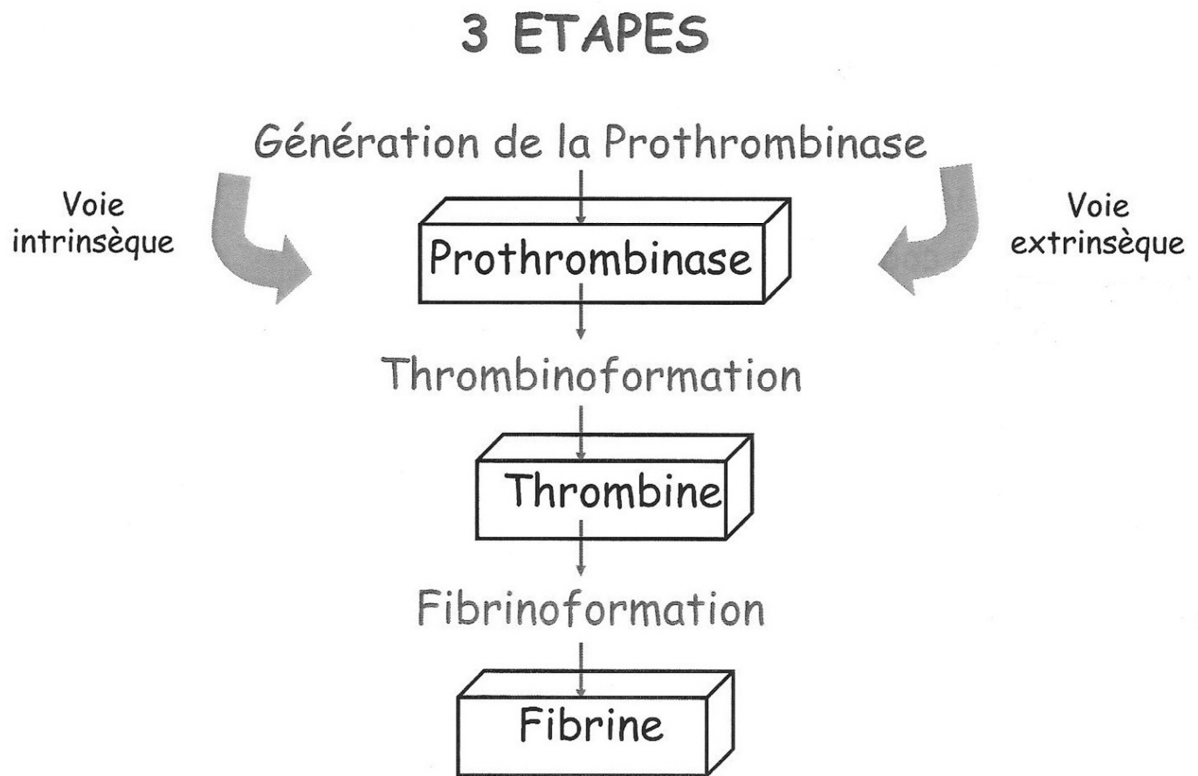


Figure 1 : Les différentes étapes de la coagulation

1.2.2.1 Formation de la prothrombinase

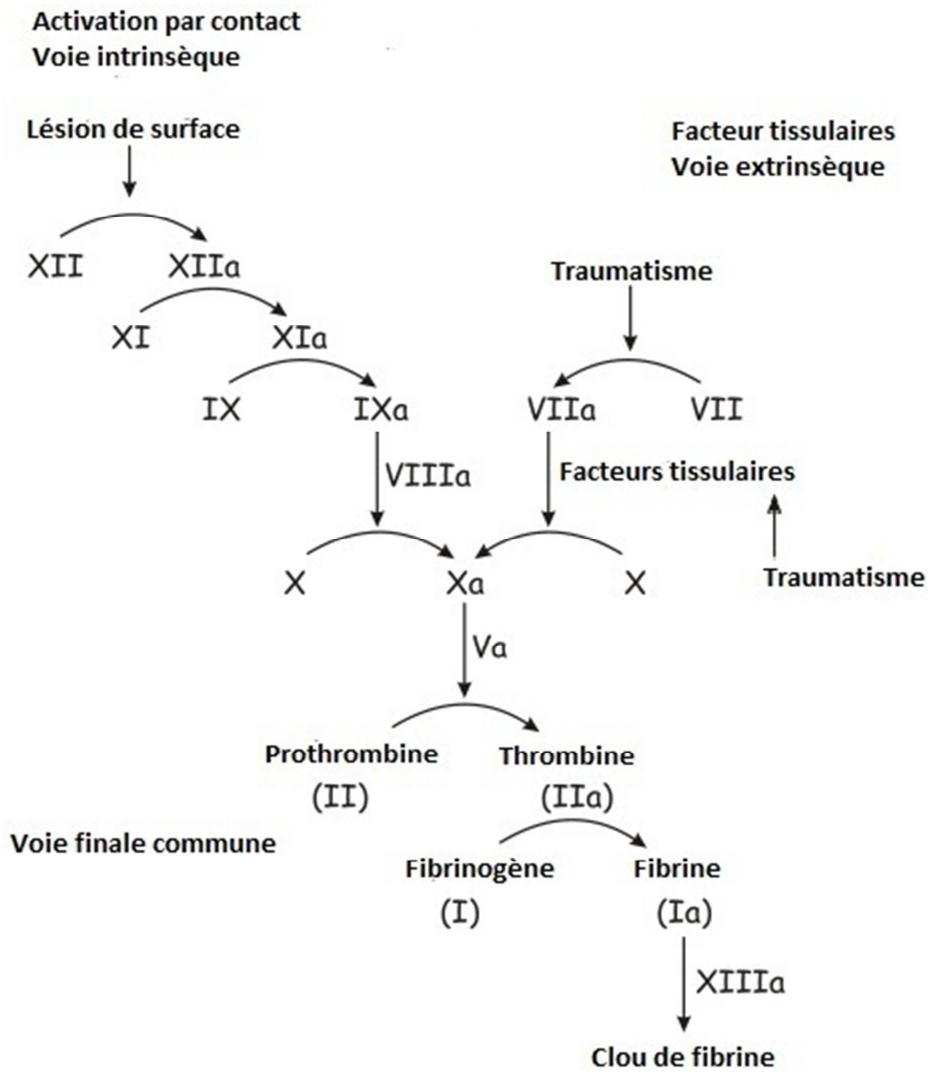


Figure 2 : Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie finale commune

1.2.2.1.1 La voie extrinsèque

La voie extrinsèque, rapide et majoritaire, débute par l'activation du facteur VII en facteur VIIa sous l'action du facteur tissulaire et des phospholipides.

A son tour, le facteur VIIa (avec le facteur tissulaire) va activer le facteur X en facteur Xa.

1.2.2.1.2 La voie intrinsèque

La voie intrinsèque, lente et minoritaire, consiste elle aussi en une cascade de réactions enzymatiques conduisant également à la formation du facteur Xa. Elle met en jeu les facteurs PK, KHPM, XII, XI et IX.

1.2.2.1.3 La prothrombinase

La prothrombinase est le complexe phospholipide-Xa-Va-calcium. La formation de prothrombinase amplifie la génération de thrombine [Elalamy *et al*, 2009].

1.2.2.2 La thrombinofomation

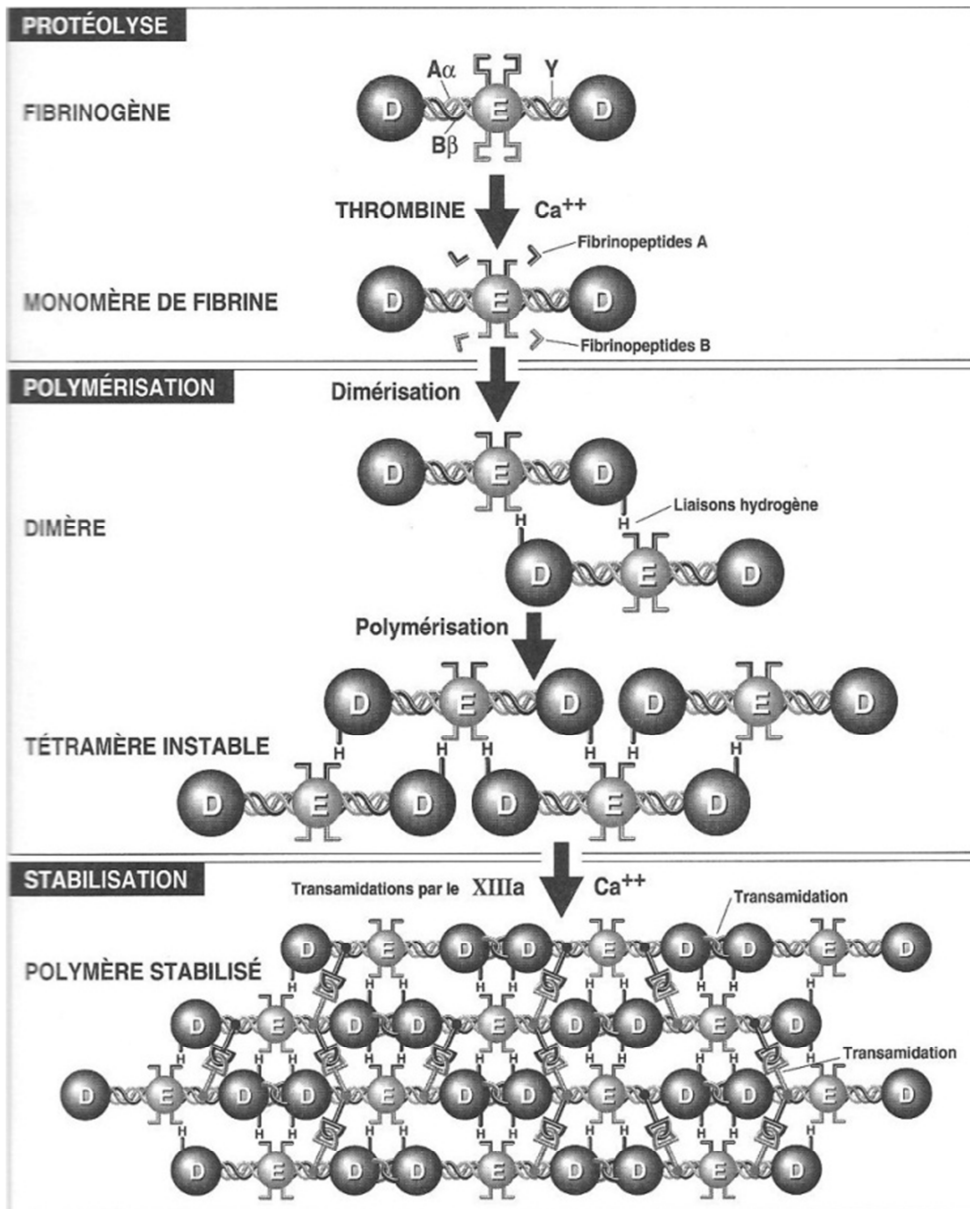
L'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) est assurée par la prothrombinase. En effet l'activité protéolytique du facteur Xa sur le facteur II est faible mais la vitesse de réaction est multipliée par 1000 lorsque les facteurs Xa et II sont liés aux phospholipides anioniques, au calcium et au facteur Va qui joue le rôle de cofacteur [Boneu *et al*, 1997].

La thrombine va avoir deux rôles :

- la transformation du fibrinogène en fibrine ou fibrinofomation,
- l'activation du facteur stabilisant de la fibrine.

1.2.2.3 La fibrinoformation

La fibrinoformation se fait en trois étapes : la protéolyse, la polymérisation et la stabilisation enzymatique.



Les trois étapes de la fibrinoformation

1. Protéolyse ; 2. Polymérisation ; 3. Stabilisation enzymatique

Figure 3 : La fibrinoformation [Jobin, 1995]

1.2.2.3.1 La protéolyse

La thrombine, en présence de Ca^{2+} , détache quatre petits fibrinopeptides (Figure 3) qui font partie du nodule central E du fibrinogène. La thrombine transforme ainsi le fibrinogène en monomère de fibrine.

1.2.2.3.2 La polymérisation

Le monomère de fibrine possède alors de nouveaux sites qui se combinent par des liaisons hydrogènes non covalentes avec des sites du nodule D des monomères de fibrines proches.

Ces polymères forment une fibrine soluble instable.

1.2.2.3.3 La stabilisation enzymatique

Le facteur XIIIa est une transglutamase qui en présence de Ca^{2+} établit des liaisons covalentes entre les chaînes de deux monomères de fibrine adjacents et entre les chaînes de plusieurs monomères.

1.2.3 Les mécanismes de régulation de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont en excès dans le sang. Etant donné le caractère autocatalytique des réactions de la coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait de nombreux mécanismes régulateurs puissants [Boneu *et al*, 1997].

1.2.3.1 L'antithrombine III

L'antithrombine III est l'un des facteurs principaux de la coagulation ; il agit sur tous les facteurs activés. Il se lie aux héparanes sulfates de la paroi vasculaire, change de conformation et inhibe les facteurs activés. Il n'a pas d'action sur les facteurs liés aux phospholipides (PL) de la membrane plaquettaire. Son action est accélérée en présence d'héparine.

1.2.3.2 Le système protéine C – Protéine S

La protéine C est un zymogène qui doit être activé en protéine Ca, et cette activation est assurée par la thrombine [Boneu *et al*, 1997].

La protéine Ca et son cofacteur la protéine S se fixent sur les PL membranaires ce qui entraîne une protéolyse des facteurs VIIIa (qui permet la formation du facteur IX en facteur IXa de la voie intrinsèque) et Va (qui permet la formation de la prothrombinase).

1.2.3.3 Tissue Factor Pathway Inhibitor ou TFPI

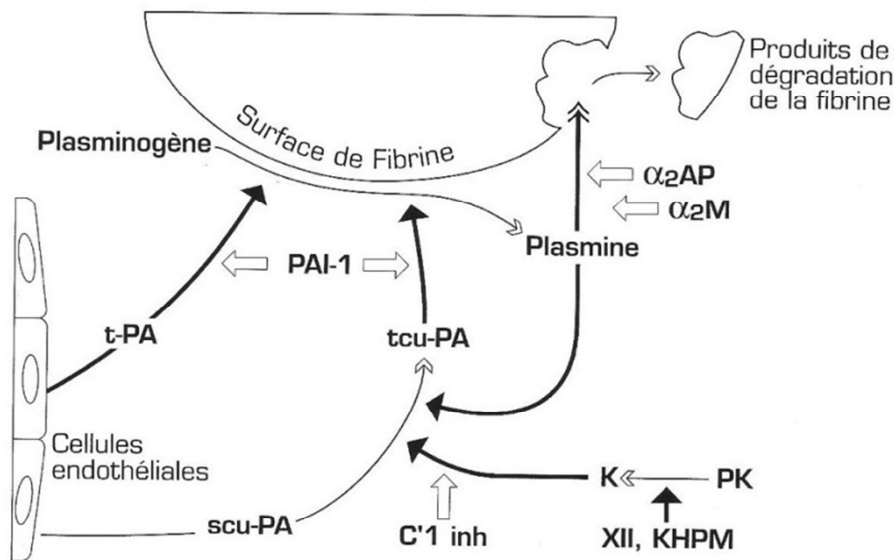
C'est un inhibiteur de la voie extrinsèque qui circule dans le plasma associé aux lipoprotéines et n'intervient qu'en cas de formation du facteur Xa. Il se lie au facteur Xa par un domaine et au complexe FT-facteur VIIa par un autre ce qui aboutit à la formation d'un complexe quaternaire inactif TFPI-Xa-VIIa-FT.

1.2.3.4 Autres inhibiteurs

Le rôle physiologique de ces inhibiteurs est probablement secondaire en regard de ceux de l'antithrombine III, du système protéine C – Protéine S et du TFPI. Il s'agit de l' α_2 -macroglobuline, le second cofacteur de l'héparine, α_1 -antitrypsine et l'inhibiteur de la C1-estérase.

1.3 La fibrinolyse

La fibrinolyse correspond à la solubilisation du thrombus fibrineux par la plasmine.



- t-PA* : activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène
 - PAI-1* : inhibiteur de l'activateur vasculaire du plasminogène
 - XII, KHPM* : facteur Hageman et kinogène de haut poids moléculaire
 - PK, K* : prékallikréine et kallikréine
 - scu-PA* : pro-urokinase monocaténaire
 - tcu-PA* : urokinase bicaténaire
 - C'1 inh* : C1 estérase inhibiteur
 - α_2 AP* : α_2 -antiplasmine
 - α_2 M* : α_2 -macroglobuline
- activation
 ⇨ inactivation
 → transformation

Figure 4 : Le système fibrinolytique chez l'homme [Boneu, p 76]

La plasmine provient d'un précurseur inactif, le plasminogène, qui possède une grande affinité pour le fibrinogène et la fibrine sur lesquels il s'adsorbe.

Ce système est également un système en équilibre entre d'un côté des activateurs comme l'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène ou t-PA, la pro-urokinase monocaténaire ou scu-PA et l'urokinase bicaténaire ou tcu-PA et le système contact de la coagulation (facteur XIII, KHPM et PK) et de l'autre côté des inhibiteurs comme l' α_2 -antiplasmine ou α_2 AP, l' α_2 -macroglobuline ou α_2 M et l'inhibiteur de l'activateur vasculaire du plasminogène ou PAI-1, ainsi que d'autres inhibiteurs secondaires.

Durant l'hémorragie, elle permet de :

- circonscrire le bouchon hémostatique à la brèche vasculaire et empêcher l'obstruction de la lumière vasculaire,
- dissoudre les caillots et prévenir l'obstruction des voies d'excrétion pour les hémorragies au niveau des muqueuses.

Une fois la plaie guérie, elle permet de :

- dissoudre le bouchon fibrineux,
- restaurer la circulation sanguine,
- ralentir la réaction fibroblastique et de cicatrisation [Jobin, 1995].

2 Les maladies liées à l'hémostase

2.1 La fibrillation auriculaire

2.1.1 Physiopathologie

La fibrillation auriculaire ou FA est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent et se définit comme la disparition d'une activité électrique auriculaire organisée au profit de dépolarisations anarchiques, rapides, responsables de la perte de contraction auriculaire et de l'accélération de la fréquence ventriculaire [Besse *et al*, 2008].

2.1.2 Etiologies

2.1.2.1 Etiologies cardiaques

La FA peut être causée par des valvulopathies (mitrales, aortiques ou tricuspides), des cardiopathies ischémiques, des cardiopathies dilatées (dilatation globale des cavités gauches), des cardiopathies hypertrophiques (post-hypertensives ou primitives) ou congénitales, voire des causes plus rares comme des myocardites, un pontage, un remplacement valvulaire... [Autier *et al*, 2005].

2.1.2.2 Etiologies extracardiaques

Ces causes peuvent être une pneumopathie, une hypovolémie, une hyperthyroïdie (dosage Thyroid Stimulating Hormone ou TSH systématique), des troubles métaboliques (principalement une hypokaliémie) ou une anomalie du système nerveux autonome (FA adrénergique causée par un effort ou une émotion et FA vagale déclenchée par un ralentissement de la fréquence cardiaque) [Autier *et al*, 2005].

2.1.2.3 FA idiopathique

C'est le diagnostic d'exclusion retenu dans 5% des cas environ lorsque le bilan cardiaque et endocrinien s'avère négatif [Besse *et al*, 2008].

2.1.3 Complications

La FA peut provoquer une stase veineuse et donc la formation d'un thrombus qui peut migrer. Les risques d'accidents thrombo-emboliques, en particulier d'Accidents Vasculaires

Cérébraux (AVC) seraient multipliés par 5. Un traitement anticoagulant est nécessaire pour prévenir ce risque, particulièrement lors de la réduction ou lors des récurrences, et lors du passage à la chronicité chez les patients à haut risque thrombo-embolique [CNGE].

2.2 L'angor chronique stable

2.2.1 Physiopathologie

L'angor chronique stable est un syndrome thoracique dû à une ischémie myocardique par carence transitoire et réversible en oxygène, en raison d'une insuffisance de débit coronaire. Cette mauvaise perfusion est liée à un rétrécissement coronaire athéromateux empêchant le flux coronaire de s'adapter à une augmentation de la demande en oxygène [Actualité pharmaceutique, décembre 2010].

2.2.2 Etiologies

On peut les classer en deux catégories selon les mécanismes.

2.2.2.1 Réduction du calibre des artères

L'athérome, l'étiologie principale, représente la quasi-totalité des angines de poitrine rencontrées en pratique.

Il existe d'autres causes comme un spasme des coronaires (angor de Prinzmetal), des anomalies congénitales, des artérites non athéromateuses, des suites de radiothérapie, de chimiothérapie et de syphilis.

2.2.2.2 Angor fonctionnel

Ce sont les tachycardies, les grandes bradycardies, l'insuffisance aortique, les états de choc... [Besse *et al*, 2008].

2.2.3 Classification

Le degré de gêne fonctionnelle de l'angor est apprécié selon la classification de la société canadienne de cardiologie.

Classe I : l'activité physique ordinaire (marcher ou monter des escaliers) ne provoque pas d'angor. L'angor apparaît à l'occasion d'un effort important, rapide ou prolongé, au travail ou pendant les loisirs.

Classe II : légère limitation de l'activité ordinaire : marcher ou monter des escaliers rapidement, marcher en côte, marcher ou monter des escaliers après un repas, au froid ou dans le vent, ou pendant un stress émotionnel ou au cours des premières heures suivant le réveil.

Classe III : limitation marquée de l'activité physique ordinaire : marcher 100 à 200 mètres en terrain plat et monter un étage dans des conditions normales et à un rythme normal.

Classe IV : impossibilité d'effectuer toute activité physique sans ressentir de gêne. L'angor peut être présent au repos [HAS, guide des maladies coronariennes].

2.2.4 Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont l'intoxication tabagique et alcoolique, les hyperlipidémies, le diabète, l'hypertension artérielle et le surpoids, c'est-à-dire tous les facteurs favorisant l'apparition de l'athérome.

2.2.5 Complications

Les complications de l'angor chronique stable sont l'angor instable et l'infarctus du myocarde.

2.3 Les Syndromes Coronaires Aigus (SCA)

Les SCA regroupent aujourd'hui l'angor instable et l'Infarctus du Myocarde ou IDM car ils ont la même origine physiopathologique : la rupture (ou l'érosion) d'une plaque d'athérome [...] ; cette rupture (ou érosion) entraîne la mise en contact du centre lipidique de la plaque avec la circulation sanguine, ce qui va déclencher une activation de la coagulation et la constitution d'un thrombus. Un certain degré de vasoconstriction réflexe peut être associé [Besse *et al*, 2008].

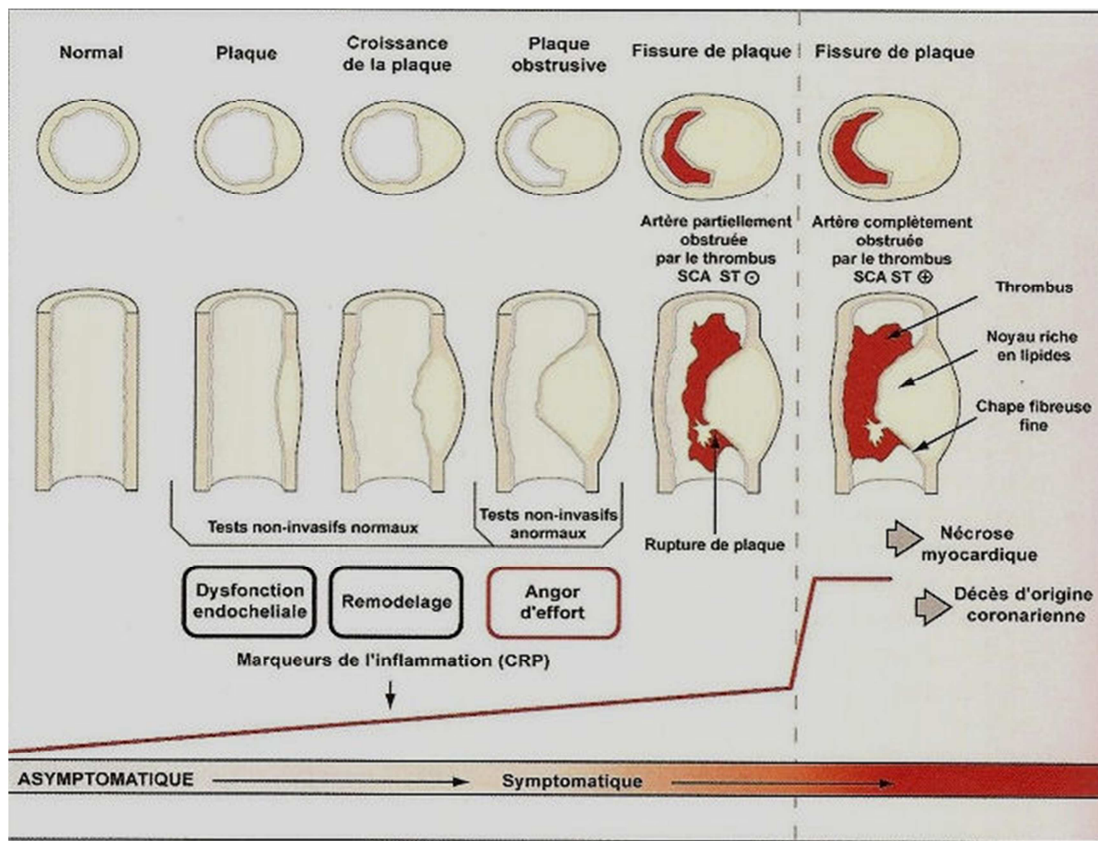


Figure 5 : Evolution des SCA [Besse *et al*, 2008]

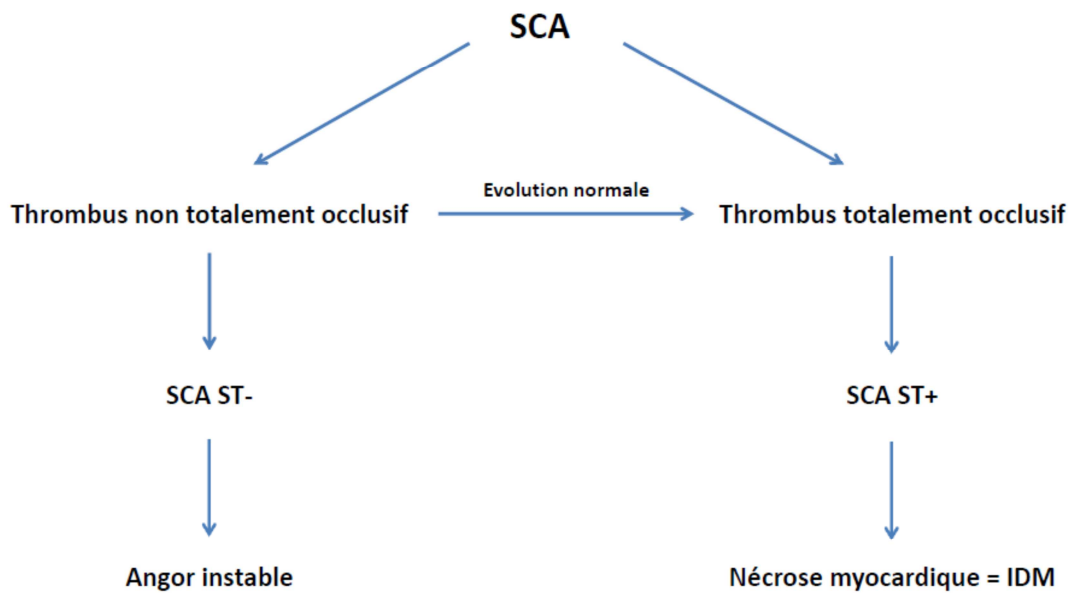


Figure 6 : Classification des SCA [SCA d'après "A consensus document of The Joint european society of Cardiology"/ American college of Cardiology Eur.Heart J. September; 21: 1502-1513]

2.3.1 Angor instable

L'angor instable constitue une cause d'hospitalisation car il peut évoluer rapidement vers un infarctus du myocarde.

La crise angineuse est caractérisée par une douleur :

- d'apparition brutale à l'effort,
- située au niveau thoracique antérieur, rétrosternale,
- irradiante dans le membre supérieur gauche,
- constrictive, intense, angoissante,
- cédant à la prise de trinitrine,
- ne dépassant pas plus de quinze minutes [Actualité pharmaceutique, décembre2010].

2.3.2 Infarctus du myocarde

La douleur thoracique de l'infarctus du myocarde est rétrosternale en barre, constrictive, très violente, irradiant dans les avant-bras et la mâchoire.

Elle est également différente de la douleur d'angine de poitrine par son caractère :

- prolongé,
- trinitro-résistant,
- souvent plus violente,
- survenant le plus souvent au repos.

2.4 La Thrombose Veineuse Profonde (TVP)

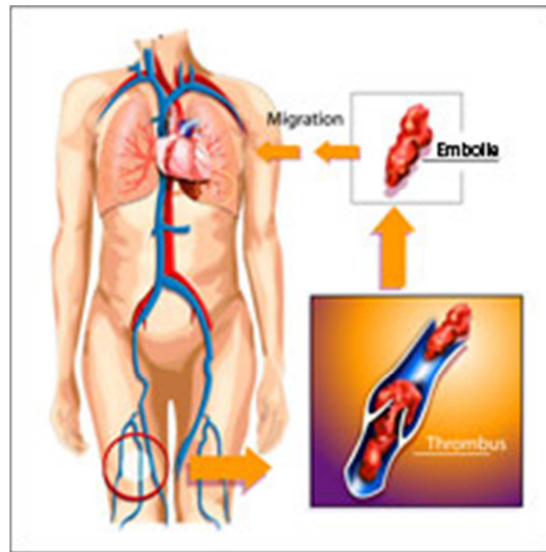


Figure 7 : Formation et migration d'un thrombus [D'après documentation des laboratoires GSK]

2.4.1 Physiopathologie

Les thromboses veineuses surviennent dans des conditions hémodynamiques de stase, de débit réduit et de faibles forces de cisaillement. Le deuxième facteur important dans la survenue des thromboses veineuses est l'hypercoagulabilité [Boneu *et al*, 1997].

La plupart des thromboses veineuses naissent dans les membres inférieurs et le pelvis. Le thrombus se forme dans les veines profondes qui aboutissent soit à la veine cave inférieure soit à la veine cave supérieure. La formation du thrombus débute à l'intérieure de la lumière vasculaire dans un « nid » valvulaire entre la valvule et la paroi de la veine [Le moniteur des pharmacies, septembre 2010].

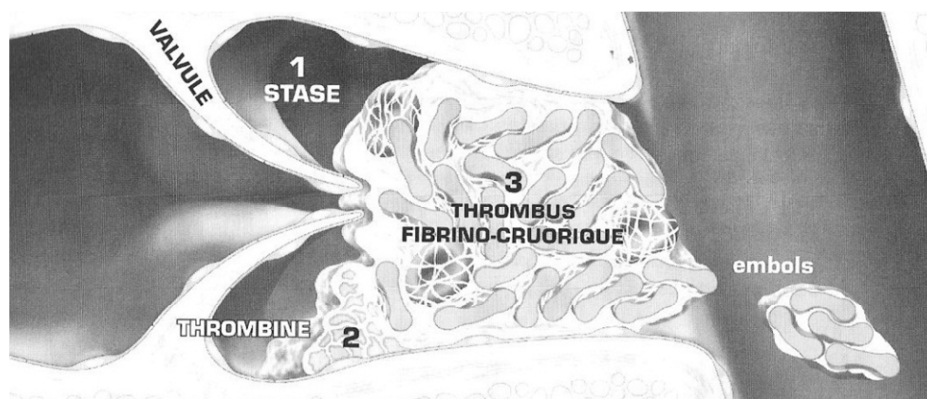


Figure 8 : Schéma détaillé d'un thrombus [Boneu, 1997]

Ces éléments de physiopathologie sont regroupés sous le terme de « triade de Virchow » :

- la stase veineuse,
- l'altération de l'endothélium veineux,
- l'hypercoagulabilité.

2.4.2 Facteurs de risques

Les facteurs de risques des TVP sont les éléments qui agissent sur les trois points de la triade de Virchow, c'est-à-dire les facteurs favorisant la stase veineuse (alitement, immobilisation prolongée,...), les différentes causes possibles d'altération de l'endothélium veineux (chirurgie, infections,...) et toutes les causes de modifications des caractéristiques de la coagulation.

	<i>Stase veineuse</i>	<i>Lésion de la paroi vasculaire</i>	<i>Altération de la coagulation</i>
Âge > à 60 ans		+	
Obésité	+		+
Grossesse	+		+
Immobilisation ou paralysie	+		
Chirurgie orthopédique	+	±	+
Traumatisme des membres inférieurs	+	+	+
Insuffisance cardiaque	+		
IDM (phase aiguë)	+		±
Accident vasculaire cérébral	+	±	±
Cancer	±		+
Chirurgie générale	+	+	+
Thrombophilie héréditaire ou acquise			+
Insuffisance veineuse ou varices	+	+	

+ : implication comme facteurs de risque de la **triade de Virchow**
 ± : implication comme facteurs de risque de la **triade de Virchow** dans certains cas

Tableau 2 : Analyse des facteurs de risque selon la Triade de Virchow [Samama *et al*, 2009]

2.4.3 Complications

Les complications de la TVP sont, à court terme, l'Embolie Pulmonaire (EP) et à long terme, un syndrome post-phlébitique.

L'insuffisance veineuse peut évoluer vers le syndrome obstructif chronique avec incontinence veineuse superficielle et des perforantes ou le syndrome de reperméation par recanalisation du thrombus qui s'accompagne d'un reflux valvulaire profond et d'une dégradation des parois veineuses. [Actualité pharmaceutique, Décembre 2010]

L'embolie pulmonaire est la principale complication de la TVP, lorsque le caillot migre vers l'artère pulmonaire en direction des poumons [Le moniteurs des pharmacies, septembre 2010]. Une embolie pulmonaire massive peut conduire à un état de choc, voire à un arrêt cardiovasculaire. Les récives sont possibles si le foyer emboligène n'est pas traité efficacement [Actualité pharmaceutique, Décembre 2010].

2.5 L'artériopathie chronique des membres inférieurs

2.5.1 Physiopathologie

L'artériopathie chronique des membres inférieurs est la conséquence du rétrécissement des artères destinées à la vascularisation des membres inférieurs (aorte terminale, artères iliaques, fémorales, jambières) par l'athérosclérose. La symptomatologie résulte de l'insuffisance de vascularisation tissulaire qui peut être relative (ischémie n'apparaissant qu'à l'effort) ou absolue (ischémie permanente) [Actualité pharmaceutique, décembre 2010].

2.5.2 Classification de Leriche et Fontaine

La classification de Leriche et Fontaine permet de hiérarchiser les symptômes de la maladie et traduit l'aggravation du retentissement fonctionnel de l'insuffisance artérielle [Actualité pharmaceutique, décembre 2010].

Stade I : patient asymptomatique, abolition d'un pouls.

Stade II : claudication intermittente. Crampe unilatérale douloureuse d'effort cédant au repos. La distance de survenue de la crampe définit le périmètre de marche qui reste fixe des années. La diminution de ce périmètre signe l'évolution de la maladie.

Stade III : douleur de repos (de décubitus).

Stade IV : troubles trophiques distaux cutanés, neurologiques ou vasculaires (gangrène) [Sabbah, 2009].

2.5.3 Etiologies

2.5.3.1 Athérome

C'est l'étiologie la plus fréquente (90%). On retrouve dans les antécédents du patient les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose [Besse *et al*, 2008].

2.5.3.2 Médiocalcose

La médiocalcose est une forme anatomopathologique à part, correspondant à des calcifications au niveau de la média des artères et responsable du rétrécissement du diamètre des artères (quasiment toujours associée au diabète) [Besse *et al*, 2008].

2.5.3.3 Artériopathies non athéromateuses

Ce sont des étiologies rares (maladie de Buerger, de Takayasu, artérite radique, causes infectieuses...) qui ne seront pas développées dans cette thèse.

2.5.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'artériopathie des membres inférieurs peuvent être classés en trois groupes :

- les états pathologiques parmi lesquels l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie (plus fréquemment une hyperlipidémie mixte ou hypertriglycéridémie qu'une hypercholestérolémie), le diabète, l'obésité et les anomalies de la coagulation ;
- le mode de vie et notamment l'intoxication tabagique, la sédentarité et le type d'alimentation ;
- les caractéristiques constitutionnelles du patient, parmi lesquelles l'âge, le sexe et l'hérédité [Toledano, 2001].

3 Les médicaments de l'hémostase

3.1 Les antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments antithrombotiques agissant par inhibition de l'agrégation plaquettaire, donc de la formation du clou plaquettaire [Gervais *et al*, 2009].

Il existe plusieurs classes qui possèdent chacune un mécanisme d'action particulier.

3.1.1 Les inhibiteurs de la voie de l'acide arachidonique

Il s'agit des inhibiteurs de cyclooxygénases (COX), en particulier l'acide acétylsalicylique ou aspirine. L'aspirine, commercialisée depuis 1900 a été proposée comme antiagrégant plaquettaire en 1953.

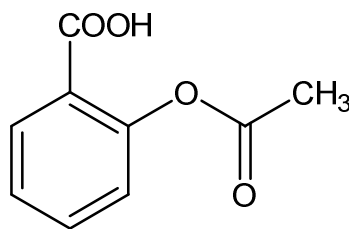


Figure 9 : Acide acétylsalicylique

L'aspirine inhibe la voie métabolique de l'acide arachidonique par acétylation irréversible de la COX plaquettaire. Elle inhibe par conséquent la synthèse du TXA₂, puissant agent vasoconstricteur et agrégant. Toutefois l'aspirine inhibe également, mais de manière réversible, la COX endothéliale, responsable de la formation de PGI₂ antiagrégante et vasodilatatrice [Vaubourdolle, 2007]. Cette action plus marquée sur la COX plaquettaire explique l'activité antiagrégante et vasodilatatrice de l'aspirine aux faibles dosages.

Les spécialités sont :

- **Aspirine du Rhône**[®] 500 mg,
- **Kardegic**[®] 75, 160 ou 325 mg,
- **Asasantine**[®] (aspirine 25 mg/dipyridamole 500 mg).

Enfin, l'aspirine est souvent utilisée en association avec d'autres médicaments antiagrégants (le plus souvent avec le clopidogrel).

3.1.2 Les thiényridines

Les thiényridines sont des antagonistes spécifiques de l'adénosine ADP (médiateur majeur de l'agrégation plaquettaire) inhibant sélectivement et de manière irréversible la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire [Dorosz, 2011]. Ces molécules agissent en amont des inhibiteurs du complexe GP IIb/IIIa en empêchant son changement de conformation et donc l'agrégation des plaquettes.

Les thiényridines commercialisées sont :

- Clopidogrel **Plavix**[®] 75 mg,
- Ticlopidine **Ticlid**[®] 250 mg,
- Prasugrel **Efient**[®] 10 mg.

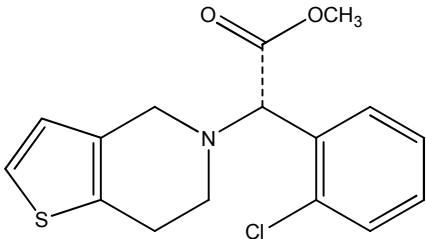
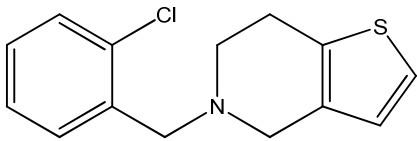
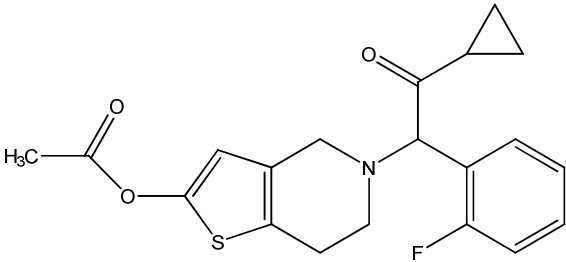
Clopidogrel Plavix [®]	
Ticlopidine Ticlid [®]	
Prasugrel Efient [®]	

Tableau 3 : Structure chimique des thiényridines

Les thiényridines bloquent la voie de l'ADP, l'une des trois voies principales de l'activation plaquettaire. Leur effet biologique est différé car ces molécules administrées par voie orale doivent être métabolisées pour être actives. Une dose de charge est nécessaire pour obtenir un effet antiagrégant plus rapidement efficace. En raison de ses propriétés

pharmacologiques et de sa meilleure tolérance digestive et hématologique, le clopidogrel est devenu la thiényridine de référence [Codine *et al*, 2005].

3.1.3 Les antiagrégants plaquettaires par augmentation de l' AMPc

Le dipyridamole **Persantine**[®] 75 mg augmente le taux intraplaquettaire d'AMP cyclique par stimulation de l'adénylcyclase et inhibition de la phosphodiesterase [Gervais *et al*, 2009].

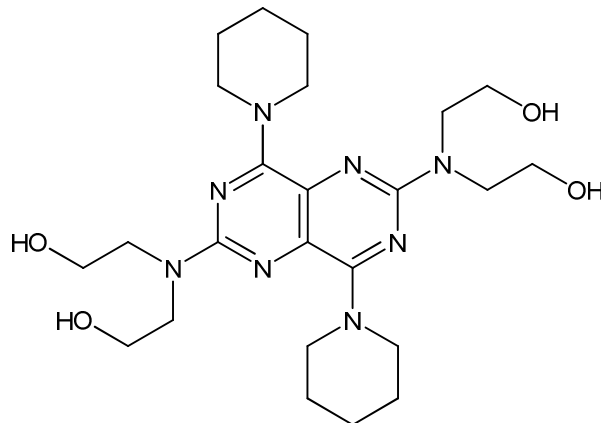


Figure 10 : Dipyridamole

Il est utilisé en prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques en association aux anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. En association à l'aspirine au sein de la spécialité **Asasantine**[®], il est indiqué dans le traitement préventif des rechutes après un AVC du à l'athérosclérose [Vidal, 2010].

3.1.4 Les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

Il s'agit de molécules de type anticorps ou de synthèse organique, peptidiques ou non peptidiques. Elles ont un effet antiagrégant important et sont utilisées en milieu hospitalier [Pharmacorama]. Ce sont des produits inhibant l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du vWF, et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs GP IIb/IIIa de la surface des plaquettes sanguines [Doros, 2011].

Trois molécules sont commercialisées :

- Abciximab **Reopro**[®],
- Eptifibatide **Integrilin**[®],
- Tirofiban **Agrastat**[®].

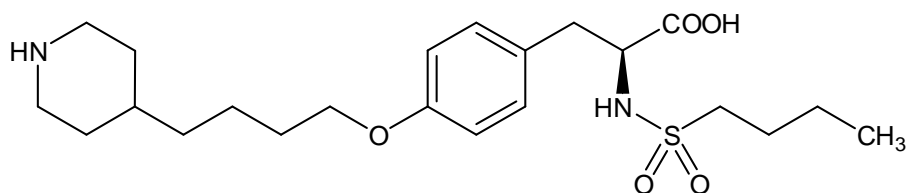


Figure 11 : Tirofiban

Ces molécules sont employées uniquement en milieu hospitalier avant réalisation d'une coronographie/angioplastie avec l'association aspirine-clopidogrel et un anticoagulant type héparine non fractionnée ou HNF ou héparine de bas poids moléculaire ou HBPM.

3.2 Les antivitamines K (AVK)

Les AVK sont des anticoagulants d'action différée, actifs en inhibant la gammacarboxylation hépatique de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéines C et S) [Dorosz 2011].

Coumadine Warfarine®	
Acénocoumarol Sintrom® et Minisintrom®	
Fluindione Previscan®	

Tableau 4 : Structure chimique des AVK

Les AVK sont divisés en deux sous classes :

- les dérivés coumariniques
 - ✓ Coumadine **Warfarine**[®] 2 ou 5 mg,
 - ✓ Acenocoumarol **Sintrom**[®] 4 mg et **Minisintrom**[®] 1 mg,
- les dérivés de l'indane-dione
 - ✓ fluindione **Previscan**[®] 20 mg.

Ils nécessitent une surveillance biologique (mensuelle une fois le traitement bien établi) par International Normalized Ratio (INR) qui doit se situer entre 2 et 4,5 (entre 2 et 3 en général et entre 3 et 4,5 dans certaines indications).

3.3 Les inhibiteurs directs de la thrombine

Les antagonistes directs de la thrombine sont des polypeptides et des produits de synthèse non peptidiques.

On distingue deux sous-classes de molécules qui se distinguent par leur caractère peptidique ou non mais qui ont un but final commun : bloquer la génération de la thrombine et tous les effets amplificateurs de la thrombine sur les plaquettes ou la cascade de la coagulation (activation des facteurs V, VIII, XI et XIII) [Elalamy, 2007].

3.3.1 Les antithrombiniques directs peptidiques ou analogues de l'hirudine

L'hirudine est un polypeptide de 65 acides aminés, extrait de la salive de sangsue, *Hirudo medicinalis*, qui a une très grande affinité pour la thrombine et forme avec elle un complexe équimoléculaire (1/1) inactif en masquant l'accès à son site actif. L'hirudine obtenue par génie génétique et appelée recombinante n'est pas commercialisée mais ses analogues le sont [Pharmacorama].

Les spécialités sont :

- Lépirudine **Refludan**[®],
- Désirudine **Revasc**[®],
- Bivalirudine **Angiox**[®].

Toutes les hirudines recombinantes sont utilisées par voie IV ou voie SC et sont réservées aux hôpitaux.

3.3.2 Les antithrombiniques directs non peptidiques

Cette classe est représentée par le Dabigatran étéxilate **Pradaxa**[®] qui est un anti-IIA direct et spécifique.

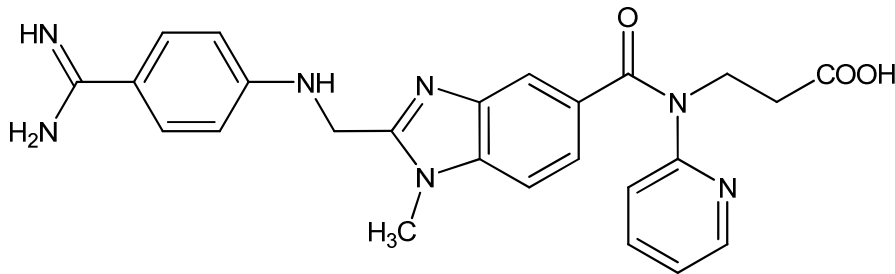


Figure 12 : Dabigatran étéxilate

Le dabigatran étéxilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étéxilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et constitue la principale substance active plasmatique. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine [Thériaque].

Il faut noter que **Pradaxa**[®] ne nécessite pas de surveillance biologique : « son activité n'est pas médiée par des substances ou des facteurs intermédiaires [...], la biodisponibilité est faible mais il existe une faible variabilité intra- et inter-individuelle. La demi-vie est de 12 à 17 heures. Les taux sanguins de **Pradaxa**[®] ne sont pas influencés par la consommation d'aliments ou le jeûne. Il n'existe pas d'interactions avec le cytochrome P450. Pour ces différents motifs, il n'est pas nécessaire de recourir à une titration pour définir la dose utile de **Pradaxa**[®] chez un malade donné, et cet antithrombotique ne requiert aucune surveillance biologique de la coagulation » [Consensus].

3.4 Les inhibiteurs indirects de la thrombine ou héparines

On distingue deux sous-catégories d'inhibiteurs indirects de la thrombine : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

L'héparine est un polysaccharide présent dans divers tissus, notamment le poumon et l'intestin. Sa concentration dans le plasma du sujet sain est très faible et on ne connaît pas son éventuel rôle physiologique.

3.4.1 Les HNF

Ce sont des polysaccharides extraits de poumon de bœuf ou d'intestin de porc, agissant en accélérant de façon considérable l'action de l'antithrombine III (inhibiteur de la coagulation) en inhibant la thrombine (facteur IIa), le facteur Xa et le facteur XIIa [Dorosz, 2011].

3.4.1.1 Héparine non fractionnée par voie intraveineuse

Héparinate de sodium **Héparine sodique**[®].

3.4.1.2 Héparine non fractionnée par voie sous-cutanée

Héparinate de calcium **Calciparine**[®].

3.4.2 Les HBPM

Ce sont des fragments d'héparines de bas poids moléculaire inhibant davantage le facteur Xa que la thrombine (facteur IIa), ayant l'avantage, par rapport aux héparines non fractionnées, d'un risque moindre d'hémorragies et de thrombopénies, d'une action prolongée et d'une surveillance biologique limitée [Dorosz, 2011].

Ces HBPM sont utilisées par voie sous-cutanée.

Les spécialités sont :

- Daltéparine sodique **Fragmine**[®],
- Enoxaparine sodique **Lovenox**[®],
- Tinzaparine sodique **Innhoep**[®],
- Nadroparine sodique **Fraxiparine**[®] et **Fraxodi**[®],
- Danaparoïde **Orgaran**[®].

3.5 Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa

Comme leur nom l'indique, ces médicaments inhibent sélectivement la formation du facteur Xa et n'ont pas d'action directe sur la thrombine.

Les spécialités sont :

- Fondaparinux **Arixtra**[®],
- Rivaroxaban **Xarelto**[®].

L'**Arixtra**[®] est un pentasaccharide de synthèse représentant la plus petite séquence polysaccharidique de l'héparine capable d'inhiber sélectivement le Xa. Il est présenté sous formes de seringues préremplies destinées à la voie sous-cutanée.

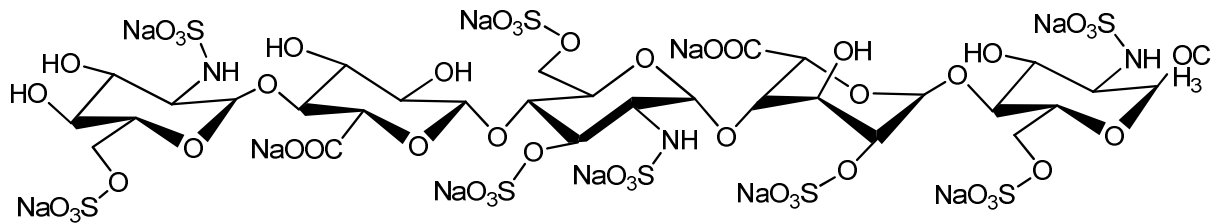


Figure 13 : Fondaparinux

Le **Xarelto**[®] est un médicament récent et prometteur car il présente l'avantage d'être le premier anti Xa oral (**Xarelto**[®] est présenté sous forme de comprimé) et, contrairement à l'**Arixtra**[®] qui n'agit que sur le facteur Xa libre, il est actif sur le facteur Xa engagé dans le complexe prothrombinase et sur le facteur Xa au sein du caillot.

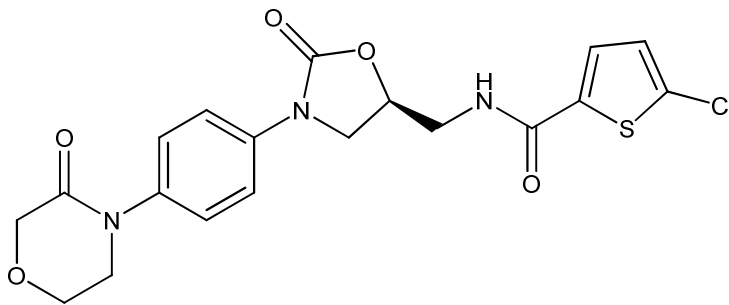


Figure 14 : Rivaroxaban

4 La pratique officinale

Cette partie a été réalisée à l'aide du Dorosz 2011, du Vidal 2010, du Thériaque, des Avis de la Commission de la Transparence de l'HAS, d'articles de périodiques et de documents publiés par l'Afssaps.

4.1 Dipyridamole et aspirine ASASANTINE®

4.1.1 Pharmacologie

Le dipyridamole augmente le taux intraplaquettaire d'AMPc par stimulation de l'adénylcyclase et inhibe la phosphodiesterase. Il n'augmente pas le temps de saignement in vivo.

L'aspirine inhibe la COX plaquettaire responsable de la formation du TXA₂ proagrégant et vasoconstricteur. Son action est donc antiagrégant plaquettaire et vasodilatatrice.

4.1.2 Présentation

Asasantine® LP gélules à libération prolongée à 200 mg/25 mg (343 234-9)

Laboratoire Boehringer Ingelheim France

Classe ATC B01AC07

AMM du 09/07/1997

SMR important

ASMR niveau II (important) par rapport à l'aspirine

Liste II

Remboursé à 65%

4.1.3 Indication

Ce médicament est indiqué en prévention de l'AVC après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose et datant de moins de trois mois.

4.1.4 Posologies

La posologie recommandée est de une gélule deux fois par jour, en règle générale une le matin et une le soir, de préférence au cours des repas.

4.1.5 Populations particulières

4.1.5.1 Insuffisants rénaux

En raison de l'absence d'étude spécifiques et compte-tenu de la faible élimination rénale du dipyridamole, une modification de paramètres pharmacocinétiques au sein de cette population n'est pas attendu. Toutefois, il faudra être particulièrement vigilant en cas d'utilisation de ce médicament.

4.1.5.2 Insuffisants hépatiques

Les répercussions de cette pathologie sur le devenir du dipyridamole dans l'organisme sont mal connues. Il faudra être particulièrement vigilant en cas d'utilisation de ce médicament au sein de cette population.

4.1.5.3 Néphropathie

La survenue d'une néphropathie entraîne une augmentation de deux ou trois fois la demi-vie d'élimination de l'aspirine.

4.1.5.4 Patients atteints de favisme ou déficitaires en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PD)

Des cas d'hémolyse ont été rapportés avec des doses élevées d'aspirine. Il convient donc de respecter les doses préconisées.

4.1.6 Administration

Les gélules doivent être avalées entières, sans les croquer.

4.1.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité au dipyridamole, à l'aspirine, au salicylés et aux excipients,
- ulcère gastro-duodéal,

- maladie hémorragique,
- traitement par le méthotrèxate à des doses supérieures à 15 mg par semaine.

4.1.8 Précautions d'emploi

4.1.8.1 Présence de lactose et de saccharose

En raison de la présence de lactose et de saccharose, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée en cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, de déficit en lactase, en sucrase-isomaltase.

4.1.8.2 Liées au dipyridamole

4.1.8.2.1 Risque ischémique myocardique

Le dipyridamole peut provoquer des douleurs angineuses.

Si ce risque est avéré, il doit conduire à l'arrêt du traitement.

Il convient donc de surveiller attentivement les sujets atteints de pathologies coronaires sévères, d'angor instable, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathies obstructives gauche.

4.1.8.2.2 Myasthénies

Chez les patients présentant une myasthénie gravis, une adaptation posologique peut être envisagée.

4.1.8.2.3 Bronchospasme

Le dipyridamole peut entraîner des bronchospasmes. Il devra donc être utilisé avec précaution chez les personnes asthmatiques ou porteuses d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

4.1.8.3 Liées à l'aspirine

4.1.8.3.1 Manifestations allergiques

Asasantine[®] LP doit être utilisé avec prudence chez les sujets atteints d'asthme, de rhinite allergique et de polypose nasale. Une crise d'asthme chez ces sujets sensibles peut être liée à une allergie aux AINS ou aux salicylés.

4.1.8.3.2 Ulcère gastrique ou duodéal et hémorragies digestives

L'aspirine ne doit pas être utilisée si la présence de ces pathologies est connue.

4.1.9 Interactions médicamenteuses

4.1.9.1 Association au méthotrexate ou MTX

Il y a augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général et par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés :

- MTX utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : association contre-indiquée,
- MTX utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association et surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale et chez les sujets âgés.

4.1.9.2 Association aux AINS et aspirine à fortes doses (plus de 3 g/jour)

Augmentation du risque ulcérogène et des hémorragies digestives par synergie additive des effets. Ces associations sont déconseillées.

4.1.9.3 Autres traitements antithrombotiques et pentoxifylline

L'association de l'Asasantine[®] LP avec les anticoagulants oraux, les héparines, la ticlopidine, les thrombolytiques et la pentoxifylline augmente le risque hémorragique. Ces associations sont déconseillées.

4.1.9.4 Associations aux glucocorticoïdes par voie générale

On observe une diminution de la salicylémie par augmentation de l'élimination rénale de l'aspirine par les corticoïdes, puis un risque de surdosage à l'arrêt du traitement par les corticoïdes. C'est une association nécessitant des précautions d'emploi.

4.1.9.5 Association aux interférons alfa

Il y a un risque de diminution de l'action des interférons.

4.1.9.6 Topiques gastro-intestinaux

L'alcalinisation des urines par les topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de calcium, de magnésium et d'aluminium) augmente l'excrétion rénale de l'aspirine. C'est une association à prendre en compte.

4.1.10 Effets indésirables

4.1.10.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.1.10.1.1 Troubles du système nerveux

Ces troubles sont des céphalées et des vertiges qui résultent de l'effet vasodilatateur du dipyridamole. Ils apparaissent surtout au début du traitement et le fractionnement des prises permet de diminuer leur incidence.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et ils sont fréquents.

4.1.10.1.2 Troubles du système immunitaire

L'aspirine contenue dans la spécialité peut provoquer de l'urticaire, des crises d'asthme, un œdème de Quincke et des accidents anaphylactiques. Le dipyridamole peut entraîner des éruptions cutanées, de l'urticaire et un angio-œdème.

L'apparition de ces troubles est fréquente, brutale et sévère.

En cas de survenue de ces effets, il faut arrêter le traitement.

4.1.10.1.3 Trouble des systèmes sanguins et lymphatiques

Asasantine[®] LP expose à un risque de thrombopénie, d'agranulocytose, de neutropénie, et de syndromes hémorragiques avec augmentation du temps de saignement.

Leur sévérité est considérée comme modérée et ils sont rares.

4.1.10.1.4 Troubles gastro-intestinaux

Le dipyridamole peut provoquer des nausées, des vomissements et des diarrhées, surtout à l'induction du traitement.

L'aspirine peut provoquer des douleurs abdominales, des ulcères gastriques voire des hémorragies digestives.

Ces effets sont fréquents et leur apparition doit conduire à une adaptation de la posologie et/ou à un traitement symptomatique.

4.1.10.1.5 Troubles cardio-vasculaires

Du fait de ses propriétés, le dipyridamole peut induire des hypotensions, des bouffées de chaleur, une tachycardie, voire une aggravation d'une symptomatologie coronaire. Il faudra alors soit adapter la posologie soit arrêter le traitement.

Ces troubles peuvent être sévères. Leur survenue est en revanche exceptionnelle.

4.1.10.1.6 Troubles respiratoires

Les salicylés et apparentés peuvent provoquer un œdème pulmonaire par altération de la perméabilité de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium des capillaires pulmonaires.

Il ne s'agit pas d'un mécanisme allergique.

Ces effets touchent en particulier les sujets âgés, ils sont rares mais peuvent être sévères.

4.1.10.1.7 Troubles des organes des sens

Des céphalées, des vertiges et des bourdonnements d'oreille peuvent survenir en début de traitement.

Ils sont mineurs et transitoires.

4.1.10.1.8 Troubles musculo-squelettiques

De très rares cas de myalgies ont été décrits chez des patients sous dipyridamole. Ils ont conduit à la mise en place d'un traitement symptomatique.

4.1.10.1.9 Troubles du métabolisme

Les salicylés peuvent diminuer la concentration de glucose plasmatique.

Ces troubles sont considérés comme mineurs et ils sont exceptionnels.

4.1.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

En cas d'intoxication modérée à l'acide acétylsalicylique, les symptômes suivants sont observés : bourdonnements d'oreille, acouphènes, hypoacousie, troubles de la vision et de l'audition, céphalées, vertiges, confusion mentales, nausées et vomissements.

En cas d'intoxication sévère, la symptomatologie est la suivante : délirium tremens, hyperthermie, hyperventilation, dyspnée, déséquilibre acido-cétoïque et altération de l'ionogramme sanguin, cétoïse, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypersudation, saignements, déshydratation et hypoglycémie importante.

L'expérience du surdosage en dipyridamole est limitée. On peut s'attendre à des symptômes tels que des sensations de chaleur, une rougeur, des sueurs, une tachycardie, de l'agitation, une sensation de faiblesse, des vertiges, une manifestation angineuse. On peut également observer une diminution de la pression artérielle. Lors de l'ingestion d'une quantité

importante de dipyridamole, la symptomatologie semble réduite et limitée à des troubles gastriques et à des céphalées qui disparaissent rapidement.

4.1.11 Anaphylaxie

Les réactions allergiques à l'aspirine sont fréquentes et toucheraient 20% des patients.

4.1.12 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dipyridamole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, et compte tenu de la présence d'aspirine dans ce médicament, son utilisation au cours de la grossesse est déconseillée.

Le dipyridamole et les salicylés sont excrétés dans le lait maternel : l'allaitement est déconseillé au cours du traitement par ce médicament.

4.1.13 Pratique

L'objectif de la prévention est de diminuer le risque de récurrences et de limiter les complications.

L'**Asasantine**[®] LP peut être employée comme traitement préventif de première intention mais des traitements alternatifs existent et une aggravation de problèmes vasculaires préexistants peut survenir du fait des propriétés vasodilatatrices du dipyridamole. Même si le service médical rendu par cette spécialité reste important, son utilisation ne s'est pas généralisée.

La Haute Autorité de Santé rappelle également que pour la prévention des récurrences, la lutte contre les facteurs de risques vasculaires (hypertension artérielle tout particulièrement, hypercholestérolémie et tabagisme) est essentielle.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.2 Prasugrel EFIENT®

4.2.1 Pharmacologie

Le prasugrel appartient à la famille des thiénoypyridines. Il s'agit donc d'un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type P2Y₁₂ sur les plaquettes.

4.2.2 Présentation

Efient® 10mg comprimés pelliculés boîte de 30 (398 796-9)

Efient® 10mg comprimés pelliculés boîte de 90 (574 530-2)

Laboratoire Lilly France

Classe ATC B01AC22

AMM du 25/02/2009

SMR niveau important

ASMR niveau V

Liste I

Remboursé à 65%

4.2.3 Indications

Efient®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des accidents athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

4.2.4 Posologies

Ce médicament doit être initié à une dose de charge unique de 60 mg à la fin de l'ICP puis poursuivi par une dose de 10 mg une fois par jour. Les patients sous prasugrel doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 à 325 mg par jour).

Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt **d'Efient**® soit cliniquement indiqué.

Le traitement par l'AAS doit être poursuivi.

4.2.5 Populations particulières

4.2.5.1 Patients âgés de plus de 75 ans

Efient[®] ne doit pas être prescrit chez les sujets de plus de 75 ans en raison d'un risque hémorragique accru.

L'AMM européenne d'**Efient**[®] mentionne une dose d'entretien réduite à 5mg (uniquement après une étude attentive du rapport bénéfice/risque individuel) chez ces patients, or les données sur la dose 5mg sont basées uniquement sur des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de cette dose chez ces patients n'est actuellement disponible.

Les patients de plus de 75 ans ne doivent pas être traités par **Efient**[®].

4.2.5.2 Patients de moins de 60 kg

Efient[®] ne doit pas être prescrit chez les sujets de moins de 60 kg en raison d'un risque hémorragique accru.

L'AMM européenne d'**Efient**[®] mentionne une dose d'entretien réduite à 5mg (uniquement après une étude attentive du rapport bénéfice/risque individuel) chez ces patients, or les données sur la dose 5mg sont basées uniquement sur des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de cette dose chez ces patients n'est actuellement disponible.

Les patients de moins de 60 kg ne doivent pas être traités par ce médicament.

4.2.5.3 Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale terminale.

L'expérience thérapeutique est limitée au sein cette population.

4.2.5.4 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'expérience thérapeutique est limitée au sein de cette population.

4.2.5.5 Enfants et adolescents

Efient[®] n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur sa sécurité d'emploi et de son efficacité.

4.2.6 Administration

Efient[®] peut être administré au cours ou en dehors des repas. Il convient de ne pas écraser ni couper le comprimé.

L'administration de la dose de charge du prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide.

4.2.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- syndrome hémorragique et hémorragie interne, AVC et ischémie cérébrale,
- insuffisance hépatique sévère,
- sujets âgés et patients de faible poids.

4.2.8 Précautions d'emploi

4.2.8.1 Risque hémorragique/de saignement

Il convient d'utiliser **Efient**[®] avec prudence dans les situations suivantes :

- maladie hémorragique,
- hémophilie,
- anémie,
- thrombopénie,
- hypertension intracrânienne,
- traumatismes intracrâniens et crâniens,
- traumatismes récents (tête, cou, thorax, hanche, genoux,...),
- hémorragie digestive,
- ulcère gastroduodéal.

4.2.8.2 Chirurgie

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leur médecin et leur dentiste qu'ils prennent du prasugrel avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament.

Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée, et qu'un effet antiagrégant plaquettaire n'est pas souhaité, **Efient**[®] doit être arrêté au moins sept jours avant l'intervention.

4.2.9 Interactions médicamenteuses

Peu d'interactions médicamenteuses sont signalées. Il faut cependant faire attention à l'administration concomitante de traitement augmentant le risque hémorragique.

4.2.10 Effets indésirables

4.2.10.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.2.10.1.1 Troubles de la peau et des appendices

Ces effets indésirables sont eczéma, éruptions cutanées, érythème, érythème polymorphe, lichen, œdème de Quincke/angiodème, prurit, syndrome de Steven-Johnson, toxidermie bulleuse et urticaire et peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et ils sont fréquents.

4.2.10.1.2 Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques

Ces effets indésirables sont un trouble de la cicatrisation, une conjonctive hyperhémie, des ecchymoses, une épistaxis, des hématomes, des hémorragies, un purpura, une rectorragie, des saignements gastro-intestinaux (effets indésirables cliniques) et une agranulocytose, une anémie, une aplasie médullaire, une éosinophilie, une hématurie, une leucopénie, une neutropénie, une pancytopenie (effets indésirables paracliniques). Ils peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et ils sont fréquents.

Ils sont favorisés par un terrain hémorragique, une intervention chirurgicale, un traumatisme, une insuffisance hépatique, un faible poids, un âge supérieur à 75 ans et certaines associations médicamenteuses.

4.2.10.1.3 Troubles gastro-intestinaux

Ces effets indésirables sont une colite, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, dyspésie, flatulence, gastralgies, nausées, vomissements, pancréatite aiguë, stomatite, ulcères (effets indésirables cliniques) et hyperamylasémie, hyperlipasémie (effets indésirables paracliniques). Ils peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et ils sont fréquents.

4.2.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Un surdosage en prasugrel peut entraîner des saignements, des hémorragies et un allongement du temps de saignement, voire des complications hémorragiques ultérieures.

4.2.11 Anaphylaxie

Risque allergique rare ou exceptionnel.

4.2.12 Grossesse et allaitement

Aucune étude clinique n'a été conduite chez la femme enceinte. Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Il n'existe aucune donnée sur le passage de ce médicament dans le lait maternel.

4.2.13 Pratique

Efient[®] est un médicament de première intention prescrit en association à l'aspirine. Il s'agit d'un traitement de prévention secondaire visant à réduire la morbi-mortalité associée aux SCA. Actuellement, cette prévention est basée sur l'association **Plavix**[®] et AAS, dont les modalités d'utilisation sont connues.

La survenue d'évènements hémorragiques conduisant à l'arrêt du traitement est plus importante chez les patients traités par **Efient**[®] et AAS. Ce risque hémorragique est majoré chez les personnes de plus de 75 ans et de plus de 60 kilogrammes chez lesquelles cette spécialité ne peut être utilisée. De plus, des cas d'hypersensibilités graves incluant des cas d'angioedèmes ont été rapportés.

En conséquence, l'association de l'**Efient**[®] et de l'AAS peut être une alternative à l'association **Plavix**[®] et AAS dans les indications de l'AMM mais nécessite une vigilance particulière.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.3 Dabigatran étéxilate PRADAXA[®]

4.3.1 Pharmacologie

Le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui, après administration par voie orale, est rapidement convertie en substance active, le dabigatran. **Pradaxa**[®] est un antithrombinique direct non peptidique ou anti-IIA direct. Sa spécificité est d'être un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine libre mais également de la thrombine liée à la fibrine.

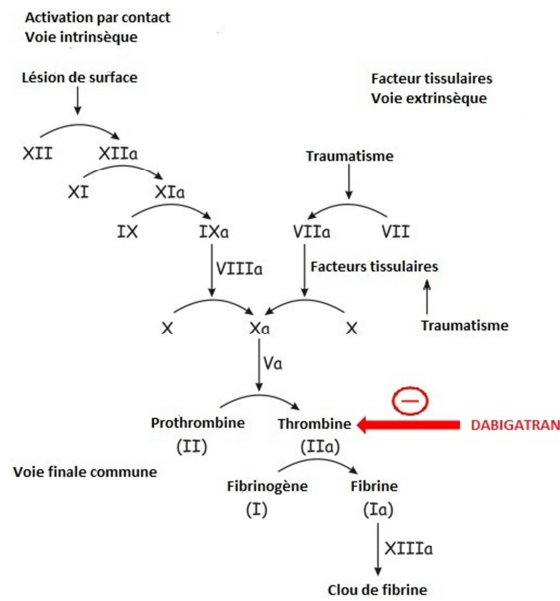


Figure 15 : Site d'action du dabigatran étéxilate

4.3.2 Présentation

Pradaxa[®] 75 mg gélules boîte de 10 (385 255-4)

Pradaxa[®] 75 mg gélules boîte de 30 (385 256-0)

Pradaxa[®] 110 mg gélules boîte de 10 (385 260-8)

Pradaxa[®] 110 mg gélules boîte de 30 (385 261-4)

Laboratoire Boehringer Ingelheim int

Classe ATC B01AE07

AMM du 18/03/2008

SMR : niveau important

ASMR : niveau V (aucune amélioration)

Liste I

Remboursé à 65%

4.3.3 Indications

Ce médicament est indiqué en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

4.3.4 Posologies

4.3.4.1 Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genoux

L'instauration du traitement se fait en une prise de 110 mg une à quatre heures après le début de l'intervention. La posologie d'entretien sera de 220 mg (2 gélules à 110 mg) par jour en une prise pendant 10 jours.

Si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 220 mg une fois par jour, dès le début.

4.3.4.2 Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche.

L'instauration du traitement se fait en une prise de 110 mg une à quatre heures après le début de l'intervention. La posologie d'entretien sera de 220 mg (2 gélules de 110mg) par jour en une prise pendant 28 à 35 jours.

Si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 220 mg une fois par jour, dès le début.

4.3.5 Populations particulières

4.3.5.1 Insuffisance hépatique

L'administration de **Pradaxa**[®] n'a pas été étudiée au sein de cette population.

4.3.5.2 Insuffisance rénale

Le dabigatran étant éliminé principalement par voie urinaire (85%), il doit être administré avec prudence chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Dans ce cas, il est possible d'adapter la posologie : la dose recommandée est de 150 mg/j, soit 2 gélules de 75 mg en une prise.

4.3.5.3 Patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg

Les études menées sur le dabigatran n'ayant pas inclus les poids extrêmes, il doit être administré avec prudence. Aucune adaptation de la dose ne semble nécessaire, seule une surveillance accrue est conseillée.

4.3.5.4 Patients âgés de plus de 75 ans

Aucune étude n'est disponible sur les sujets d'âge supérieur à 75 ans ; compte tenu de la diminution physiologique de la clairance de la créatinine dans cette population, on peut appliquer les mêmes recommandations que chez les insuffisants rénaux.

4.3.5.5 Sujets âgés de moins de 18 ans

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent. Son utilisation n'est donc pas recommandée.

4.3.6 Administration

Les gélules de **Pradaxa**[®] sont à avaler entières, dans de l'eau, avec ou sans aliment. En cas d'oubli d'une dose, il convient de prendre la dose quotidienne le lendemain sans doubler la dose pour compenser l'oubli.

4.3.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité au produit ou à un excipient,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance hépatique,
- saignement s veineux ou artériels importants ou syndrome hémorragique,
- trouble de la coagulation,
- traitement par quinidine.

4.3.8 Précautions d'emploi

4.3.8.1 Insuffisants hépatiques et rénaux

Pour les populations d'insuffisants hépatiques et/ou rénaux, se référer au paragraphe « populations particulières ».

4.3.8.2 Risque hémorragique

Une surveillance clinique étroite est recommandée dans les situations pouvant majorer le risque hémorragique.

4.3.8.3 Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'évènements thromboemboliques

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la tolérance du dabigatran étéxilate chez ces patients qui doivent être traités avec prudence.

4.3.8.4 Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

L'apparition d'hématomes périduraux ou rachidiens, susceptible d'induire une paralysie prolongée ou permanente, peuvent apparaître au cours d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Par conséquent, l'administration de **Pradaxa**[®] chez ces patients n'est pas conseillée.

4.3.9 Interactions médicamenteuses

Ce médicament ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la P-glycoprotéine comme la clarithomycine, le vérapamil, la quinidine et l'amiodarone : augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran avec majoration du risque hémorragique (précaution d'emploi).

Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé ; la posologie journalière conseillée en association à l'amiodarone est de 150 mg/j.

Ce médicament ne doit pas être associé aux inducteurs de la P-glycoprotéine comme la rifampicine ou le millerpertuis : diminution des concentrations plasmatiques du dabigatran avec minoration de son action.

Il peut interagir avec les médicaments qui contiennent de l'aspirine, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou un autre anticoagulant : le risque de saignement est alors augmenté.

L'étude de l'association du **Pradaxa**[®] au **Pantoprazole**[®] a montré une diminution de 30% de l'aire sous la courbe. Son association aux inhibiteurs de la pompe à proton est déconseillée.

4.3.10 Effets indésirables

4.3.10.1 Effets indésirables à dose thérapeutique

4.3.10.1.1 Troubles du système immunitaire

Ces effets indésirables sont des réactions allergiques qui peuvent apparaître au cours du traitement. Leur sévérité est considérée comme modérée, leur fréquence comme rare ou exceptionnelle.

En cas de réaction allergique, il convient d'arrêter le traitement.

4.3.10.1.2 Troubles des systèmes sanguins ou lymphatiques

Ces effets indésirables sont une épistaxis, de l'hémarthrose, des hémorragies digestives, un méléna, une rectorragie (effets indésirables cliniques) et des anémies, des modifications de l'hématocrite, une hématurie, des troubles de l'hémostase et de l'hémoglobine (effets indésirables paracliniques) qui peuvent apparaître en cours de traitement.

Ils sont considérés comme fréquents.

4.3.10.1.3 Troubles hépatobiliaires

Pradaxa[®] peut provoquer une atteinte hépatique (effet indésirable clinique) avec modification des ALAT, ASAT, bilirubine, gamma GT et de la PAL (effets indésirables paracliniques) en cours de traitement.

Ces effets indésirables sont rares.

4.3.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Ces effets indésirables sont des saignement/hémorragies avec des troubles de l'hémostase.

4.3.11 Anaphylaxie

Risque allergique rare ou exceptionnel

4.3.12 Grossesse et allaitement

L'effet de ce médicament sur la femme enceinte et l'enfant à naître est mal connu : ce médicament est déconseillé pendant la grossesse.

Ce médicament est susceptible de passer dans le lait maternel. Un choix doit être fait entre le traitement et l'allaitement.

On s'orientera vers des anticoagulants mieux évalués.

4.3.13 Pratique

Pradaxa[®] est une spécialité récente qui peut être utilisée en première intention dans la prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG.

C'est une alternative intéressante aux traitements actuels (HBPM, HNF ou **Arixtra**[®]) du fait de sa présentation sous forme orale plus pratique pour le patient, de l'absence de risque de survenue de thrombopénie induite par l'héparine ou TIH, de son utilisation théoriquement possible chez des patients particuliers (insuffisants rénaux, patients de poids extrêmes ou âgés) et de la non nécessité d'un suivi biologique.

En revanche, son administration par voie orale peut également présenter un désavantage en cas de survenue de vomissements dans les heures qui suivent l'intervention chirurgicale.

Il faut également noter que les études qui ont été menées afin d'évaluer le bénéfice clinique du dabigatran étéxilate par rapport à l'énoxaparine étaient des études de non infériorité.

Des études de tolérance européennes incluant la France sont en cours.

En conséquence, **Pradaxa**[®] n'apporte pour le moment pas d'amélioration du service médical rendu. Des études sont en cours afin de mieux connaître ses caractéristiques.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.4 Héparine calcique **CALCIPARINE**[®]

4.4.1 Pharmacologie

L'héparine calcique est une Héparine Non fractionnée (HNF). C'est un polysaccharide extrait de poumon de bœuf ou d'intestin de porc, agissant en accélérant de façon considérable l'action de l'antithrombine III (inhibiteur de la coagulation) en inhibant la thrombine (facteur IIa), le facteur Xa et le facteur XIIa.

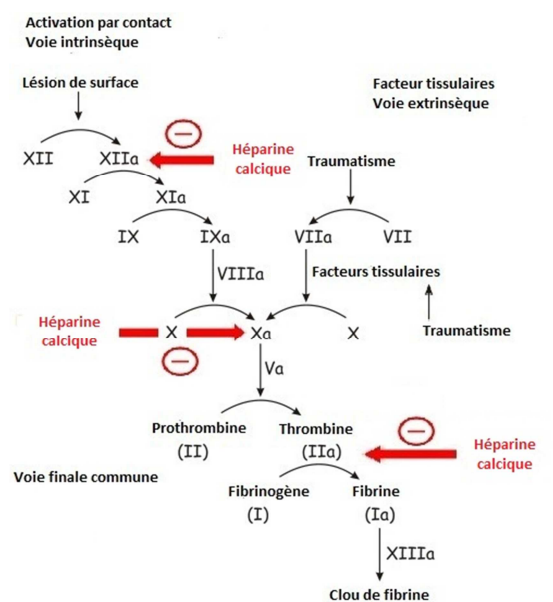


Figure 16 : Site d'action de l'héparine calcique

4.4.2 Présentation

Calciparine[®] sol inj SC à 5000 UI/0,2 ml boîte de 2 (318 786-1)

Calciparine[®] sol inj SC à 7500 UI/0,3 ml boîte de 2 (318 785-5)

Calciparine[®] sol inj SC à 12500 UI/0,5 ml boîte de 2 (313 310-9)

Calciparine[®] sol inj SC à 20000 UI/0,8 ml boîte de 2 (301 676-3)

Calciparine[®] sol inj SC à 25000 UI/1 ml boîte de 2 (301 678-6)

Laboratoire Sanofi – Aventis France

Classe ATC B01AB01

SMR : niveau important

Liste I

Remboursé à 65%

4.4.3 Indications

4.4.3.1 Traitements

- des thromboses veineuses constituées et embolies pulmonaires, à la phase aiguë,
- de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë,
- des embolies artérielles extracérébrales.

4.4.3.2 Prévention des accidents thromboemboliques veineux

- en milieu chirurgical,
- chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (post-infarctus, insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébrale ischémique avec paralysie des membres inférieurs). Utilisation réservée dans ce cas à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une HBPM.

4.4.4 Posologies

4.4.4.1 Traitements

La posologie classique est de 500 UI/Kg/24h par voie SC en deux injections (toutes les 12 heures) ou trois injections (toutes les 8 heures) en fonction du volume à injecter (une injection SC d'un volume supérieur à 0,6 ml diminuerait la résorption de l'héparine).

4.4.4.2 Prévention

En milieu chirurgical, un schéma thérapeutique standard peut être proposé : 5000 UI 2 heures avant l'intervention puis 5000 UI toutes les 12 heures pendant au moins dix jours suivants l'intervention.

Dans les autres situations, la posologie classique est de 5000 UI toutes les 12 heures.

4.4.5 Populations particulières

4.4.5.1 Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

4.4.5.2 Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire même en cas d'insuffisance rénale terminale.

4.4.6 Administration

La concentration de cette héparine est de 25000 UI/ml. Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en UI.

Voie SC stricte. Ne pas injecter par voie intra-musculaire.

Technique :

- l'injection doit être réalisée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postéro-latérale, tantôt à droite, tantôt à gauche,
- l'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli doit être maintenu durant toute la durée de l'opération.

4.4.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité à l'héparine,
- antécédent de thrombopénies induites par l'héparine (TIH), les HNF ou les HBPM,
- syndromes hémorragiques (traitement curatif),
- troubles de l'hémostase (traitement curatif),
- hémorragie cérébrale (traitement curatif),

- anesthésie péridurale et rachianesthésie (traitement curatif).

4.4.8 Précautions d'emploi

4.4.8.1 Situations à risques

Une surveillance renforcée est nécessaire dans les cas suivants : antécédent d'ulcère digestif, maladie vasculaire de la choroïdée, période post-opératoire (chirurgie du cerveau et de la moelle épinière) et réalisation d'une ponction lombaire.

4.4.8.2 Surveillance biologique

4.4.8.2.1 Traitement curatif

La surveillance biologique doit être au minimum quotidienne.

Le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières prises. Il faut refaire un prélèvement après chaque ajustement de posologie.

Temps de Céphaline Activé TCA : doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé.

Activité anti Xa : doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml (test spécifique).

4.4.8.2.2 Traitement préventif

La surveillance du TCA ou de l'activité anti Xa ne sont pas indispensables mais il faut procéder à une numération plaquettaire.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50% entre deux numérations successives.

4.4.8.3 Surveillance biologique en cas de relais par les AVK

Chaque fois que cela est possible, les AVK seront introduits entre le premier et le troisième jour de traitement, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas sept à dix jours.

En raison du temps de latence précédent le plein effet des AVK, l'héparine ne sera interrompue que lorsque l'INR sera deux jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitable.

Pendant cette période, la surveillance du TCA sera particulièrement attentive pour éviter un risque hémorragique.

4.4.8.4 Surveillance particulière en cas de traitement prolongé

En cas de traitement prolongé, une surveillance biologique de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux).

4.4.9 Interactions médicamenteuses

4.4.9.1 Majoration du risque hémorragique

L'administration simultanée de la calciparine et de médicaments appartenant à des classes médicamenteuses agissant à différents niveaux de l'hémostase (ainsi que le dextran 40), nécessite une surveillance clinique accrue.

4.4.10 Effets indésirables

4.4.10.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.4.10.1.1 Troubles de la peau et des appendices

L'administration sous-cutanée de l'héparine calcique est très souvent accompagnée d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel inadéquat.

Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

De rares cas de nécroses cutanées au point d'injection ont été signalés avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement est immédiate.

De très rares cas de calcinose ont été observés au point d'injection, essentiellement chez des patients insuffisants rénaux sévères.

Dans certains cas exceptionnels, une alopecie peut survenir.

4.4.10.1.2 Troubles du système sanguin

Les traitements par **Calciparine**[®] entraînent très fréquemment des manifestations hémorragiques dont la survenue est majorée par la présence de facteurs de risques associés. Ces troubles sont sévères et doivent conduire soit à l'adaptation de la posologie et à une surveillance renforcée, soit à l'arrêt du traitement

Des thrombopénies ont fréquemment été rapportées. Celles-ci sont de deux types :

- type I : habituellement modérées (plaquettes > 100 000/mm³), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
- type II : plus graves, plus rares et plus tardives (après le 5^e jour) mais qui nécessitent l'arrêt du traitement.

Ces évènements seraient plus fréquents avec les HNF qu'avec les HBPM.

De très rares cas d'hématomes spinaux dans le cadre d'anesthésies péridurales, de rachianesthésies et de ponctions lombaires ont été décrits.

4.4.10.1.3 Troubles du système immunitaire

Ce sont des manifestations d'hypersensibilité, peu fréquentes, localisées ou généralisées, notamment de l'urticaire, un prurit, des éruptions, des érythèmes, des conjonctivites, des rhinites, de l'asthme, une cyanose, une tachypnée, une sensation d'oppression, de la fièvre, des œdèmes, angio-neurotiques et plus rarement un choc anaphylactique. Dans certains cas, leur apparition doit conduire à l'arrêt du traitement.

4.4.10.1.4 Troubles musculo-squelettiques

Des cas exceptionnels d'ostéoporose ont été observés lors de traitements prolongés. La déminéralisation osseuse est dose et durée dépendante.

4.4.10.1.5 Troubles métaboliques

De très rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique ont été rapportés chez des patients à risques (diabétiques, insuffisants rénaux). Ils doivent conduire à l'arrêt du traitement. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée de traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez ces patients.

4.4.10.1.6 Troubles rénaux et génito-urinaires

L'effet indésirable décrit est le priapisme et nécessite l'arrêt du traitement et une hospitalisation.

Le priapisme est une urgence. Le pronostic des priapismes sous héparine est mauvais car les séquelles (impuissance) semblent plus importantes pour les priapismes sous héparines par rapport aux autres étiologies.

4.4.10.1.7 Troubles hépato-biliaires

Des cas d'élévation transitoires des transaminases et des gamma GT ont été décrits. Ces troubles seraient fréquents.

4.4.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Le surdosage accidentel après administration de doses massives d'héparine peut entraîner des complications hémorragiques. Le risque hémorragique est proportionnel au niveau d'hypocoagulabilité et à l'intégrité vasculaire de chaque malade.

4.4.11 Anaphylaxie

4.4.12 Antidote

Il existe un antidote : le sulfate ou le chlorhydrate de protamine (IV lente, en milieu hospitalier).

4.4.13 Grossesse et allaitement

L'héparine ne traverse pas le placenta et aucune malformation ni fœtotoxicité n'ont été décrites chez l'animal ou dans l'espèce humaine. Cependant, lors de l'utilisation chez la femme enceinte, une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques utéroplacentaires (notamment au moment de l'accouchement).

L'héparine n'est pas excrétée dans le lait maternel et ne passe pas la barrière digestive. L'allaitement est possible.

4.4.14 Pratique

La **Calciparine**[®] est une HNF. Son utilisation au cours d'un traitement préventif est réservée aux patients alités et atteints d'une insuffisance rénale sévère. Elle est également utilisée en traitement curatif mais présente des inconvénients : la surveillance biologique du traitement est contraignante (TCA et activité anti-Xa), l'administration consiste en deux voire trois injections par jour, et les risques d'apparition de TIH et d'hémorragies seraient plus élevés qu'avec une HBPM.

Son intérêt principal en ambulatoire semble résider dans sa possible utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.5 Enoxaparine sodique LOVENOX[®]

4.5.1 Pharmacologie

L'énoxaparine sodique **Lovenox[®]** est un fragment d'héparine de bas poids moléculaire, dans laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes ont été dissociées.

Elle agit principalement sur le facteur Xa.

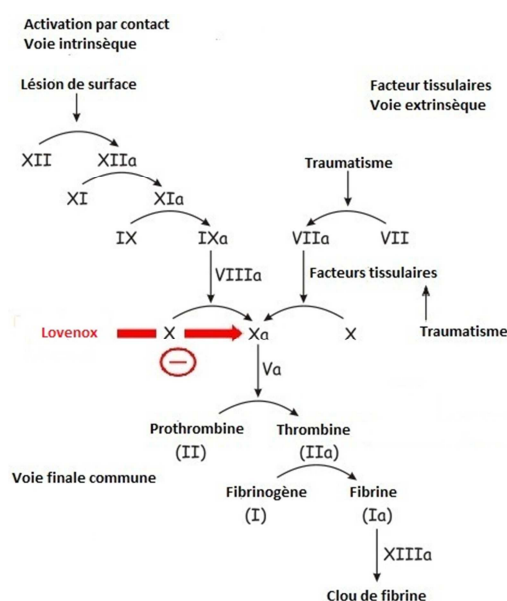


Figure 17 : Site d'action de l'énoxaparine sodique

4.5.2 Présentation

Lovenox[®] sol inj SC et IM à 2000 UI anti Xa/0,2 ml bte 2 (364 683-7)

Lovenox[®] sol inj SC et IM à 2000 UI anti Xa/0,2 ml bte 6 (364 684-3)

Lovenox[®] sol inj SC et IM à 4000 UI anti Xa/0,4 ml bte 2 (364 686-6)

Lovenox[®] sol inj SC et IM à 4000 UI anti Xa/0,4 ml bte 6 (364 687-2)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 6000 UI anti Xa/0,6 ml bte 2 (364 690-3)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 6000 UI anti Xa/0,6 ml bte 10 (364 692-6)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 8000 UI anti Xa/0,8 ml bte 2 (364 693-2)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 8000 UI anti Xa/0,8 ml bte 10 (364 694-9)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 10000 UI anti Xa/1 ml bte 2 (364 688-9)

Lovenox[®] sol inj SC et IV à 10000 UI anti Xa/1 ml bte 10 (364 689-5)

Laboratoire Sanofi – Aventis France

Classe ATC B01AB05

SMR : niveau important

Liste I

Remboursé à 65%

4.5.3 Posologies en fonction des indications

4.5.3.1 Lovenox[®] 2000 UI anti Xa/0, 2 ml et 4000 UI anti Xa/0,4 ml

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé :

- une injection deux heures avant l'intervention puis une injection par jour à 2000 UI anti Xa dans les situations à risque thrombogène modéré,
- une injection douze heures auparavant à 4000 UI anti-Xa puis une injection deux heures avant l'intervention à 2000 UI anti-Xa puis une injection par jour à 4000 UI anti Xa dans les situations à risque thrombogène élevé (chirurgie de la hanche ou du genou, oncologie, antécédent de maladie thromboembolique).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à déambulation active et complète du patient (en moyenne dix jours, durée qui peut être augmentée jusqu'à quatre ou cinq semaines en cas de chirurgie orthopédique de hanche).

Si le risque persiste, il faut envisager un traitement par un anticoagulant oral.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée inférieure à 4 heures) : en milieu hospitalier.

4.5.3.2 Lovenox[®] 4000 UI anti Xa/0,4 ml

Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection aiguë :

- insuffisance cardiaque de stade III ou IV (classification NYHA),
- insuffisance respiratoire aiguë,
- épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

Une injection sous-cutanée par jour à 4000 UI anti Xa pendant six à quatorze jours. Au-delà, il faut instaurer un traitement par anticoagulant oral.

4.5.3.3 Lovenox[®] 6000 UI anti Xa/0,6 ml, 8000 UI anti Xa/0,8 ml et 10000 UI anti Xa/1 ml

Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.

La posologie est de deux injections de 100 UI anti Xa/kg, espacées de douze heures.

Le traitement par Lovenox[®] ne doit pas excéder dix jours. Il doit être relayé le plus tôt possible par les anticoagulants oraux.

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association à l'aspirine : milieu hospitalier.

Traitement de l'infarctus du myocarde aiguë avec un sus décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire : milieu hospitalier.

4.5.4 Populations particulières

4.5.4.1 Insuffisance rénale

Les HBPM s'éliminent principalement par le rein et toute insuffisance rénale peut provoquer un surdosage relatif : utilisation déconseillée à dose curative si la clairance de la créatinine est entre 30 et 60 ml/min, et en traitement préventif si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. L'énoxaparine sodique ne doit pas être utilisée aux doses curatives en cas d'insuffisance rénale sévère.

4.5.4.2 Sujets âgés

Du fait de la détérioration de la fonction rénale au sein de cette population, il convient de renforcer la surveillance clinique et biologique.

4.5.4.3 Patients de poids extrêmes

L'efficacité des HBPM n'a pas été évaluée pour des patients de plus de 100 Kg.

Le risque hémorragique n'a pas été évalué pour les patients de moins de 40 Kg.

4.5.4.4 Pédiatrie

En raison de l'absence de donnée concernant l'administration de l'énoxaparine à cette population, son utilisation n'est pas recommandée.

4.5.4.5 Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaque mécaniques

L'utilisation de l'énoxaparine en prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été spécifiquement étudiée.

4.5.5 Administration

Voie sous-cutanée (en-dehors de l'indication en hémodialyse et dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST ou un bolus IV est nécessaire : milieu hospitalier). Ne pas injecter par voie intra-musculaire.

Technique :

- ne pas purger la seringue,
- de préférence chez le patient en décubitus,
- dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche,
- introduire l'aiguille perpendiculairement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané, réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues préremplies sont équipées d'un système de sécurité automatique. Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste, lorsque le piston arrive en butée, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient. Il est nécessaire d'appuyer sur le piston à fond pour déclencher le système de sécurité.

4.5.6 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité à l'énoxaparine, à l'héparine et aux HBPM,
- antécédent de thrombopénies induites par l'héparine (TIH), les HBPM ou les HNF,
- syndromes hémorragiques,

- troubles de l'hémostase,
- insuffisance rénale sévère chronique,
- saignements évolutifs cliniquement significatifs,
- anesthésie (anesthésie péridurale et rachianesthésie) lors d'un traitement curatif.

4.5.7 Précautions d'emploi (en ambulatoire)

4.5.7.1 Hémorragies

Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent survenir au cours du traitement.

4.5.7.2 Insuffisance rénale

Avant d'instaurer un traitement par **Lovenox**[®], il faut obligatoirement évaluer la fonction rénale en calculant la clairance rénale de la créatinine. En effets, les HBPM s'éliminent principalement par le rein et toute insuffisance rénale peut provoquer un surdosage relatif.

4.5.7.3 Surveillance biologique

4.5.7.3.1 Surveillance plaquettaire

En raison du risque de survenue de TIH (pic de fréquence au dixième jour), il convient de surveiller la numération plaquettaire : numération avant l'instauration du traitement (ou au plus tard dans les 24h suivant l'instauration du traitement) puis deux fois par semaine en moyenne.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes $< 100\,000\text{ mm}^3$ et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50% entre deux numérations successives.

4.5.7.3.2 Surveillance en cas de relais héparine par les AVK

Il faut renforcer la surveillance clinique et biologique en mesurant le temps de Quick exprimé en INR, pour contrôler l'effet des AVK.

En raison du temps de latence précédent le plein effet des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

4.5.8 Interactions médicamenteuses

4.5.8.1 Hyperkaliémie

Les héparines sont susceptibles de provoquer une hyperkaliémie. Le risque est majoré en cas d'administration simultanée de **Lovenox**[®] et d'autres médicaments hyperkaliémisants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémisants, les IEC, les ARA II, les AINS, la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime).

4.5.8.2 Majoration du risque hémorragique

L'administration simultanée de l'énoxaparine sodique, aux doses préventives ou curatives, et de médicaments appartenant à des classes médicamenteuses agissant à différents niveaux de l'hémostase (ainsi que le dextran 40), nécessite une surveillance clinique accrue.

4.5.9 Effets indésirables

4.5.9.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.5.9.1.1 Troubles de la peau et des appendices

Hématomes, douleurs locales au point d'injection, érythème, induration, nécrose cutanée, œdème et purpura dont les survenues sont favorisées par le non-respect des techniques d'injections.

Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Ces troubles sont fréquents.

L'apparition d'une nécrose cutanée justifie la suspension immédiate du traitement.

4.5.9.1.2 Troubles du système sanguin

Ce sont des phénomènes hémorragiques qui surviennent en présence de facteurs de risques associés et du non-respect des modalités thérapeutiques. Ces troubles sont sévères et doivent conduire soit à l'adaptation de la posologie et à une surveillance renforcée, soit à l'arrêt du traitement.

Des thrombopénies ont fréquemment été rapportées. Celles-ci sont de deux types :

- type I : habituellement modérées (plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,

- type II : plus graves, plus rares et plus tardives (après le 5^e jour) mais qui nécessitent l'arrêt du traitement.

Ces évènements seraient plus fréquents avec les HNF qu'avec les HBPM.

De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'une HBPM au cours d'une rachianesthésie ou anesthésie péridurale et qui ont entraînés des lésions neurologiques variables dont des paralysies prolongées ou permanentes.

Leur sévérité est jugée comme modérée à sévère et ils sont fréquents.

4.5.9.1.3 Troubles hépatobiliaires

Des cas d'élévation transitoires des transaminases ont été décrits. Ces troubles seraient fréquents.

4.5.9.1.4 Troubles du système immunitaire

Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du traitement.

Très rares cas de vascularites dues à une hypersensibilité.

Très rares cas d'éosinophilies, isolées ou associées à des effets cutanés, réversibles à l'arrêt du traitement.

Leur sévérité est considéré comme modérée à sévère ; ils sont rares voir exceptionnels.

4.5.9.1.5 Troubles du métabolisme

Des cas d'hyperkaliémie ont été observés lors d'un traitement par l'énoxaparine.

4.5.9.1.6 Troubles génito-urinaires

Les héparines peuvent provoquer un priapisme (urgence médicale). Il n'existe pas de données sur le priapisme sous énoxaparine mais en raison de l'appartenance de ce médicament à la classe des héparines, on ne peut exclure un risque potentiel.

4.5.9.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'HBPM pourrait entraîner des complications hémorragiques.

4.5.10 Anaphylaxie

Le risque allergique est faible.

4.5.11 Antidote

Il existe un antidote : le sulfate ou le chlorhydrate de protamine (IV lente, en milieu hospitalier).

4.5.12 Grossesse et allaitement

En clinique, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'énoxaparine aux doses préventives au cours du premier trimestre de la grossesse et l'expérience de son utilisation au cours des deuxième et troisièmes trimestres de la grossesse est limitée à un nombre restreint de cas.

En conséquence, il convient :

- de ne pas utiliser l'énoxaparine aux doses curatives au cours de la grossesse,
- de ne pas utiliser l'énoxaparine aux doses préventives au cours du premier trimestre,
- de n'utiliser l'énoxaparine qu'en cas de nécessité au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il n'existe pas de données disponibles chez les femmes qui allaitent, mais la résorption digestive chez le nouveau-né de l'énoxaparine étant à priori improbable, son utilisation n'est pas déconseillée.

4.5.13 Pratique

Lovenox[®] est une HBPM qui peut être utilisée comme traitement de première intention dans les indications de l'AMM. Les formes à 2000 et 4000 UI anti-Xa sont réservées aux traitements prophylactiques tandis que les formes à 6000, 8000 et 10000 UI anti-Xa sont réservées aux traitements curatifs.

L'avantage, par rapport aux héparines non fractionnées, est un risque théorique moindre d'hémorragies et de TIH, d'une action prolongée (et donc d'un nombre d'administration diminué) et d'une surveillance biologique plus limitée (numération plaquettaire).

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'une HNF sera privilégiée.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.6 Fondaparinux sodique ARIXTRA®

4.6.1 Pharmacologie

L'Arixtra® est un pentasaccharide de synthèse représentant la plus petite séquence polysaccharidique de l'héparine capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa libre.

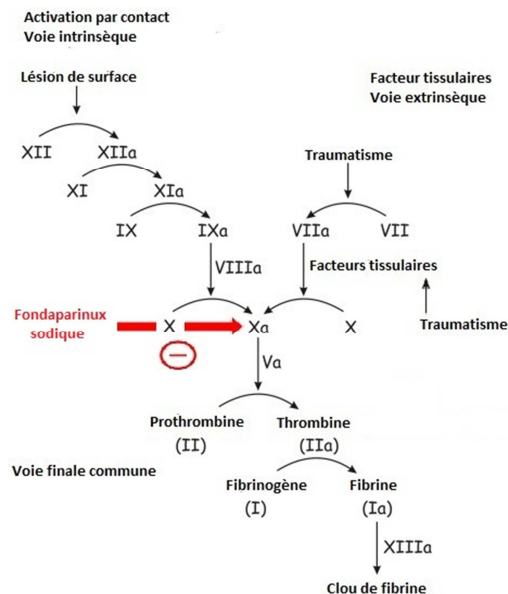


Figure 18 : Site d'action du fondaparinux sodique

4.6.2 Présentation

Arixtra® 2,5mg/0,5ml sol inj : 2 ser pré/0,5ml (359 225-4)

Arixtra® 2,5mg/0,5ml sol inj : 7 ser pré/0,5ml (259 226-0)

Arixtra® 5mg/0,4ml sol inj : 2 ser pré/0,4ml (365 647-4)

Arixtra® 5mg/0,4ml sol inj : 10 ser pré/0,4ml (365 649-7)

Arixtra® 7,5mg/0,6ml sol inj : 2 ser pré/0,6ml (365 650-5)

Arixtra® 7,5mg/0,6ml sol inj : 10 ser pré/0,6ml (365 652-8)

Arixtra® 10mg/0,8ml sol inj : 2 ser pré/0,8ml (365 653-4)

Arixtra® 10mg/0,8ml sol inj : 10 ser pré/0,8ml (365 653-7)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Classe ATC B01AX05

AMM du 21/03/2002

SMR niveau important

ASMR niveau III ou IV

Liste I

Remboursé à 65%

4.6.3 Indications

4.6.3.1 Arixtra[®] 2,5mg/0,5ml

Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieure telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.

Prévention des ETEV chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle qu'une insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (Intervention Coronaire Percutanée : ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée : milieu hospitalier.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombo-emboliques soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion : milieu hospitalier.

4.6.3.2 Arixtra[®] 5mg/0,4ml, Arixtra[®] 7,5mg/0,6ml, et Arixtra[®] 10mg/0,8ml

Prévention des TVP aiguës et des EP aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolise ou une embolectomie pulmonaire.

4.6.4 Posologies

4.6.4.1 Arixtra[®] 2,5mg/0,5ml

4.6.4.1.1 Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale

La posologie recommandée est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée en post-opératoire, 6 heures après la fin de l'intervention.

La durée de traitement moyenne est de 5 à 9 jours, jusqu' à déambulation du patient.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thromboembolique veineux perdure après le 9^{ème} jour post-opératoire et une prophylaxie peut être envisagée pour une durée allant jusqu' à 24 jours supplémentaires.

4.6.4.1.2 Patients en milieu médicale, à haut risque d'évènement thrombo-emboliques selon une évaluation du risque individuel

La posologie recommandée est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée.

Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été étudiée chez des patients en milieu médical.

4.6.4.2 Arixtra[®] 5mg/0,4ml, Arixtra[®] 7,5mg/0,6ml, et Arixtra[®] 10mg/0,8ml

Pour les deux indications (TVP et EP), la posologie recommandée de fondaparinux sodique est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (INR compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

4.6.5 Populations particulières

4.6.5.1 Arixtra® 2,5mg/0,5ml

4.6.5.1.1 Insuffisance rénale

4.6.5.1.1.1 Prophylaxie des évènements thromboemboliques veineux

Chez les patients dont la clairance rénale est inférieure à 20 ml/min, le fondaparinux ne doit pas être utilisé.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie devra être réduite à 1,5 mg par jour.

Chez les patients dont la clairance rénale de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

4.6.5.1.2 Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ; chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux ne doit pas être utilisé, ce groupe de patients n'ayant pas suffisamment été étudié.

4.6.5.1.3 Pédiatrie

L'utilisation de l'**Arixtra®** n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans étant donné l'insuffisance de données de tolérance et d'efficacité.

4.6.5.2 Arixtra® 5mg/0,4ml, Arixtra® 7,5mg/0,6ml, et Arixtra® 10mg/0,8ml

4.6.5.2.1 Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, mais chez les patients de plus de 75 ans il convient d'utiliser le fondaparinux avec précaution du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge.

4.6.5.2.2 Insuffisance rénale

Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (inférieure à 30 ml/min).

4.6.5.2.3 Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ; chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux ne doit pas être utilisé, ce groupe de patients n'ayant pas suffisamment été étudié.

4.6.5.2.4 Pédiatrie

L'utilisation de l'**Arixtra**[®] n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans étant donné l'insuffisance de données de tolérance et d'efficacité.

4.6.6 Administration

4.6.6.1 Administration sous-cutanée

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

4.6.6.2 Mode d'emploi

La seringue de sécurité se compose de :

- embout protecteur de l'aiguille,
- piston,
- ailette appuie-doigt,
- manchon de sécurité.

1. Lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec une serviette.

2. Sortir la seringue de la boîte et vérifier que :

- la date de péremption n'est pas dépassée,
- la solution est limpide et incolore à légèrement jaune et ne contient pas de particules,
- la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée.

3. Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable.

Choisissez un endroit dans la partie inférieure de l'abdomen à plus de 5 cm au moins du nombril.

Pour chaque injection, changer de côté, une fois à droite et une fois à gauche dans la région basse de l'abdomen. Cela diminuera la gêne au site d'injection. Si l'injection ne peut être pratiquée dans la région basse de l'abdomen, demandez conseil à votre infirmière ou à votre médecin.

4. Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.

5. Retirez l'embout de protection de l'aiguille, tournez-le d'abord, et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue.

Jetez l'embout de protection de l'aiguille.

6. Pincez délicatement la peau qui a été nettoyée pour faire un pli. Maintenez ce pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

7. Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur, perpendiculairement, dans le pli cutané.

8. Injectez tout le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible.

9. Relâchez le piston et l'aiguille se retirera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée.

Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle. Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez la dose prescrite dès que vous constatez l'oubli. Ne pratiquez pas de double injection pour compenser. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

4.6.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité à la substance active ou à un excipient,
- saignement évolutif cliniquement significatif,
- endocardite bactérienne aiguë,

- IR sévère avec clairance rénale de la créatinine inférieure à 20 ml/min (Arixtra[®] 2,5 mg/0,5 ml) ou 30 ml/min (Arixtra[®] 5 mg/0,4 ml, Arixtra[®] 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra[®] 10mg/ 0,8 ml).

4.6.8 Précautions d'emploi

4.6.8.1 Populations particulières

Pour les populations d'insuffisants hépatiques et/ou rénaux, ainsi que pour les personnes âgées et les enfants, se référer au paragraphe « populations particulières ».

4.6.8.2 Quel que soit le terrain

Ce médicament ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

4.6.8.3 Risque hémorragique/de saignement

Il convient d'utiliser **Arixtra[®]** avec prudence dans les situations suivantes :

- terrain hémorragique,
- troubles de la coagulation acquis ou congénitaux,
- thrombopénie,
- ulcère gastro-duodéal,
- hémorragie cérébrale,
- interventions chirurgicales : neurochirurgie, intervention chirurgicale rachidienne, intervention chirurgicale ophtalmique, intervention chirurgicale récente,
- autres traitements en cours susceptibles de modifier l'hémostase,
- chez les patients de faible poids (moins de 50 kg), il faut diminuer la posologie,
- chez les sujets âgés.

4.6.8.4 Anesthésie

Il y a majoration du risque d'hématome lors d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.

4.6.8.5 Nouveau-nés, nourrissons, enfants, adultes jeunes

L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

4.6.9 Interactions médicamenteuses

L'association de ce médicament avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement.

Les anticoagulants oraux (warfarine), les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament. La dose de ce médicament (10 mg) utilisée dans les études d'interaction était plus élevée que la dose recommandée dans l'indication actuelle. Ce médicament n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Si un relais doit être initié avec de l'héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection de ce médicament.

Si un relais par les antivitamines K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible.

4.6.10 Effets indésirables

4.6.10.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.6.10.1.1 Troubles de l'état général

Ces effets indésirables sont de l'asthénie, des bouffées vasomotrices, des troubles de la cicatrisation, des douleurs et une oppression thoracique, un érythème, de la fièvre, des infections cutanées, des œdèmes, des réactions locales au site d'injection et des syncopes.

Ces effets peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et leur fréquence exceptionnelle.

4.6.10.1.2 Troubles du système nerveux

Ces effets indésirables sont de l'anxiété, des céphalées, une confusion mentale, une somnolence diurne et des vertiges ou étourdissements.

Ces effets peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée et leur fréquence comme rare ou exceptionnelle.

4.6.10.1.3 Troubles de la peau et des appendices

Ces effets indésirables sont une éruption cutanée, des érythèmes et un prurit.

Ils peuvent apparaître en cours de traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée à sévère et leur fréquence rare ou exceptionnelle.

4.6.10.1.4 Trouble du système immunitaire

Le degré de sévérité de la réaction allergique est considérée comme modérée à sévère, sa fréquence rare ou exceptionnelle.

4.6.10.1.5 Trouble des systèmes sanguin et lymphatique

Les effets indésirables cliniques sont une épistaxis, une gingivorragie, des hématomes, des hématomes, des hémoptysies, un purpura et des saignements. Les effets indésirables paracliniques sont une anémie, des troubles de la coagulation et de l'hémostase, une hématurie et une thrombocytopénie.

Leur degré de sévérité est considéré comme sévère et leur fréquence comme modérée.

La survenue de ces effets est favorisée par un terrain hémorragique, des troubles de la coagulation, un ulcère gastroduodéal, une thrombopénie, une intervention chirurgicale, une anesthésie, un faible poids, un âge avancé, une insuffisance rénale chronique ou une association médicamenteuse.

En cas d'apparition d'un de ces effets, il convient d'arrêter le traitement.

4.6.10.1.6 Troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables sont des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation, des douleurs abdominales, une dyspepsie et une gastrite. Ils peuvent apparaître au cours du traitement.

Leur degré de sévérité est considéré comme modéré et leur fréquence de survenue rare ou exceptionnelle.

4.6.10.1.7 Troubles hépatobiliaires

Arixtra[®] peut provoquer une atteinte hépatique avec modification des enzymes hépatiques, de la bilirubine, des gamma GT et de la phosphatase alcaline au cours du traitement.

La sévérité de cette atteinte est considérée comme modérée à sévère et sa fréquence rare ou exceptionnelle.

4.6.10.1.8 Troubles du métabolisme et de la nutrition

Il existe un risque d'hyperuricémie/hyperazotémie ainsi que d'hypokaliémie pendant le traitement. Ces évènements restent exceptionnels.

4.6.10.1.9 Troubles cardio-vasculaires (uniquement **Arixtra**[®] 2,5 mg/0,5 ml)

Il existe un risque de survenue d'une fibrillation auriculaire, d'une hypotension artérielle ou d'une tachycardie pendant le traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée et leur fréquence comme rare ou exceptionnelle.

4.6.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Il existe un risque de saignement/hémorragie. Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement

4.6.11 Anaphylaxie

Réaction allergique rare ou exceptionnelle.

4.6.12 Grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée sauf nécessité absolue (études insuffisantes, passage transplacentaire et dans le lait maternel).

4.6.13 Pratique

Arixtra[®] est un anti-Xa utilisable par voie SC. Sous sa forme à 2,5 mg, il peut être utilisé comme traitement de première intention dans la prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieure, en prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque de complications thrombo-emboliques, et en prévention des ETEV chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques veineux, aigus pour une affection médicale aiguë. Il ne nécessite pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique. Son utilisation est contre-indiquée en cas de clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min et nécessite une adaptation posologique en cas de clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml. Un risque hémorragique grave existe et a fait l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

Les formes à 5, 7,5 et 10 mg sont utilisées en traitement de première intention en prévention des TVP aiguës et des EP aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolise ou une embolectomie pulmonaire. A l'instar de la forme à 2,5 mg, ces dosages ne nécessitent pas d'ajustement de dose en cas d'insuffisance hépatique. Une adaptation posologique est nécessaire en fonction du poids des patients. Ces dosages sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et la posologie doit être adaptée en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min.

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

4.7 Rivaroxaban XARELTO®

4.7.1 Pharmacologie

Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif du facteur Xa.

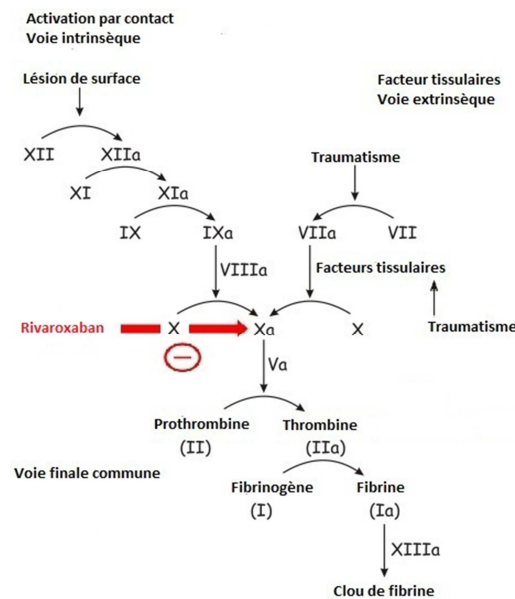


Figure 19 : Site d'action du rivaroxaban

Le **Xarelto®** est un médicament prometteur car il présente le double avantage d'être le premier anti-Xa oral et d'agir non seulement sur le facteur Xa libre mais également sur le facteur Xa engagé dans le complexe prothrombinase et sur le facteur Xa au sein du caillot.

4.7.2 Présentation

Xarelto[®] 10 mg comprimés pelliculés boîte de 5 (388 381-0)

Xarelto[®] 10 mg comprimés pelliculés boîte de 10 (388 382-7)

Xarelto[®] 10 mg comprimés pelliculés boîte de 30 (388 383-3)

Laboratoire BAYER SANTE

Classe ATC B01AX06

AMM du 30/09/2008

SMR niveau important

ASMR niveau IV

Liste I

Remboursé à 65%

4.7.3 Indications

Xarelto[®] est indiqué 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 du genou).

4.7.4 Posologies

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise oral quotidienne.

La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, à condition qu'une hémostase ait été obtenue.

La durée maximale de traitement est de 5 semaines en cas de chirurgie de la hanche et de 2 semaines en cas de chirurgie du genou.

4.7.5 Populations particulières

4.7.5.1 Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Il faut cependant utiliser **Xarelto**[®] avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère car les données cliniques montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban.

4.7.5.2 Insuffisance hépatique

Ce médicament peut être utilisé chez les patients cirrhotiques mais est contre-indiqué si le patient présente une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement cliniquement significatif.

4.7.5.3 Patients de plus de 65 ans et patients de poids extrêmes

Aucun ajustement posologie n'est recommandé.

4.7.5.4 Patients de moins de 18 ans

L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée étant donnée l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit.

4.7.6 Administration

Xarelto[®] peut être administré au cours ou en dehors des repas, avec un verre d'eau.

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

4.7.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- syndrome hémorragique et hémophilie,
- insuffisance hépatique ou rénale sévère,
- insuffisance hépatique associée à des troubles de la coagulation,
- grossesse et allaitement.

4.7.8 Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi concernent le risque hémorragique/ de saignement ; il faut donc être particulièrement vigilant lors des situations suivantes :

- hypertension artérielle,
- ulcères gastroduodénaux et de l'œsophage,
- rétinopathies et pathologies oculaires vasculaires,
- maladies cérébrovasculaires,

- fractures, intervention chirurgicales récentes, ponctions et anesthésies.

4.7.9 Interactions médicamenteuses

4.7.9.1 Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et des inhibiteurs du CYP3A4 (tels que les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la prothéase, le ritonavir...) a montré une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale du rivaroxaban. Cette augmentation de son activité pharmacodynamique peut entraîner un risque majoré de saignement.

4.7.9.2 Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et des inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis,...) entraîne une diminution de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale du rivaroxaban. Son activité pharmacologique est donc diminuée.

4.7.10 Effets indésirables

4.7.10.1 Effets indésirables à doses thérapeutiques

4.7.10.1.1 Troubles de l'état général

On peut constater une asthénie, de la fièvre, des malaises et l'apparition d'œdèmes au cours du traitement.

Leur fréquence est rare ou exceptionnelle.

4.7.10.1.2 Troubles du système nerveux

Ces symptômes sont des céphalées, des syncopes et des vertiges qui apparaissent au cours du traitement.

Leur fréquence est rare ou exceptionnelle.

4.7.10.1.3 Troubles de la peau et des appendices

Ce sont des éruptions, un prurit, une urticaire qui peuvent apparaître pendant le traitement.

Leur fréquence est rare ou exceptionnelle.

4.7.10.1.4 Troubles du système immunitaire

On peut observer des dermatites et des réactions allergiques.

Leur fréquence est rare ou exceptionnelle.

4.7.10.1.5 Troubles des systèmes sanguins ou lymphatiques

Ces effets indésirables sont une asthénie, des céphalées, une épistaxis, des hémorragies, des hématomes, des vertiges (effets indésirables cliniques) et une anémie, des troubles de la coagulation, une hématurie et une thrombocytose (effets indésirables paracliniques). Ces problèmes peuvent survenir au cours du traitement.

Leur sévérité est considérée comme modérée ou sévère et ils sont fréquents.

Leur survenue est favorisée par une hypertension artérielle, un syndrome hémorragique, des ulcères, des pathologies vasculaires,...

4.7.10.1.6 Troubles musculo-squelettiques

Des douleurs des extrémités peuvent apparaître au cours du traitement. Ces troubles sont exceptionnels.

4.7.10.1.7 Troubles gastro-intestinaux

Ces effets indésirables sont une constipation ou une diarrhée, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une sécheresse buccale au cours du traitement.

Ces troubles ne sont pas graves mais sont fréquents.

4.7.10.1.8 Troubles hépatobiliaires

Il y a un risque de survenue d'une atteinte hépatique et d'un ictère avec modifications des ASAT, ALAT, des gammas GT, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et de la lactico-deshydrogénase au cours du traitement.

La fréquence est rare ou exceptionnelle.

4.7.10.1.9 Troubles rénaux et cardiovasculaires

On peut constater l'apparition exceptionnelle d'une insuffisance rénale chronique (entraînant une hypercréatininémie et une hyperurémie/hyperazotémie) ou d'une tachycardie.

4.7.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage

Un surdosage en rivaroxaban peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacologiques du produit.

4.7.11 Anaphylaxie

Risque allergique rare ou exceptionnel

4.7.12 Grossesse et allaitement

Considérant le potentiel de toxicité sur la reproduction chez les animaux, le risque potentiel de saignement, le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban et l'absence de données chez la femme enceinte, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les données recueillies chez l'animal montrent également que le rivaroxaban est susceptible de passer dans le lait maternel. Il faudra donc choisir entre l'arrêt de l'allaitement et la suspension/arrêt du traitement.

4.7.13 Pratique

Le **Xarelto**[®] est un médicament récent. C'est le premier anti-Xa oral. Il peut être prescrit comme traitement de première intention dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (PTH ou PTG).

Ses caractéristiques sont intéressantes : son activité anti-Xa lui confèrerait une bonne efficacité avec un risque hémorragique moindre par rapport à un anti-IIa, aucune adaptation posologique ne serait théoriquement utile chez les sujets insuffisants rénaux modérés, âgés, obèses ou maigres, il ne nécessiterait pas de surveillance biologique. Il a obtenu un ASMR de niveau IV par rapport à l'énoxaparine dans ses indications. Cependant, les données concernant son utilisation chez les insuffisants hépatiques sont limitées et en cas d'insuffisance rénale sévère, les HNF restent le traitement de référence.

Le rivaroxaban est une molécule nouvelle et intéressante mais dont la connaissance doit être améliorée. Son suivi est en cours (pharmacovigilance et plan de gestion de risque).

Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.

5 Elaboration de sept fiches pratiques pour l'officine

Les fiches présentées dans cette partie sont destinées à être utilisées par les pharmaciens lors de son exercice au comptoir. Elles sont conçues de façon à lui rappeler les points importants à connaître lors de la dispensation et de lui permettre de répondre aux questions que les patients seraient susceptibles de lui poser.

FICHE OFFICINALE

ASASANTINE[®]

Antiagrégant plaquettaire, bithérapie augmentant l'AMPc et inhibant la voie de l'acide arachidonique

Dipyridamole + acide acétylsalicylique (DCI)

Gélules à libération prolongée à 200 mg/25 mg

Boîte de 60

Liste II

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 343 234-9

Laboratoire Boehringer Ingelheim France

Indications

Prévention de l'AVC après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose et datant de moins de **3 mois**.

ASMR V

L'amélioration du service médical rendu par l'association dipyridamole + acide acétylsalicylique par rapport à l'aspirine seule est importante.

Posologie

-1 gélule le matin et 1 gélule le soir, de préférence au cours du repas.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique : peu de données, utiliser avec précaution.

Insuffisance rénale : pas d'ajustement de dose.

Pédiatrie : pas d'expérience.

Conditions d'administration

Les gélules doivent être avalées entières, sans les croquer.

Contre-indications

-Hypersensibilité au dipyridamole, à l'aspirine, au salicylés et aux excipients

-Ulcère gastro-duodéal

-Maladie hémorragique

-Traitement par le méthotrexate à des doses supérieures à 15 mg par semaine

Interactions médicamenteuses

-Avec le MTX : CI si dose de MTX>15 mg/semaine ; surveillance hebdomadaire de l'hémogramme si MTX<15 mg/semaine.

-Avec les AINS>3 g/jour (risque ulcérogène).

-Avec les autres traitements antithrombotiques et la pentoxifylline par augmentation du risque hémorragique.

-Avec les glucocorticoïdes par voie générale (diminution de l'élimination de l'AAS).

-Avec les interférons α dont l'action serait diminuée.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles du système nerveux et du système immunitaire et des effets gastro-intestinaux (en général au début du traitement).

Effets fréquents : céphalées, vertiges, réactions allergiques (arrêt traitement), nausées, vomissements, diarrhées.

Effets peu fréquents : thrombopénie, agranulocytose, neutropénie, œdème pulmonaire.

Effets exceptionnels : myalgies, hypotension, tachycardie.

Points particuliers

-Présence de lactose et de saccharose : utilisation contre-indiquée en cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, de déficit en lactase, en sucrase-isomaltase.

-Patients ayant des risques de saignement : surveillance renforcée.

-Patients asthmatiques : le dipyridamole peut entraîner des bronchospasmes. Il devra donc être utilisé avec précaution chez les personnes asthmatiques ou porteuses d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

-Anaphylaxie : 20% des patients seraient allergiques à l'AAS.

-Grossesse et allaitement : l'Asasantine® ne doit pas être utilisé.

Docteur Général
Médecine générale
15 rue des oiseaux
87000 Limoges

Monsieur Euchaud
55 ans

Asasantine : 1 cp matin et soir
Qsp 1 mois

Conseils à donner au patient

→Respectez strictement le traitement prescrit.

→Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.

→En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin

→Mesures hygiéno-diététiques : pour la prévention des récurrences, la lutte contre les facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle tout particulièrement, hypercholestérolémie et tabagisme) est essentielle.

Délivrance à l'officine

Asasantine® est une association de deux antiagrégants plaquettaires utilisé en prévention de l'AVC après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose et datant de moins de 3 mois.

Savoir répondre aux questions

L'Accident Vasculaire Cérébral ou AVC est un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire présumée. Les accidents ischémiques cérébraux représentent 80% des AVC. Ils sont la conséquence d'une réduction du débit sanguin dans un territoire artériel du parenchyme cérébral. L'athérosclérose est la principale cause de cette hypoperfusion.

Les principaux facteurs qui favorisent la survenue de ces accidents sont l'âge, le sexe (hommes > femmes), les antécédents familiaux, l'hypertension artérielle chronique, le diabète, le tabac, le cholestérol, l'alcoolisme aigu, la contraception par œstroprogestatifs...

FICHE OFFICINALE

EFIENT[®]

Antiagrégant plaquettaire, thiénoxydine

Prasugrel (DCI)

Comprimés pelliculés à 10 mg

Boîte de 30 ou 90

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 398 796-9 (boîte de 30)

CIP 574 530-2 (boîte de 90)

Laboratoire Lilly France

Indications

Efient[®], en association avec l'**acide acétylsalicylique (AAS)**, est indiqué dans la **prévention des accidents athérombotiques** chez les patients avec **un syndrome coronaire aigu** et traités par **une intervention coronaire percutanée** primaire ou retardée.

ASMR V

L'association prasugrel + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu.

Posologie

-Dose de charge unique : 60 mg.

-Entretien : 10 mg par jour + 75 à 325 mg d'aspirine.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique légère à modérée : pas d'ajustement de dose.

Insuffisance hépatique sévère : aucune donnée disponible.

Insuffisance rénale : pas d'ajustement de dose, y compris si IR terminale.

Pédiatrie : pas d'expérience.

*Patients âgés : les personnes âgées ne doivent pas être traitées par **Efient[®]**.*

*Patients de moins de 60 kg : cette population ne doit pas être traitée par **Efient[®]**.*

Conditions d'administration

-L'administration de la dose de charge à jeun permet un délai d'action plus rapide.

-Efient[®] peut être pris au cours ou en dehors des repas.

-Ne pas couper/écraser le comprimé.

Contre-indications

-Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

-Syndrome hémorragique et hémorragie

-AVC et ischémie cérébrale

-Insuffisance hépatique sévère

-Sujets âgés

-Patients de faible poids

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été signalée. Il faut cependant faire attention en cas d'administration concomitante d'un traitement augmentant le risque hémorragique (autre que l'aspirine aux doses recommandées).

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles hématologiques ou vasculaires, des troubles cutanés et des effets gastro-intestinaux.

Effets fréquents : anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, éruptions cutanées, ecchymoses, hématurie, hémorragies et hématomes au site de ponction, contusions.

Effets peu fréquents : hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rectale, gingivorragie.

Points particuliers

-Présence de lactose : utilisation déconseillée en cas d'intolérance au galactose, d'un déficit congénital en lactase, un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou d'un régime sans lactose.

-Patients ayant des risques de saignement : surveillance renforcée.

-Chirurgie programmée : si une chirurgie programmée nécessite l'arrêt du traitement, il faut dire au patient d'arrêter son traitement 7 jours avant l'intervention.

-Anaphylaxie : des cas d'hypersensibilité avec angioedèmes ont été décrits.

-Grossesse et allaitement : utilisation déconseillée.

<p>Docteur Moncœur Cardiologie Hôpital des bords de vienne 25 rue des grands malades 87000 Limoges</p>	<p>Monsieur Durand 55 ans, 75 kg</p>
<p>Efient 10 mg : 1 cp par jour Kardegic 160 mg : 1 sachet par jour Qsp 1 mois</p>	

Conseils à donner au patient

→Respectez strictement le traitement prescrit.

→Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.

→En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin.

Délivrance à l'officine

Efient[®] est un antiagrégant plaquettaire utilisé en prévention des accidents athérothrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu et ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée.

La prise concomitante d'aspirine est obligatoire.

La durée de traitement est de 12 mois.

Savoir répondre aux questions

→Qu'est-ce qu'un SCA ?

Les Syndromes Coronaires Aigus regroupent aujourd'hui l'angor instable et l'infarctus du myocarde car ils ont la même origine : la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome.

→Qu'est-ce qu'une angioplastie ?

L'angioplastie est une technique de revascularisation. Une sonde est introduite par l'artère fémorale ou par l'artère radiale : de petits ballonnets gonflables permettent de dilater l'artère à l'endroit du rétrécissement. Le geste se complète par la mise en place d'une prothèse métallique ou « stent » qui reste positionnée à l'intérieur du vaisseau pour éviter la reformation d'un rétrécissement. Après l'intervention, l'administration d'un antiagrégant plaquettaire est nécessaire à long terme.

FICHE OFFICINALE

PRADAXA®

Antithrombotique, inhibiteur direct de la thrombine

Dabigatran étéxilate (DCI)

Gélule à 75 mg remplie de granules jaunâtres

Gélule à 75 mg, boîte de 10 ou de 30

Gélule à 110 mg, boîte de 10 ou de 30

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 385 255-4 (10 cp à 75 mg)

CIP 385 256-0 (30 cp à 75 mg)

CIP 385 260-8 (10 cp à 110 mg)

CIP 385 261-4 (30 cp à 110 mg)

Laboratoire Boehringer Ingelheim int

Indications

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour **prothèse totale de hanche ou de genou**.

ASMR V

Pradaxa® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à **Lovenox®** (Enoxaparine) dans cette indication. Cependant, la voie orale est utile dans cette indication.

Posologie

-Prothèse totale de genou : 110 mg 1 à 4 h après l'intervention puis 2 x 110 mg en 1 prise par jour pendant 10 jours.

-Prothèse totale de hanche : 110 mg 1 à 4 h après l'intervention puis 2 x 110 mg en 1 prise par jour pendant 28 à 35 jours.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique : aucune donnée disponible.

Insuffisance rénale : un ajustement de doses est nécessaire si clairance de la créatinine < 50 ml/min. La posologie recommandée est de 2 x 75 mg en 1 prise par jour.

Poids extrêmes : aucune donnée disponible.

Pédiatrie : pas d'expérience.

Patients âgés : 2 x 75 mg en 1 prise par jour.

Conditions d'administration

-Les gélules doivent être avalées avec de l'eau au cours ou en dehors d'un repas.

-En cas d'oubli d'une prise, continuer le traitement comme prévu.

Contre-indications

-Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

-Insuffisance rénale sévère

-Insuffisance hépatique

-Saignements veineux ou artériels importants, syndrome hémorragique

-Troubles de la coagulation

-Traitement par la quinidine

Interactions médicamenteuses

- Avec les **inhibiteurs de la P-glycoprotéine** (clarithromycine, vérapamil, quinidine, amiodarone) qui augmentent la concentration du Dabigatran étéxilate et donc les risques de saignement.
- Avec les **inducteurs de la P-glycoprotéine** (rifampicine, millepertuis) qui diminuent la concentration sanguine du dabigatran étéxilate et donc son efficacité.
- Avec les **autres traitements anticoagulants**.
- Avec les **inhibiteurs de la pompe à protons qui diminueraient l'efficacité de Pradaxa®**.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles des systèmes sanguins et lymphatiques.

Effets fréquents : épistaxis, hémarthrose, hémorragies digestives, méléna, rectorragie, anémie, hématurie, troubles de l'hémostase et de l'hémoglobine

De nombreux autres effets rares : réaction allergique, atteinte hépatique, modifications des ALAT, ASAT, bilirubine, Gamma GT et PAL.

Points particuliers

-**Patients ayant des risques de saignement :** surveillance renforcée

-**Grossesse et allaitement**

Pradaxa® est déconseillé en cas de grossesse à cause du peu de données des effets sur la femme enceinte et l'enfant à naître.

Pradaxa® est déconseillé en cas d'allaitement du fait de son passage dans le lait maternel et du peu de données disponibles.

On s'oriente vers des anticoagulants mieux évalués (HBPM par exemple).

<p>Docteur Dupont Service d'orthopédie Hôpital d 25 rue 87000 Limoges</p>	<p>Monsieur Durand 55 ans</p>
<p>Pradaxa 110mg Prendre 2 comprimés de 110 mg jusqu'au 35^{ème} jour suivant l'intervention</p>	

Conseils à donner au patient

→Respectez strictement le traitement prescrit.

→Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.

→En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin.

Délivrance à l'officine

→Pradaxa® représente une alternative aux AVK si un traitement est nécessaire après la sortie de l'hôpital.

→Pradaxa® est utilisé afin d'éviter la survenue d'une embolie pulmonaire ou d'un syndrome post-thrombotique, jusqu' à déambulation active du patient.

→Les études ont prouvé sa non-infériorité par rapport à Lovenox® dans cette indication.

→Pas de suivi biologique spécifique

Savoir répondre aux questions

→Qu'est-ce qu'une PTH ?

La Prothèse Totale de Hanche est une intervention chirurgicale dont l'efficacité et la régularité des résultats sont remarquables et assurent un soulagement de la douleur, une amélioration de la fonction et de la qualité de vie. La durée d'hospitalisation est de 10 à 12 jours.

Les complications sont rares, les principales sont, outre le risque thromboembolique veineux, le descellement (10% PTH à 10 ans) ou la luxation (4% des PTH). De très rares cas de complications nerveuses (à type de paralysie sciatique ou crurale) ou infectieuses sont possibles (<1% des PTH).

La durée de vie moyenne d'une prothèse est de 15 à 25 ans.

→Qu'est-ce qu'une PTG ?

Comme la PTH, la Prothèse Totale de Genou est une opération aujourd'hui parfaitement maîtrisée et qui transforme la vie des patients qui en bénéficie. La durée d'hospitalisation est de 8 à 10 jours.

La complication principales sont rotuliennes (la prothèse de la rotule n'est pas systématique si elle n'est pas usée et que sa forme s'adapte parfaitement à celle de la prothèse fémorale). Il y a également un risque d'usure et de descellement. Les complications infectieuses sont encore plus rares que pour les PTH (0,5 % des PTG).

La durée de vie moyenne d'une prothèse est de 20 ans.

Il existe des chirurgies de la hanche et du genou dites « mini-invasives » qui permettent un temps d'hospitalisation divisé par 2.

FICHE OFFICINALE

CALCIPARINE[®]

Héparine Non Fractionnée HNF

Héparine calcique (DCI)

Ampoule SC à 5000, 7500, 12500, 20000 et 25000 UI

Boîte de 2

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 318 786-1 (5000 UI)

CIP 318 785-5 (7500 UI)

CIP 313 310-9 (12500 UI)

CIP 301 676-3 (20000 UI)

CIP 301 678-6 (25000 UI)

Laboratoire Sanofi-Aventis France

Indications

Prévention des accidents thromboemboliques veineux chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë. Utilisation réservée dans ce cas à l'insuffisance rénale.

Traitement des TVP constituées et EP à la phase aiguë.

SMR important

Posologies

-Prévention : 5000 UI par voie SC toutes les 12 h.

-Traitement : 500 UI/kg/j par voie SC en 2 injections (toutes les 12 heures) ou 3 injections (toutes les 8 heures) si volume à injecter est supérieur à 0,6 ml.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique légère à modérée : pas d'ajustement de dose.

Insuffisance hépatique sévère : aucune donnée disponible.

Insuffisance rénale : pas d'ajustement de dose, y compris si IR sévère.

Conditions d'administration

-Voie SC. Ne pas injecter par voie IM.

-Technique :

L'injection doit être réalisée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche,

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli doit être maintenu durant toute la durée de l'opération.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'héparine

-Antécédent de thrombopénies induites par l'héparine (TIH), les HNF ou les HBPM

-Syndromes hémorragiques (traitement curatif)

-Troubles de l'hémostase (traitement curatif)

-Hémorragie cérébrale (traitement curatif)

-Anesthésie péridurale et rachianesthésie (traitement curatif)

Interactions médicamenteuses

Majoration du risque hémorragique : l'administration simultanée de **Calciparine**[®] et de médicaments appartenant à des classes médicamenteuses agissant à différents niveaux de l'hémostase (ainsi que le dextran 40), nécessite une surveillance clinique accrue.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles hématologiques ou vasculaires, des troubles cutanés et des effets gastro-intestinaux.

Effets fréquents : hématomes au point d'injection, nodules fermes, hémorragies, thrombopénies, élévation transitoire des transaminases et des gamma GT.

Effets moins fréquents : nécrose cutanée au point d'injection (stop traitement), réactions allergiques.

Effets exceptionnels : calcinose, alopécie, déminéralisation osseuse, hypoadostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique.

Points particuliers

-Patients ayant des risques de saignement : surveillance renforcée.

-Anesthésie ou ponction lombaire programmée : il faut dire au patient de signaler son traitement par HBNF (risque d'hématomes spinaux).

-Anaphylaxie : risque allergique rare.

-Grossesse et allaitement : utilisation avec prudence au cours de la grossesse. Utilisation possible pendant l'allaitement.

Docteur Lancien
Médecine générale
25 rue Barrée
87000 Limoges

Monsieur Aulit
60 ans, 75 kgs

Calciparine 12 500 UI : 3 injection par jour par IDE à domicile pendant 7 jours.

Presviscan : 1 cp par jour qsp 1 mois.

Conseils à donner au patient

→ Respectez strictement le traitement prescrit.

→ Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

→ En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin ou votre pharmacien.

Délivrance à l'officine

Calciparine[®] est une HNF utilisée en prévention des accidents thromboemboliques veineux chez les patients alités et présentant une insuffisance rénale sévère ou en traitement des TVP constituées et des EP à la phase aiguë.

Lors d'un traitement préventif, une numération plaquettaire doit être prescrite : une TIH peut être suspectée devant un nombre de plaquettes inférieure à $100\,000/\text{mm}^3$ et/ou une chute relative de 30 à 50% entre deux numérations successives.

Lors d'un traitement curatif, deux examens doivent être prescrits : TCA et activité anti-Xa (test spécifique).

En cas de relais par les AVK, ceux-ci doivent être introduits le plus tôt possible de façon à ce que la durée de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 jours.

Le patient peut pratiquer les injections seul après apprentissage de la technique d'injection.

Savoir répondre aux questions

→Qu'est-ce qu'une TVP ?

La thrombose Veineuse Profonde ou phlébite est la formation d'un thrombus qui se forme dans les veines profondes qui aboutissent à la veine cave inférieure ou supérieure.

→Qu'est-ce qu'une EP?

L'Embolie Pulmonaire est une complication à court terme de la TVP quand un caillot migre dans l'artère pulmonaire en direction des poumons, ce qui peut provoquer un arrêt cardiovasculaire.

FICHE OFFICINALE

Lovenox[®]

Héparine de Bas Poids Moléculaire HBPM

Enoxaparine sodique (DCI)

Sol inj SC et IM à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et 4000 UI anti-Xa/0,4 ml

Sol inj SC et IV à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10000 UI anti-Xa/1 ml

Boîtes de 2 et 6 (SC et IM), boîtes de 2 et 10 (SC et IV)

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 364 683-7 (2000 UI, boîte de 2)

CIP 364 684-3 (2000 UI, boîte de 6)

CIP 364 686-6 (4000 UI, boîte de 2)

CIP 364 687-2 (4000 UI, boîte de 6)

CIP 364 690-3 (6000 UI, boîte de 2)

CIP 364 692-6 (6000 UI, boîte de 10)

CIP 364 693-2 (8000 UI, boîte de 2)

CIP 364 694-9 (8000 UI, boîte de 10)

CIP 364 688-9 (10000 UI, boîte de 2)

CIP 364 689-5 (10000 UI, boîte de 10)

Laboratoire Sanofi-Aventis France

Indications

Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé.

Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection aiguë (IC au stade III ou IV, insuffisance respiratoire aiguë, épisodes d'infections aiguës ou d'affections rhumatismales aiguës associées à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux).

Traitement curatif des TVP constituées +/- embolies pulmonaires sans signe de gravité clinique (à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou d'une chirurgie).

SMR important

Posologies

-Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie

- risque modéré : 2000 UI 2h avant l'intervention puis 2000 UI/jour en SC jusqu'à déambulation active et complète du patient,

- risque élevé : 4000 UI 12h avant l'intervention puis 2000 UI 2h avant l'intervention puis 4000 UI/jour en SC jusqu'à déambulation active et complète du patient.

-Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection aiguë : 4000 UI/jour en SC pendant 6 à 14 jours.

- Traitement curatif des TVP constituées +/- embolies pulmonaires sans signe de gravité clinique : 100 UI/kg espacées de 12 heures pendant 10 jours maximum.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique : pas d'ajustement de dose.

Insuffisance rénale : les HBPM s'éliminent principalement par le rein et toute IR peut provoquer un surdosage relatif.

Insuffisance rénale sévère : CI aux traitements curatifs.

Patients âgés : surveillance de la fonction rénale.

Poids extrêmes (moins de 50 kg et plus de 100kg) : surveillance particulière.

Conditions d'administration

-Voie SC.

-Ne pas injecter par voie IM.

- Technique :

-ne pas purger la seringue,

-de préférence chez le patient en décubitus,

-dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche,

-introduire l'aiguille perpendiculairement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané, réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues préremplies sont équipées d'un système de sécurité automatique. Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste, lorsque le piston arrive en butée, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient. Il est nécessaire d'appuyer sur le piston à fond pour déclencher le système de sécurité.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'énoxaparine, à l'héparine et aux HBPM

-Antécédent de thrombopénies induites par l'héparine (TIH), les HBPM ou les HNF

-Syndromes hémorragiques

-Troubles de l'hémostase

-Insuffisance rénale sévère chronique

-Saignements évolutifs cliniquement significatifs

-Anesthésie (anesthésie péridurale et rachianesthésie) lors d'un traitement curatif

Interactions médicamenteuses

-**Hyperkaliémie** : les héparines sont susceptibles de provoquer une hyperkaliémie. Il faut veiller en cas d'administration simultanée de Lovenox® et d'autres médicaments hyperkaliémisants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémisants, les IEC, les ARA II, les AINS, la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime).

-**Risque hémorragique** : L'administration simultanée de l'énoxaparine sodique, aux doses préventives ou curatives, et de médicaments appartenant à des classes médicamenteuses agissant à différents niveaux de l'hémostase (ainsi que le dextran 40), nécessite une surveillance clinique accrue.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles de la peau et des appendices, troubles du système sanguin, troubles hépatobiliaires.

Effets fréquents : hématomes, douleur locale au point d'injection, érythème, induration, nécrose (stop traitement), œdème, purpura, phénomènes hémorragiques, thrombopénies, élévation transitoire des transaminases.

Effets peu fréquents : rares manifestations allergiques, très rares cas d'éosinophilie.

Points particuliers

-L'administration de **Lovenox**[®] nécessite une **surveillance biologique** et une **évaluation de la fonction rénale**.

-**Anesthésie programmée** : si une anesthésie est programmée il faut dire au patient de signaler son traitement par HBPM (risque d'hématomes intrarachidiens).

-**Anaphylaxie** : risque allergique rare.

-**Grossesse et allaitement** : il existe peu de données clinique concernant la femme enceinte ou allaitante. En pratique son utilisation est déconseillée aux doses curatives pendant toute la grossesse et de ne l'utiliser aux doses préventives qu'en cas de nécessité absolue au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.

Son utilisation en cas d'allaitement n'est pas déconseillée, la resorption digestive étant peu probable.

Docteur Reparetout
Service d'orthopédie
Hôpital des bords de vienne
25 rue des grands malades
87000 Limoges

Mme Gadin
60 kg

Lovenox 4000 UI/0,4 ml : 1 injection par jour par IDE à domicile

Qsp 28 jours

Conseils à donner au patient

→Respectez strictement le traitement prescrit.

→Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.

→En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin.

Délivrance à l'officine

Lovenox[®] est une HBPM administrée par voie SC et utilisée en prévention ou en traitement des ETEV.

Les formes à 2000 et 4000 UI anti-Xa sont utilisées en préventif, les formes à 6000, 8000 et 10 000 UI anti-Xa en curatif.

La fonction rénale est obligatoirement évaluée avant la mise en place du traitement.

En raison du risque de survenue de TIH (pic de fréquence au dixième jour), il convient de surveiller la numération plaquettaire : numération avant l'instauration du traitement (ou au plus tard dans les 24h suivant l'instauration du traitement) puis deux fois par semaine en moyenne.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 100 000 mm³ et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50% entre deux numérations successives.

En cas de relais par les AVK, ceux-ci doivent être introduits le plus tôt possible.

Le patient peut pratiquer les injections seul après apprentissage de la technique d'injection.

Savoir répondre aux questions

→Qu'est-ce qu'une TVP ?

La thrombose Veineuse Profonde ou phlébite est la formation d'un thrombus qui se forme dans les veines profondes qui aboutissent à la veine cave inférieure ou supérieure.

→Qu'est-ce qu'une EP?

L'Embolie Pulmonaire est une complication à court terme de la TVP quand un caillot migre dans l'artère pulmonaire en direction des poumons, ce qui peut provoquer un arrêt cardio-vasculaire.

FICHE OFFICINALE

ARIXTRA®

Antithrombotique, inhibiteur sélectif du facteur Xa

Fondaparinux sodique (DCI)

Seringues préremplies à 2,5 mg ou 5 mg ou 7,5 mg ou 10 mg

Seringues préremplies à 2,5 mg/0,5 ml boîte de 2 ou 7

Seringues préremplies à 5mg/0,4 ml boîte de 2 ou 10

Seringues préremplies à 7,5 mg/0,6 ml boîte de 2 ou 10

Seringues préremplies à 10mg/0,8 ml boîte de 2 ou 10

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 359 225-7 (2 ser à 2,5 mg/0,5 ml)

CIP 359 226-0 (7 ser à 2,5 mg/0,5 ml)

CIP 365 647-4 (2 ser à 5 mg/0,4 ml)

CIP 365 649-7 (10 ser à 5 mg/0,4 ml)

CIP 365 650-5 (2 ser à 7,5 mg/0,6 ml)

CIP 365 652-8 (10 ser à 7,5 mg/0,6 ml)

CIP 365 653-4 (2 ser à 10 mg/0,8 ml)

CIP 365 655-7 (10 ser à 10 mg/0,8 ml)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Indications

Prévention des ETEV :

- **chirurgie orthopédique des membres inférieurs** (fracture de hanche, prothèse totale de hanche ou chirurgie majeure du genou),
- **chirurgie abdominale chez les patients à hauts risques de complications thrombo-emboliques** (cancers par exemple),
- **patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques veineux** (patients alités pour une affection médicale aiguë comme une insuffisance cardiaque et/ou un trouble respiratoire aiguë et/ou une maladie inflammatoire ou infectieuse aiguë).

Prévention des TVP et EP aigus.

ASMR V

Arixtra® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prévention des ETEV, des TVP et des EP (mais obtient un ASMR de niveau III pour la prévention des ETEV chez les patients ayant un antécédent de MTEV).

Posologie

-Prévention des ETEV : la posologie est de 2,5 mg 1 fois/jour en SC, jusqu' à déambulation du patient (5-9 jour en moyenne et jusqu' à 24 jours en cas de fracture de hanche).

-Prévention des TVP et EP : la posologie est de 7,5 mg/jour en SC pendant au moins 5 jours jusqu' à ce que la posologie adéquate du traitement oral instauré en relais soit atteinte.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'IH légère. Pas d'utilisation en cas d'IH sévère.

Insuffisance rénale : la posologie usuelle chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min et traités par la forme à 2,5 mg est de 1,5 mg par jour.

La forme à 2,5 mg ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une clairance rénale de la créatinine inférieure à 20 ml/min ; les formes à 5, 7,5 et 10 mg ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant une clairance rénale de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Poids extrêmes : la posologie est ramenée à 5 mg/j chez les patients de moins de 50 kg et elle est majorée à 10 mg/j chez les patients de plus de 100 kg dans le cadre de la prévention des TVP et EP.

Pédiatrie : **Arixtra**[®] ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 17 ans.

Patients âgés : aucune adaptation posologique prévue.

Conditions d'administration

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- IR sévère avec clairance rénale de la créatinine inférieure à 20 ml/min (**Arixtra**[®] 2,5 mg/0,5 ml) ou 30 ml/min (**Arixtra**[®] 5 mg/0,4 ml, **Arixtra**[®] 7,5 mg/0,6 ml et **Arixtra**[®] 10mg/ 0,8 ml)

Interactions médicamenteuses

L'association de ce médicament avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles des systèmes sanguins et lymphatiques.

Effets fréquents : épistaxis, hématomes, hémoptysie, purpura, saignement, anémie, hématurie, thrombocytopénie.

De nombreux autres effets rares : asthénie, bouffées vasomotrices, troubles de la cicatrisation, érythème, fièvre, infections cutanées, œdèmes, réactions locales au point d'injection, céphalées, somnolence, vertiges, prurit, nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, modifications des enzymes hépatiques, hypotension artérielle, tachycardie, fibrillation auriculaire.

Points particuliers

-Patients ayant des risques de saignement : surveillance renforcée.

-Adaptation posologique en fonction du poids dans les TVP et EP.

-Grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée sauf nécessité absolue (études insuffisantes, passage transplacentaire et dans le lait maternel).

On s'oriente vers des anticoagulants mieux évalués (**Lovenox**[®] par exemple).

Docteur Dupont
Médecine générale
25 rue de Limoges
87000 Limoges

Monsieur Homme
60 ans

Arixtra® 5 mg/0,5 ml

1 injection par jour par IDE à domicile pendant 7 jours

Previscan®

1 cp par jour pendant 1 mois

Conseils à donner au patient

- Respectez strictement le traitement prescrit.
- Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.
- En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin.

Délivrance à l'officine

- **Arixtra® est un anti-Xa injectable.**
- **Arixtra® est utilisé en prévention en post-opératoire pour réduire les risques thromboemboliques et dans le traitement des TVP et EP chez les patients alités.**
- **Les études ont prouvé sa non-infériorité par rapport à Lovenox® dans cette indication.**
- **Pas de suivi biologique spécifique pour Arixtra® ; INR cible entre 2 et 3 pour le fluindione.**

Savoir répondre aux questions

→ Qu'est-ce qu'une PTH ?

La Prothèse Totale de Hanche est une intervention chirurgicale dont l'efficacité et la régularité des résultats sont remarquables et assurent un soulagement de la douleur, une amélioration de la fonction et de la qualité de vie. La durée d'hospitalisation est de 10 à 12 jours.

Les complications sont rares, les principales sont, outre le risque thromboembolique veineux, le descellement (10% PTH à 10 ans) ou la luxation (4% des PTH). De très rares cas de complications nerveuses (à type de paralysie sciatique ou crurale) ou infectieuses sont possibles (<1% des PTH).

La durée de vie moyenne d'une prothèse est de 15 à 25 ans.

Il existe des chirurgies de la hanche dites « mini-invasive » qui permettent un temps d'hospitalisation divisé par 2.

→ Qu'est-ce qu'une TVP ?

La thrombose Veineuse Profonde ou phlébite est la formation d'un thrombus qui se forme dans les veines profondes qui aboutissent à la veine cave inférieure ou supérieure.

→ Qu'est-ce qu'une EP ?

L'Embolie Pulmonaire est une complication à court terme de la TVP quand un caillot migre dans l'artère pulmonaire en direction des poumons, ce qui peut provoquer un arrêt cardio-vasculaire.

FICHE OFFICINALE

XARELTO®

Antithrombotique, inhibiteur sélectif du facteur Xa

Rivaroxaban (DCI)

Comprimés pelliculés à 10 mg

Boîte de 5, 10 ou de 30

Liste I

Remboursable à 65% - Agréé aux Collectivités

CIP 388 381-0 (5 cp)

CIP 388 382-7 (10 cp)

CIP 388 383-3 (30 cp)

Laboratoire Bayer

Indications

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

ASMR IV

Xarelto® apporte une amélioration du service médical rendu mineure en terme d'efficacité par rapport à Lovenox® (Enoxaparine) dans cette indication.

Posologie

-Chirurgie de la hanche : 10 mg en 1 prise orale quotidienne pendant 5 semaines.

-Chirurgie du genou : 10 mg en 1 prise orale quotidienne pendant 2 semaines.

-Populations particulières

Insuffisance hépatique : CI si l'insuffisance hépatique est associée à des troubles de la coagulation.

Insuffisance rénale légère ou modérée : pas d'ajustement de posologie.

Poids extrêmes : pas d'ajustement de posologie.

Patients âgés : pas d'ajustement de posologie.

Pédiatrie : aucune donnée disponible.

Conditions d'administration

-Les gélules doivent être avalées avec de l'eau au cours ou en dehors d'un repas.

-En cas d'oubli d'une prise, continuer le traitement comme prévu.

Contre-indications

-Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

-Syndrome hémorragique et hémophilie

-Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale sévère

-Insuffisance hépatique associée à des troubles de la coagulation

-Grossesse et allaitement

Interactions médicamenteuses

-Avec les inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase, le ritonavir) qui augmentent la concentration du rivaroxaban et donc les risques de saignement.

-Avec les inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) qui diminuent la concentration du rivaroxaban et donc son efficacité.

Risques iatrogènes

Effets les plus fréquents : troubles des systèmes sanguins, lymphatiques et gastro-intestinaux.

Effets fréquents : épistaxis, asthénie, céphalées, hémorragies, hématome, vertiges, anémie, hématurie, troubles de la coagulation, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale.

Effets rares : asthénie, fièvre, malaise, prurit, urticaire, des réactions allergiques, des troubles hépatobiliaires.

D'autres effets exceptionnels sont possibles : douleurs des extrémités, tachycardie et insuffisance rénale.

Points particuliers

-Patients ayant des risques de saignement : surveillance renforcée

-Grossesse et allaitement

Xarelto[®] est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement.

<p>Docteur Boucher Service d'orthopédie Hôpital des bords de Vienne 25 rue des grands malades 87000 Limoges</p> <p style="text-align: right;">Monsieur Vincent 65 ans</p> <p>Xarelto 10mg Prendre 1 comprimés de 10 mg le soir pendant 15 jours</p>
--

Conseils à donner au patient

→Respectez strictement le traitement prescrit.

→Pas d'automédication pendant toute la durée de votre traitement : demandez toujours conseil à votre pharmacien de prendre un médicament.

→En cas d'apparition d'effets indésirables, il est important que vous contactiez le plus rapidement possible votre médecin.

Délivrance à l'officine

→Xarelto® est le premier antiXa oral.

→Xarelto® représente une alternative aux HNF, et aux HBPM si un traitement est nécessaire après la sortie de l'hôpital.

→Xarelto® est utilisé afin d'éviter la survenue d'une embolie pulmonaire ou d'un syndrome post-thrombotique, jusqu' à déambulation active du patient.

→Les études ont prouvé une supériorité d'efficacité modeste par rapport à Lovenox® dans cette indication.

→Pas de suivi biologique spécifique

Savoir répondre aux questions

→Qu'est-ce qu'une PTH ?

La Prothèse Totale de Hanche est une intervention chirurgicale dont l'efficacité et la régularité des résultats sont remarquables et assurent un soulagement de la douleur, une amélioration de la fonction et de la qualité de vie.

Les complications sont rares, les principales sont, outre le risque thromboembolique veineux, le descellement (10% PTH à 10 ans) ou la luxation (4% des PTH). De très rares cas de complications nerveuses (à type de paralysie sciatique ou crurale) ou infectieuses sont possibles (<1% des PTH).

La durée de vie moyenne d'une prothèse est de 15 à 25 ans.

→Qu'est-ce qu'une PTG ?

Comme la PTH, la Prothèse Totale de Genou est une opération aujourd'hui parfaitement maîtrisée et qui transforme la vie des patients qui en bénéficie. La durée d'hospitalisation est de 8 à 10 jours.

Les complications principales sont rotuliennes (la prothèse de la rotule n'est pas systématique si elle n'est pas usée et que sa forme s'adapte parfaitement à celle de la prothèse fémorale). Il y a également un risque d'usure et de descellement. Les complications infectieuses sont encore plus rares que pour les PTH (0,5 % des PTG).

La durée de vie moyenne d'une prothèse est de 20 ans.

Il existe des chirurgies de la hanche et du genou dites « mini-invasive » qui permettent un temps d'hospitalisation divisé par 2.

Conclusion

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permet de prévenir les hémorragies spontanées, d'arrêter les hémorragies en cas de lésions vasculaires et de limiter l'extension du caillot. L'hémostase peut être décomposée en trois temps : l'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire qui aboutit à la formation d'un clou plaquettaire fragile, la coagulation qui transforme ce thrombus soluble en un thrombus insoluble et la fibrinolyse qui correspond à la solubilisation de ce thrombus par la plasmine.

En cas de dérèglement de ce système, des troubles font leur apparition, en particulier la fibrillation auriculaire, l'angor chronique stable, les syndromes coronaires aigus, la thrombose veineuse profonde et l'artériopathie des membres inférieurs.

De nombreuses classes médicamenteuses existent afin de rétablir l'équilibre du système sanguin en agissant à différents niveaux du processus d'hémostase. Les plus connues sont les antiagrégants plaquettaires qui regroupent les inhibiteurs de la voie de l'acide arachidonique dont le chef de file est l'aspirine et qui sont très courants, les thiénopyridines comme par exemple le **Plavix**[®] et qui sont également courantes, les médicaments augmentant l'APMc, en perte de vitesse, et les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa qui sont réservés à l'hôpital.

Les AVK, qui sont soit des dérivés coumariniques (**Sintrom**[®]) ou des dérivés de l'indanedione (**Previscan**[®]), sont toujours beaucoup utilisés. Les inhibiteurs directs de la thrombine, c'est-à-dire les antithrombiniques directs peptidiques qui sont également réservés à l'hôpital et les non peptidiques comme le **Pradaxa**[®], qui présentent des avantages et qui devraient être de plus en plus courants. Les inhibiteurs indirects de la thrombine au sein desquels les HBPM prennent le pas sur les HNF. Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa comme l'**Arixtra**[®], de plus en plus prescrit et le **Xarelto**[®], premier anti-Xa oral dont l'avenir semble prometteur.

BIBLIOGRAPHIE

A consensus of the Joint european society of Cardiology/American college of cardiology Eur Heart J. Septembre 2001, p. 1502-1513.

AUTIER J., BUYSE S., CARMANTRANT R. Maladies et grands syndromes. Issy-les-Moulineaux : de Boeck Diffusion, 2005, 717 p.

BEHIN Anthony, PRADAT Jean-François. Neurologie. Collection INTER-MED. Rueil-Malmaison : Editions Doin, 2002, 325p.

BERGMANN Jean-françois, NAUDIN-ROUSSELLE Pascale. La TVP en 5 questions. Le moniteur des pharmacies Formation. Septembre 2010, cahier II, n° 2846, p. 6-7.

BESSE Bruno, LELLOUCHE Nicolas. Cardiologie et maladies vasculaires. Nouvelle édition. Paris : Vernazobres-Grego, 2008, 630 p.

BODOWSKI M., DRUAIS P-L., GAY B., GILBERG S., LE GOAZIOU M-F. Médecine générale, 2ème edition. Masson, 2009, 488 p.

BONEU B., CAZENAVE J-P. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Deuxième édition. Reims : Boehring Ingelheim France, 1997, 281 p.

CESARI Olivier. Fibrillation atriale : qui anticoaguler ?. La presse médicale, juin 2010, volume 39, n°6, p. 669-681.

CHAUVELOT Frédéric. Comment traiter la TVP?. Le Moniteur des pharmacies Formation, Septembre 2010, cahier II, n°2846, p. 8-13.

CODINE Philippe, KOTZKI Nelly, PELLISSIER Jacques. Coagulation, thrombose et médecine physique. Masson, 2005, 128 p.

DOROSZ 2011. Paris : Editions Maloine, 2010. 1892 p.

ELALAMY Ismail. Cible et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Médecine thérapeutique, Mars-Avril 2007, volume 13, n°2, p. 89-101.

ELALAMY I, SAMAMA M-M, Collaborateurs. Hémorragies et thromboses, du diagnostic au traitement. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2009, 1856 p.

GERVAIS Roseline, TALBERT Marc, WILLOQUET Gérard. Pharmaco clinique. Editions du moniteur des Pharmacies, 2009, 1076 p.

HAS. Guide des maladies coronariennes consultable sur :

http://www.has-portail.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_maladie_coronarienne_version_web_.pdf
(Page consultée le 13/02/2011).

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 06/07/2005. Consultable sur :
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031896.pdf>

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21/09/2005. Consultable sur :
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arixtra.pdf>

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 29/11/2006. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2308_asasantine_.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 23/01/2008. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4857_calciparine_.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 16/07/2008. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa_-_ct-5528.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21/01/2009. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/xarelto_-_ct-6017.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22/07/2009. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/efient_-_ct-6544.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 15/12/2010. Consultable sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/asasantine_-_ct-9436.pdf

HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22/04/2008. Consultable sur :

JOBIN François. L'hémostase. Les presses de l'Université Laval. Maloine, 1995, 499 p.

PILLON François. Les médicaments des thromboses vasculaires, une classe médicamenteuse en pleine diversification. Actualité pharmaceutique, décembre 2010, n° 501, p.13-25.

Prasugrel (Efient®), Après angioplastie avec endoprothèse en rester à aspirine + clopidogrel. Revue Prescrire. Juin 2009, tome 29, n° 308. P.406-409.

Prévention thromboembolique et insuffisance rénale : en rester à l'HNF. Revue Prescrire, octobre 2010, tome 30, n° 324, p 767-768.

Rivaroxaban : la voie orale ne fait pas tout. Revue prescrire, juillet 2009, tome 29, n° 309, p 495.

Rivaroxaban (Xarelto®) Après prothèse de hanche ou du genou : une HBPM semble plus sûre. Revue Prescrire, mai 2009, tome 29, n° 307, p 326-329.

SABBAH Laurent. Le tout en un révision IFSI. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2009, 1856 p.

Theriaque. Monographies disponibles sur :
<http://www.theriaque.org>

TOLEDANO Ariel. Artériopathie des membres inférieurs. Paris : éditions Estem, 2001, 119 p.

SEBAHOUN Gérard. Hématologie clinique et biologique, 2ème édition. Editions Arnette, 2005, 592 p.

VAUBOURDOLLE Michel. Biochimie Hématologie. Editions du Moniteur des pharmacies, 2007, 1116 p.

VIDAL 2010

TABLE DES MATIERES

Introduction	2
1 Rappels sur la physiologie de l'hémostase.....	3
1.1 L'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire	3
1.1.1 La phase vasculaire	3
1.1.1.1 Vasoconstriction	3
1.1.1.2 Activation des plaquettes par la paroi vasculaire.....	3
1.1.1.3 Activation de la coagulation sanguine	4
1.1.2 La phase plaquettaire.....	4
1.1.2.1 L'adhésion plaquettaire.....	4
1.1.2.2 L'activation plaquettaire	4
1.1.2.3 La sécrétion plaquettaire	5
1.1.2.4 Activation de la voie de l'acide arachidonique.....	5
1.1.2.5 Le recrutement plaquettaire,	5
1.1.2.6 L'agrégation plaquettaire	5
1.2 La coagulation	5
1.2.1 Les facteurs de la coagulation	6
1.2.1.1 Nomenclature	6
1.2.1.2 Les facteurs de la coagulation.....	7
1.2.2 Les étapes de la coagulation.....	8
1.2.2.1 Formation de la prothrombinase	9
1.2.2.1.1 La voie extrinsèque.....	9
1.2.2.1.2 La voie intrinsèque	10
1.2.2.1.3 La prothrombinase	10
1.2.2.2 La thrombinoformation.....	10
1.2.2.3 La fibrinoformation.....	11
1.2.2.3.1 La protéolyse	12
1.2.2.3.2 La polymérisation	12
1.2.2.3.3 La stabilisation enzymatique	12
1.2.3 Les mécanismes de régulation de la coagulation	12
1.2.3.1 L'antithrombine III	12
1.2.3.2 Le système protéine C – Protéine S	12
1.2.3.3 Tissue Factor Pathway Inhibitor ou TFPI.....	13
1.2.3.4 Autres inhibiteurs.....	13

1.3	La fibrinolyse	13
2	Les maladies liées à l'hémostase.....	15
2.1	La fibrillation auriculaire	15
2.1.1	Physiopathologie	15
2.1.2	Etiologies.....	15
2.1.2.1	Etiologies cardiaques	15
2.1.2.2	Etiologies extracardiaques	15
2.1.2.3	FA idiopathique	15
2.1.3	Complications.....	15
2.2	L'angor chronique stable.....	16
2.2.1	Physiopathologie	16
2.2.2	Etiologies.....	16
2.2.2.1	Réduction du calibre des artères	16
2.2.2.2	Angor fonctionnel	16
2.2.3	Classification	16
2.2.4	Facteurs de risque	17
2.2.5	Complications.....	17
2.3	Les Syndromes Coronaires Aigus (SCA).....	17
2.3.1	Angor instable	19
2.3.2	Infarctus du myocarde	19
2.4	La Thrombose Veineuse Profonde (TVP).....	20
2.4.1	Physiopathologie	20
2.4.2	Facteurs de risques	21
2.4.3	Complications.....	21
2.5	L'artériopathie chronique des membres inférieurs.....	22
2.5.1	Physiopathologie	22
2.5.2	Classification de Leriche et Fontaine	22
2.5.3	Etiologies.....	23
2.5.3.1	Athérome.....	23
2.5.3.2	Médiocalcose.....	23
2.5.3.3	Artériopathies non athéromateuses	23
2.5.4	Facteurs de risque	23
3	Les médicaments de l'hémostase	24

3.1	Les antiagrégants plaquettaires	24
3.1.1	Les inhibiteurs de la voie de l'acide arachidonique	24
3.1.2	Les thiénoxydines	25
3.1.3	Les antiagrégants plaquettaires par augmentation de l' AMPc	26
3.1.4	Les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa	26
3.2	Les antivitamines K (AVK)	27
3.3	Les inhibiteurs directs de la thrombine	28
3.3.1	Les antithrombiniques directs peptidiques ou analogues de l'hirudine	28
3.3.2	Les antithrombiniques directs non peptidiques	29
3.4	Les inhibiteurs indirects de la thrombine ou héparines	29
3.4.1	Les HNF	30
3.4.1.1	Héparine non fractionnée par voie intraveineuse	30
3.4.1.2	Héparine non fractionnée par voie sous-cutanée	30
3.4.2	Les HBPM	30
3.5	Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa	30
4	La pratique officinale	32
4.1	Dipyridamole et aspirine ASASANTINE®	32
4.1.1	Pharmacologie	32
4.1.2	Présentation	32
4.1.3	Indication	32
4.1.4	Posologies	33
4.1.5	Populations particulières	33
4.1.5.1	Insuffisants rénaux	33
4.1.5.2	Insuffisants hépatiques	33
4.1.5.3	Néphropathie	33
4.1.5.4	Patients atteints de favisme ou déficitaires en glucose-6-phosphate- deshydrogénase (G6PD)	33
4.1.6	Administration	33
4.1.7	Contre-indications	33
4.1.8	Précautions d'emploi	34
4.1.8.1	Présence de lactose et de saccharose	34
4.1.8.2	Liées au dypiridamole	34
4.1.8.2.1	Risque ischémique myocardique	34
4.1.8.2.2	Myasthénies	34

4.1.8.2.3	Bronchospasme.....	34
4.1.8.3	Liées à l'aspirine	34
4.1.8.3.1	Manifestations allergiques.....	34
4.1.8.3.2	Ulcère gastrique ou duodéal et hémorragies digestives.....	34
4.1.9	Interactions médicamenteuses.....	35
4.1.9.1	Association au méthotrexate ou MTX	35
4.1.9.2	Association aux AINS et aspirine à fortes doses (plus de 3 g/jour).....	35
4.1.9.3	Autres traitements antithrombotiques et pentoxifylline.....	35
4.1.9.4	Associations aux glucocorticoïdes par voie générale	35
4.1.9.5	Association aux interférons alfa.....	35
4.1.9.6	Topiques gastro-intestinaux	35
4.1.10	Effets indésirables	36
4.1.10.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	36
4.1.10.1.1	Troubles du système nerveux	36
4.1.10.1.2	Troubles du système immunitaire.....	36
4.1.10.1.3	Trouble des systèmes sanguins et lymphatiques	36
4.1.10.1.4	Troubles gastro-intestinaux	36
4.1.10.1.5	Troubles cardio-vasculaires	36
4.1.10.1.6	Troubles respiratoires	37
4.1.10.1.7	Troubles des organes des sens	37
4.1.10.1.8	Troubles musculo-squelettiques	37
4.1.10.1.9	Troubles du métabolisme.....	37
4.1.10.2	Effets indésirables en cas de surdosage	37
4.1.11	Anaphylaxie	38
4.1.12	Grossesse et allaitement	38
4.1.13	Pratique.....	38
4.2	Prasugrel EFIENT®	39
4.2.1	Pharmacologie.....	39
4.2.2	Présentation	39
4.2.3	Indications	39
4.2.4	Posologies.....	39
4.2.5	Populations particulières	40
4.2.5.1	Patients âgés de plus de 75 ans	40

4.2.5.2	Patients de moins de 60 kg.....	40
4.2.5.3	Insuffisance rénale	40
4.2.5.4	Insuffisance hépatique.....	40
4.2.5.5	Enfants et adolescents	41
4.2.6	Administration.....	41
4.2.7	Contre-indications	41
4.2.8	Précautions d'emploi.....	41
4.2.8.1	Risque hémorragique/de saignement	41
4.2.8.2	Chirurgie	42
4.2.9	Interactions médicamenteuses.....	42
4.2.10	Effets indésirables	42
4.2.10.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	42
4.2.10.1.1	Troubles de la peau et des appendices.....	42
4.2.10.1.2	Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques.....	42
4.2.10.1.3	Troubles gastro-intestinaux	43
4.2.10.2	Effets indésirables en cas de surdosage	43
4.2.11	Anaphylaxie	43
4.2.12	Grossesse et allaitement	43
4.2.13	Pratique.....	43
4.3	Dabigatran étéxilate PRADAXA®	44
4.3.1	Pharmacologie.....	44
4.3.2	Présentation	45
4.3.3	Indications	45
4.3.4	Posologies.....	45
4.3.4.1	Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genoux.....	45
4.3.4.2	Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche.....	46
4.3.5	Populations particulières	46
4.3.5.1	Insuffisance hépatique.....	46
4.3.5.2	Insuffisance rénale	46
4.3.5.3	Patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg.....	46
4.3.5.4	Patients âgés de plus de 75 ans	46
4.3.5.5	Sujets âgés de moins de 18 ans	46

4.3.6	Administration.....	47
4.3.7	Contre-indications	47
4.3.8	Précautions d'emploi.....	47
4.3.8.1	Insuffisants hépatiques et rénaux	47
4.3.8.2	Risque hémorragique	47
4.3.8.3	Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'évènements thromboemboliques.....	47
4.3.8.4	Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire.....	47
4.3.9	Interactions médicamenteuses.....	48
4.3.10	Effets indésirables	48
4.3.10.1	Effets indésirables à dose thérapeutique	48
4.3.10.1.1	Troubles du système immunitaire.....	48
4.3.10.1.2	Troubles des systèmes sanguins ou lymphatiques.....	48
4.3.10.1.3	Troubles hépatobiliaires	49
4.3.10.2	Effets indésirables en cas de surdosage	49
4.3.11	Anaphylaxie	49
4.3.12	Grossesse et allaitement	49
4.3.13	Pratique.....	49
4.4	Héparine calcique CALCIPARINE®	50
4.4.1	Pharmacologie.....	50
4.4.2	Présentation	50
4.4.3	Indications	51
4.4.3.1	Traitements	51
4.4.3.2	Prévention des accidents thromboemboliques veineux	51
4.4.4	Posologies.....	51
4.4.4.1	Traitements	51
4.4.4.2	Prévention	52
4.4.5	Populations particulières	52
4.4.5.1	Insuffisants hépatiques.....	52
4.4.5.2	Insuffisants rénaux	52
4.4.6	Administration.....	52
4.4.7	Contre-indications	52
4.4.8	Précautions d'emploi.....	53
4.4.8.1	Situations à risques	53

4.4.8.2	Surveillance biologique	53
4.4.8.2.1	Traitement curatif	53
4.4.8.2.2	Traitement préventif	53
4.4.8.3	Surveillance biologique en cas de relais par les AVK	53
4.4.8.4	Surveillance particulière en cas de traitement prolongé	54
4.4.9	Interactions médicamenteuses	54
4.4.9.1	Majoration du risque hémorragique	54
4.4.10	Effets indésirables	54
4.4.10.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	54
4.4.10.1.1	Troubles de la peau et des appendices	54
4.4.10.1.2	Troubles du système sanguin	54
4.4.10.1.3	Troubles du système immunitaire	55
4.4.10.1.4	Troubles musculo-squelettiques	55
4.4.10.1.5	Troubles métaboliques	55
4.4.10.1.6	Troubles rénaux et génito-urinaires	55
4.4.10.1.7	Troubles hépato-biliaires	56
4.4.10.2	Effets indésirables en cas de surdosage	56
4.4.11	Anaphylaxie	56
4.4.12	Antidote	56
4.4.13	Grossesse et allaitement	56
4.4.14	Pratique	56
4.5	Enoxaparine sodique LOVENOX [®]	57
4.5.1	Pharmacologie	57
4.5.2	Présentation	57
4.5.3	Posologies en fonction des indications	58
4.5.3.1	Lovenox [®] 2000 UI anti Xa/0, 2 ml et 4000 UI anti Xa/0,4 ml	58
4.5.3.2	Lovenox [®] 4000 UI anti Xa/0,4 ml	58
4.5.3.3	Lovenox [®] 6000 UI anti Xa/0,6 ml, 8000 UI anti Xa/0,8 ml et 10000 UI anti Xa/1 ml	59
4.5.4	Populations particulières	59
4.5.4.1	Insuffisance rénale	59
4.5.4.2	Sujets âgés	59
4.5.4.3	Patients de poids extrêmes	59
4.5.4.4	Pédiatrie	60

4.5.4.5	Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaque mécaniques	60
4.5.5	Administration.....	60
4.5.6	Contre-indications	60
4.5.7	Précautions d'emploi (en ambulatoire)	61
4.5.7.1	Hémorragies	61
4.5.7.2	Insuffisance rénale	61
4.5.7.3	Surveillance biologique	61
4.5.7.3.1	Surveillance plaquettaire	61
4.5.7.3.2	Surveillance en cas de relais héparine par les AVK.....	61
4.5.8	Interactions médicamenteuses	62
4.5.8.1	Hyperkaliémie.....	62
4.5.8.2	Majoration du risque hémorragique.....	62
4.5.9	Effets indésirables	62
4.5.9.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	62
4.5.9.1.1	Troubles de la peau et des appendices.....	62
4.5.9.1.2	Troubles du système sanguin.....	62
4.5.9.1.3	Troubles hépatobiliaires	63
4.5.9.1.4	Troubles du système immunitaire.....	63
4.5.9.1.5	Troubles du métabolisme.....	63
4.5.9.1.6	Troubles génito-urinaires.....	63
4.5.9.2	Effets indésirables en cas de surdosage	63
4.5.10	Anaphylaxie	63
4.5.11	Antidote.....	64
4.5.12	Grossesse et allaitement	64
4.5.13	Pratique.....	64
4.6	Fondaparinux sodique ARIXTRA®	65
4.6.1	Pharmacologie.....	65
4.6.2	Présentation	65
4.6.3	Indications	66
4.6.3.1	Arixtra® 2,5mg/0,5ml.....	66
4.6.3.2	Arixtra® 5mg/0,4ml, Arixtra® 7,5mg/0,6ml, et Arixtra® 10mg/0,8ml.....	66
4.6.4	Posologies.....	67
4.6.4.1	Arixtra® 2,5mg/0,5ml.....	67

4.6.4.1.1	Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale.....	67
4.6.4.1.2	Patients en milieu médicale, à haut risque d'évènement thromboemboliques selon une évaluation du risque individuel.....	67
4.6.4.2	Arixtra [®] 5mg/0,4ml, Arixtra [®] 7,5mg/0,6ml, et Arixtra [®] 10mg/0,8ml.....	67
4.6.5	Populations particulières	68
4.6.5.1	Arixtra [®] 2,5mg/0,5ml.....	68
4.6.5.1.1	Insuffisance rénale	68
4.6.5.1.1.1	Prophylaxie des évènements thromboemboliques veineux.....	68
4.6.5.1.2	Insuffisance hépatique	68
4.6.5.1.3	Pédiatrie	68
4.6.5.2	Arixtra [®] 5mg/0,4ml, Arixtra [®] 7,5mg/0,6ml, et Arixtra [®] 10mg/0,8ml.....	68
4.6.5.2.1	Sujets âgés	68
4.6.5.2.2	Insuffisance rénale	68
4.6.5.2.3	Insuffisance hépatique	69
4.6.5.2.4	Pédiatrie	69
4.6.6	Administration.....	69
4.6.6.1	Administration sous-cutanée.....	69
4.6.6.2	Mode d'emploi.....	69
4.6.7	Contre-indications	70
4.6.8	Précautions d'emploi.....	71
4.6.8.1	Populations particulières	71
4.6.8.2	Quel que soit le terrain	71
4.6.8.3	Risque hémorragique/de saignement	71
4.6.8.4	Anesthésie	71
4.6.8.5	Nouveau-nés, nourrissons, enfants, adultes jeunes.....	71
4.6.9	Interactions médicamenteuses.....	72
4.6.10	Effets indésirables	72
4.6.10.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	72
4.6.10.1.1	Troubles de l'état général	72
4.6.10.1.2	Troubles du système nerveux	72
4.6.10.1.3	Troubles de la peau et des appendices.....	72
4.6.10.1.4	Trouble du système immunitaire	73
4.6.10.1.5	Trouble des systèmes sanguin et lymphatique	73

4.6.10.1.6	Troubles gastro-intestinaux	73
4.6.10.1.7	Troubles hépatobiliaires	73
4.6.10.1.8	Troubles du métabolisme et de la nutrition	74
4.6.10.1.9	Troubles cardio-vasculaires (uniquement Arixtra [®] 2,5 mg/0,5 ml)	74
4.6.10.2	Effets indésirables en cas de surdosage	74
4.6.11	Anaphylaxie	74
4.6.12	Grossesse et allaitement	74
4.6.13	Pratique.....	74
4.7	Rivaroxaban XARELTO [®]	75
4.7.1	Pharmacologie	75
4.7.2	Présentation	76
4.7.3	Indications	76
4.7.4	Posologies.....	76
4.7.5	Populations particulières	76
4.7.5.1	Insuffisance rénale	76
4.7.5.2	Insuffisance hépatique.....	77
4.7.5.3	Patients de plus de 65 ans et patients de poids extrêmes	77
4.7.5.4	Patients de moins de 18 ans	77
4.7.6	Administration.....	77
4.7.7	Contre-indications	77
4.7.8	Précautions d'emploi.....	77
4.7.9	Interactions médicamenteuses.....	78
4.7.9.1	Inhibiteurs du CYP3A4.....	78
4.7.9.2	Inducteurs du CYP3A4	78
4.7.10	Effets indésirables	78
4.7.10.1	Effets indésirables à doses thérapeutiques	78
4.7.10.1.1	Troubles de l'état général	78
4.7.10.1.2	Troubles du système nerveux	78
4.7.10.1.3	Troubles de la peau et des appendices.....	78
4.7.10.1.4	Troubles du système immunitaire.....	78
4.7.10.1.5	Troubles des systèmes sanguins ou lymphatiques.....	79
4.7.10.1.6	Troubles musculo-squelettiques	79
4.7.10.1.7	Troubles gastro-intestinaux	79

4.7.10.1.8 Troubles hépatobiliaires	79
4.7.10.1.9 Troubles rénaux et cardiovasculaires	79
4.7.10.2 Effets indésirables en cas de surdosage	79
4.7.11 Anaphylaxie	80
4.7.12 Grossesse et allaitement	80
4.7.13 Pratique.....	80
Une fiche pratique est disponible dans la cinquième partie de cette thèse.	80
5 Elaboration de sept fiches pratiques pour l'officine.....	81
Conclusion.....	104
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES MATIERES	110
SERMENT DE GALIEN	121

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

GERARD Jérémie. Les antithrombotiques à l'officine. Elaboration de fiches pratiques officinales pour sept médicaments. 2011. 121 pages.

Le sang est un système en équilibre entre l'état liquide et l'état solide. Le maintien de cet équilibre est assuré par de nombreux mécanismes régulateurs enzymatiques. En cas de dérèglement de ce système, des pathologies graves peuvent survenir (fibrillation auriculaire, angor chronique stable, syndromes coronaires aigus, thrombose veineuse profonde, artériopathie chronique des membres inférieurs...) et leurs conséquences directes et indirectes sont multiples. Divers traitements sont disponibles, notamment les médicaments antithrombotiques, qui vont permettre de restaurer l'équilibre physiologique du sang.

La famille des antithrombotiques est composée de plusieurs classes médicamenteuses : les antiagrégants plaquettaires, les antivitamines K, les inhibiteurs directs de la thrombine, les inhibiteurs indirects de la thrombine ou héparines et les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa.

Chacune de ces différentes classes possède des mécanismes d'action, des modalités d'administration et des effets particuliers qui doivent être connus et maîtrisés pour assurer une bonne dispensation des médicaments.

Des fiches pratiques officinales ont été élaborées pour aider le pharmacien dans son exercice quotidien. Ces fiches concernent l'**Asasantine**[®], l'**Efient**[®], la **Calciparine**[®], le **Lovenox**[®], l'**Arixtra**[®] et le **Xarelto**[®].

Chimie Thérapeutique

Mots-clés :

- Antithrombotiques
 - Antiagrégants plaquettaires
 - Antivitamines K
 - Officine
-