

Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto) dans la pratique



Rev Med Suisse 2013; 9: 1375-85

Document de consensus du groupe de travail «RivaMoS» et du groupe de travail «hémostasie» de la Société suisse d'hématologie*

Questions and answers regarding the use of rivaroxaban in daily practice

Several new oral anticoagulants are now on the Swiss market and the general practitioner faces new challenges regarding the management of these new drugs. This consensus document aims to answer to the most frequently asked questions regarding rivaroxaban and covers different topics such as indications, initiation of treatment, drug-drug interactions and perioperative management.

* Membres du groupe de travail RivaMoS Suisse:

Prs W. A. Wuillemin, président, L. A. Alberio, A. Angelillo-Scherrer, A. Huber et D. A. Tsakiris, Drs L. M. Asmis, P. Fontana, W. Korte, A. Mendez, G. Reber, H. Stricker et J.-D. Studt.

Le groupe d'experts RivaMoS est soutenu par la société Bayer (Suisse) SA. Les contenus de ces recommandations se basent uniquement sur les opinions des membres du groupe de travail.

Membres du groupe Working Party on Haemostasis de la Société suisse d'hématologie:

Prs D. A. Tsakiris, président, L. A. Alberio, A. Angelillo-Scherrer et W. A. Wuillemin, Drs L. M. Asmis, F. Boehlen, W. Korte et J.-D. Studt.

L'arrivée des nouveaux anticoagulants sur le marché met le praticien devant de nombreux challenges quant à la gestion de ces agents dans la pratique quotidienne. Ce document de consensus vise à répondre à la plupart des questions fréquentes que peuvent se poser les médecins concernant la gestion du rivaroxaban et couvre des sujets tels que les indications, les modalités d'introduction au traitement, les interactions médicamenteuses et la gestion péri-interventionnelle.

INTRODUCTION

Cinquante-cinq ans après l'enregistrement des traitements antivitamine K (AVK) comme la phenprocoumone (Marcoumar) et l'acénocoumarol (Sintrom), de nouvelles options thérapeutiques pour l'anticoagulation orale (ACO) sont désormais disponibles en Suisse. Le rivaroxaban (Xarelto), un inhibiteur direct du facteur X activé de la coagulation (FXa), est homologué depuis avril 2012 pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire ainsi que pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et la prévention d'une récurrence de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP).

Le rivaroxaban est utilisé en Suisse depuis janvier 2009 à la dose de 10 mg par jour pour la prévention des thromboses dans le cadre d'interventions orthopédiques majeures telles que la prothèse de la hanche ou du genou. Suite à l'extension récente de l'indication au traitement à dose thérapeutique et au long cours, les médecins praticiens ont l'occasion de voir nettement plus de patients traités par le rivaroxaban ou d'instaurer eux-mêmes un tel traitement.

Le rivaroxaban possède un mécanisme d'action entièrement nouveau par rapport aux AVK, ce qui soulève des questions dans de nombreux domaines et exige une nouvelle façon de procéder. Contrairement aux AVK, la posologie du rivaroxaban n'est pas adaptée en fonction des paramètres de la coagulation mais en fonction de l'indication et de la fonction rénale. Cela ne signifie cependant pas que les patients sous rivaroxaban ne doivent plus être contrôlés cliniquement. Un suivi clinique régulier chez le médecin généraliste, adapté à la situation individuelle du patient, est toujours indiqué.

Ce document se veut une aide à ce sujet. Le groupe de travail RivaMoS avait pour objectif de fournir, dans la mesure du possible, des réponses pragmatiques et cliniquement pertinentes aux questions rencontrées dans la pratique.

Les réponses aux questions se fondent sur la littérature, l'information professionnelle issue du *Compendium suisse des médicaments* et de discussions au sein du groupe RivaMoS. Ce document contient des recommandations reflétant l'état actuel des connaissances disponibles. Toutes les questions n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques et dans ce cas, un consensus a été recherché entre les membres du groupe.

Un groupe d'anesthésistes a publié des recommandations concernant l'utilisation du rivaroxaban en anesthésie sur le site internet de la SSAR (Société suisse d'anes-



thésiologie et de réanimation, www.sgar-ssar.ch). Ces recommandations sont en partie intégrées dans les réponses aux questions posées et nous tenons à remercier la SSAR de nous avoir permis d'utiliser certains diagrammes et tableaux provenant de ces recommandations. A noter que certaines de nos recommandations ne coïncident pas avec l'information professionnelle officielle issue du *Compendium suisse des médicaments* (par exemple : passage des AVK au rivaroxaban ou recommandation en cas d'insuffisance rénale sévère).

QUESTIONS GÉNÉRALES

Quelle posologie du rivaroxaban choisir en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine du patient ?

La posologie du rivaroxaban en fonction de la clairance à la créatinine et de l'indication est décrite dans le **tableau 1**. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du poids, de l'âge ou du sexe des patients. Des sous-groupes de patients de l'étude ROCKET-AF avec un poids < 50 kg ou > 120 kg ont été analysés. Les résultats sont similaires à ceux des patients avec un poids compris entre 50 et 120 kg.

Comment procéder lors de l'oubli d'un comprimé ?

Si le patient prend du rivaroxaban 1 x/jour, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'aperçoit de son oubli. La dose journalière ne doit pas être dépassée, le patient ne doit jamais prendre plus d'un comprimé par jour. Le lendemain, le patient peut poursuivre avec la prise du médicament à l'heure habituelle.

Si le patient est en traitement aigu d'une TVP (2x 15 mg/jour), il doit prendre immédiatement la dose oubliée et s'assurer qu'il a bien pris la dose journalière de 30 mg. Pour ce faire, le patient peut également prendre deux comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg en même temps. Le lendemain, il devra poursuivre la prise régulière de 15 mg toutes les douze heures comme recommandé.

Le rivaroxaban modifie-t-il le taux plasmatique d'autres médicaments ?

Non, le rivaroxaban n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des cytochromes P450 (CYP) dans le foie. Le rivaroxaban est un substrat des CYP3A4 et CYP2J2.

Certains médicaments modifient-ils le taux plasmatique du rivaroxaban ?

Le taux plasmatique du rivaroxaban est influencé par les inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). L'association simultanée d'une forte induction/inhibition du CYP3A4 et d'une forte induction/inhibition de la P-gp entraîne des modifications cliniquement significatives du taux plasmatique du rivaroxaban (**tableau 2**).

Les patients sous rivaroxaban peuvent-ils prendre un agent antiplaquettaire (AAP) ?

Le rivaroxaban peut en principe être utilisé en même temps que des AAP tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) (100 mg/jour) ou le clopidogrel (75 mg/jour). L'augmentation du risque hémorragique lors d'une utilisation concomitante de rivaroxaban et d'un AAP est similaire à celle observée lors d'une association d'AAP avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou un AVK.

En règle générale, l'association de rivaroxaban et de deux AAP doit être évitée, sauf dans le cas d'une nécessité absolue (par exemple : AAS + clopidogrel après la pose d'un stent).

Une bithérapie antiplaquettaire était autorisée dans l'étude EINSTEIN mais constituait un critère d'exclusion dans l'étude ROCKET-AF. Pendant cette dernière étude et après l'inclusion, 109 patients traités par rivaroxaban et 143 patients par la warfarine ont tout de même reçu simultanément de l'AAS et une thiényopyridine. Chez ces patients, les taux de toutes les catégories d'hémorragies étaient supérieurs aux taux observés chez les patients ne prenant ni thiényopyridine ni AAS. Les patients appartenant au groupe rivaroxaban ont présenté des taux d'hémorragies majeures

Tableau 1. Posologie du rivaroxaban en fonction de la clairance à la créatinine et de l'indication

Indications		Clairance de la créatinine (Cockcroft Gault)			Remarques	
		≥ 50 ml/min	30-49 ml/min	< 30 ml/min		
Prévention des thromboses après interventions orthopédiques majeures	Dès le 1 ^{er} jour	1 x 10 mg	1 x 10 mg	Non recommandé	Pendant ou en dehors des repas	Pas de prise avant une opération, première prise 6-10 heures après fermeture de la plaie
	Jour 1-21	2 x 15 mg	2 x 15 mg	Non recommandé	Avec les repas	15-29 ml/min CrCl, pas de contre-indication mais utiliser seulement avec prudence
Prévention d'une récurrence de TVP et d'EP	Dès le 22 ^e jour	1 x 20 mg	1 x 20 mg	Non recommandé	Avec les repas	15-29 ml/min CrCl, pas de contre-indication mais utiliser seulement avec prudence
	6-12 mois après l'événement	1 x 20 mg	1 x 20 mg	Non recommandé	Avec les repas	15-29 ml/min CrCl, pas de contre-indication mais utiliser seulement avec prudence
Prophylaxie des AVC lors de FA	Dès le 1 ^{er} jour	1 x 20 mg	1 x 15 mg	Non recommandé	Avec les repas	15-29 ml/min CrCl, pas de contre-indication mais utiliser seulement avec prudence

Enfants et adolescents :
Le rivaroxaban ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de dix-huit ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas encore été étudiées chez ces patients.
TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; FA : fibrillation atriale.



comparables à ceux observés chez les patients traités par warfarine, les patients sous warfarine ont néanmoins présenté plus d'hémorragies sévères dans les organes critiques et plus d'hémorragies fatales.

L'association du rivaroxaban avec les nouveaux AAP (prasugrel, ticagrelor) n'a pas été étudiée à ce jour et doit par conséquent être évitée.

De quoi doit-on tenir compte chez les patients présentant une insuffisance rénale ?

La fonction rénale peut être estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault à partir de la mesure du taux sérique de créatinine. Nous recommandons un contrôle de la fonction rénale au début du traitement et par la suite en fonction de la situation clinique du patient. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale connue, ces contrôles doivent être réalisés au moins tous les six mois (voir également le [tableau 1](#)).

Clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la prévention des thromboses à la suite d'interventions chirurgicales orthopédiques (10 mg/jour). Chez les patients présentant une FA non valvulaire et une insuffisance rénale

modérée, la dose de 20 mg 1 x/jour doit être réduite à 15 mg 1 x/jour. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence si ces patients reçoivent d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une augmentation des taux plasmatiques de rivaroxaban ([tableau 2](#)). Pour le traitement de la TVP et pour la prévention des récurrences de TVP ou d'EP, le fabricant ne recommande pas de diminuer la dose mais de maintenir la dose initiale à 2 x 15 mg suivie de 1 x 20 mg/jour de rivaroxaban (*Compendium suisse des médicaments*).

Clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min

Pour le moment, nous ne recommandons pas l'administration de rivaroxaban chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Officiellement, il ne s'agit pas d'une contre-indication. D'une façon générale, la prudence est de rigueur chez ces patients car seules des données cliniques limitées sont disponibles. Un taux plasmatique de rivaroxaban significativement plus élevé a été mesuré chez ces patients (en moyenne 1,6 fois). Si le rivaroxaban est tout de même prescrit, nous recommandons de suivre régulièrement ces patients pour dépister d'éventuelles complications hémorragiques. Les situations entraînant une péjoration de la fonction rénale doivent être évitées. En cas de doute, le traitement doit être remplacé par des AVK.

Dialyse

Aucune étude n'a été réalisée à ce jour chez des patients insuffisants rénaux nécessitant une dialyse (clairance de la

Tableau 2. Effets de certains médicaments sur la pharmacocinétique du rivaroxaban
(D'après réf.).

Médicaments	Association avec le rivaroxaban	Concentration plasmatique du rivaroxaban	Commentaires
Acétaminophène, cyclosporine, nifédipine, félodipine, midazolam, triazolam, quinidine, fluconazole, dexaméthasone, érythromycine	✓	↔	Association possible sans limitation
Simvastatine, atorvastatine	✓	↔	Association possible sans limitation
Vérapamil, amiodarone, digoxine	✓	↔	Association possible sans limitation
Antacides, oméprazole, antagonistes du récepteur H ₂ , ranitidine	✓	↔	Association possible sans limitation
AAS (≤ 100 mg), clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Naproxène, AINS	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clarithromycine, télichromycine	≈	↗	Prudence chez les patients avec insuffisance rénale
Rifampicine, phénobarbital et substances apparentées, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis	✗	↓	Concentration plasmatique du rivaroxaban significativement diminuée
Antifongiques azolés: kétaconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole	✗	↑	AUC augmentée d'environ 2,6 fois
Inhibiteurs de la protéase du VIH: ritonavir, indinavir, atazanavir...	✗	↑	AUC augmentée d'environ 2,5 fois
Double antiagrégation plaquettaire (AAS et clopidogrel, AAS et prasugrel, AAS et ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg ≥ risque hémorragique significativement majoré (comme sous AVK ou HBPM)

✓ = Association avec le rivaroxaban sans danger.

≈ = Prudence (voir texte), en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

✗ = Une utilisation concomitante du médicament et du rivaroxaban doit être évitée.

AAS: acide acétylsalicylique; AVK: antivitamines K; HBPM: héparines de bas poids moléculaire; AUC: air sous la courbe.



créatinine < 15 ml/min). Le rivaroxaban ne doit donc pas être utilisé chez ces patients.

Que signifie l'expression «utiliser/administrer avec prudence» dans l'information professionnelle et dans le texte?

L'expression «utiliser/administrer avec prudence» signifie qu'une évaluation précise des risques et des bénéfices de l'anticoagulation orale par le médecin traitant est indispensable. C'est le cas en particulier chez des patients avec une insuffisance rénale ou hépatique. Lorsque cela est nécessaire et avant l'initiation d'un traitement par rivaroxaban, le médecin doit procéder à une anamnèse détaillée et à un bilan biologique comprenant le taux d'hémoglobine, les temps de coagulation, la fonction rénale et un bilan hépatique.

De plus, ces patients doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes éventuels de complications hémorragiques ou de la survenue d'une anémie. Cette surveillance peut être réalisée par un suivi régulier et la mesure régulière du taux d'hémoglobine.

Pour les patients anticoagulés en général, il est nécessaire de rechercher la source du saignement en cas de chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle. Pour la surveillance des patients sous rivaroxaban qui présentent une altération critique de la fonction rénale, la mesure du taux plasmatique de rivaroxaban à l'aide d'un test chromogène de mesure de l'activité anti-FXa peut s'avérer utile (voir: *Est-il possible de contrôler si un patient prend correctement le rivaroxaban à l'aide des tests de laboratoire?*).

De quoi doit-on tenir compte chez les patients présentant une insuffisance hépatique?

L'utilisation du rivaroxaban chez les patients présentant une hépatopathie associée à une altération des temps de coagulation est contre-indiquée. En cas de prescription du rivaroxaban chez un patient avec une hépatopathie sans altération des temps de coagulation, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Le patient doit cependant être bien surveillé car l'altération du métabolisme hépatique peut provoquer une réduction de la dégradation du rivaroxaban et une augmentation du taux plasmatique de la molécule.

De quoi doit-on tenir compte chez les patients âgés?

Les patients âgés (> 75 ans) présentent des taux plasmatiques accrus (jusqu'à + 50%). La demi-vie chez les patients âgés est de onze à treize heures. Cependant, les analyses de sous-groupes des études de phase III n'ont pas montré de différence en termes d'efficacité et de sécurité par rapport aux patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Quelles sont les contre-indications à respecter? Y a-t-il des patients qui ne peuvent pas recevoir du rivaroxaban?

Le rivaroxaban est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- saignement évolutif cliniquement significatif;
- ulcère gastro-intestinal aigu ou affections gastro-intestinales ulcéraires;

- hépatopathie associée à une altération des temps de coagulation;
- insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse;
- grossesse et allaitement;
- endocardite aiguë d'origine bactérienne;
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients.

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de dix-huit ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas encore été étudiées chez ces patients.

Le rivaroxaban peut-il être mis dans des piluliers hebdomadaires?

Le rivaroxaban peut être retiré de sa plaquette thermoformée et conservé sans problème pendant une semaine dans les compartiments d'un pilulier.

Les comprimés de rivaroxaban peuvent-ils être broyés?

Toutes les données des études de phases II et III disponibles à ce jour sur le rivaroxaban ont été menées exclusivement avec la prise orale des comprimés entiers non coupés.

Si un patient n'est pas en mesure d'avaler un comprimé, celui-ci peut être broyé et mélangé par exemple à un yaourt. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'une suspension préparée avec les comprimés pour une administration par sonde. Le rivaroxaban n'est pratiquement pas hydrosoluble.

Les comprimés à 20 mg ne doivent en principe pas être coupés car leur petite taille et l'absence d'une rainure de partage rendent difficile l'obtention de deux moitiés égales. Nous recommandons en principe l'utilisation de comprimés entiers.

QUESTIONS SUR L'UTILISATION DU RIVAROXABAN DANS DES INDICATIONS SPÉCIFIQUES

Indication: prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence d'une FA non valvulaire

Quels patients avec une fibrillation atriale nouvellement diagnostiquée doivent être traités par le rivaroxaban en première intention?

Nous recommandons d'acquiescer en premier lieu de l'expérience auprès de patients présentant une FA non valvulaire et nécessitant clairement une prévention des AVC par anticoagulation sans appartenir à une population à risque (> 80 ans, multiples comorbidités, ClCr < 30 ml/min, problème hémorragique connu, etc.).

- Tous les patients présentant une FA non valvulaire en l'absence de contre-indication à la prise de rivaroxaban (voir ci-dessus) peuvent bénéficier d'un traitement par le rivaroxaban.
- Patients ayant récemment présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) ou ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (prévention secondaire). L'initiation de l'anticoagulation orale après un AVC ou un AIT doit avoir lieu après concertation avec le neurologue traitant.



- Patients ne souhaitant pas prendre d'AVK.
- Nouveaux patients, n'ayant pas encore reçu d'ACO.
- Patients chez lesquels un traitement par AVK est difficile ou impossible (par exemple: déficit partiel en facteur VII, mutation du propeptide du facteur IX, etc.).

Chez quels patients avec une FA faut-il remplacer les AVK par du rivaroxaban?

Attention: Un patient dont les INR (*international normalized ratio*) sont difficilement contrôlables sous Sintrom ou Marcoumar ne sera pas nécessairement un bon candidat pour le rivaroxaban (observance, abus d'alcool, etc.).

- Patients pour lesquels des interactions avec les AVK sont à craindre en raison de comédications irrégulières ou susceptibles de changer.
- Patients chez lesquels des problèmes d'interactions alimentaires sous AVK sont souvent observés.
- Patients dans les suites d'une intervention chirurgicale planifiée à faible risque hémorragique, vu qu'une reprise du traitement anticoagulant par le rivaroxaban est plus simple (pas de relais avec une héparine).
- Patients chez lesquels l'INR est très instable ($TTR < 60\%$), mais qui présentent une bonne observance.
- Patients chez lesquels un contrôle régulier de l'INR est impossible pour des raisons géographiques ou logistiques (voyages fréquents par exemple).
- Patients souhaitant explicitement changer de traitement et qui ne présente pas de contre-indication.

Comment traiter les patients qui ont besoin d'une ACO en raison d'une FA mais qui ne reçoivent pas d'AVK pour des raisons de sécurité (à cause du risque hémorragique)?

Nous recommandons une réévaluation soigneuse du rapport bénéfices-risques du traitement par rivaroxaban lors d'un entretien avec le patient et/ou sa famille. Le fait qu'il n'existe pas d'antidote spécifique pour ce médicament est sans doute un élément déterminant dans la prise de décision.

Les patients avec une fibrillation atriale qui ont présenté une embolie systémique sous rivaroxaban peuvent-ils poursuivre le traitement par rivaroxaban?

En principe, oui. Comme tous les anticoagulants, le rivaroxaban réduit nettement le risque thromboembolique sans toutefois l'éliminer entièrement. Des événements ischémiques restent donc possibles à long terme.

Il faut vérifier s'il s'agit d'un problème d'observance. Dans un tel cas, il n'est pas forcément nécessaire de remplacer le rivaroxaban par un autre traitement mais plutôt d'intensifier l'éducation et l'accompagnement du patient de manière à assurer la prise consciencieuse de la bonne dose au long cours. Un passage à un AVK est également possible.

Indication: traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention d'une récurrence de TVP et EP

Combien d'injections d'héparine de bas poids moléculaire sont autorisées avant d'initier le traitement aigu par rivaroxaban?

Dans l'étude EINSTEIN-DVT, 30% des patients n'ont pas reçu d'HBPM mais ont débuté directement le traitement anticoagulant avec le rivaroxaban. Environ 70% des patients ont reçu une, au maximum deux injections d'HBPM avant le début du traitement oral. L'administration préalable d'une HBPM n'était pas un critère d'exclusion pour des raisons éthiques, étant donné que les patients ne pouvaient recevoir la médication de l'étude qu'après avoir réglé toutes les formalités d'inclusion dans l'étude. Cette phase a pu être couverte par l'utilisation d'une HBPM.

Les résultats, et en particulier ceux de l'étude EINSTEIN récemment publiée sur l'EP, montrent que l'efficacité du rivaroxaban 2x 15 mg est comparable à celle des injections thérapeutiques initiales d'HBPM pendant huit à dix jours mais que l'incidence d'hémorragies sévères est plus faible lorsque le rivaroxaban est utilisé dès le début. Cela signifie qu'il n'existe aucune raison de commencer le traitement avec une HBPM ou du fondaparinux. Le paragraphe suivant aborde la conduite à tenir si un traitement initial avec une HBPM ou du fondaparinux est tout de même effectué.

Si le passage au rivaroxaban ne se fait qu'après ± 2 jours de traitement par une HBPM ou du fondaparinux, faut-il encore administrer un traitement aigu de 2x 15 mg/jour jusqu'au jour 21?

Nous recommandons de poursuivre le traitement aigu par 2x 15 mg de rivaroxaban jusqu'au jour 21 après le début du traitement anticoagulant malgré l'administration initiale d'une HBPM ou de fondaparinux. Dans l'étude EINSTEIN-DVT, l'incidence d'hémorragies sévères était comparable à celle observée dans le bras énoxaparine/AVK; dans l'étude EINSTEIN-PE, elle était inférieure dans le bras rivaroxaban à celle observée dans le bras énoxaparine/AVK, notamment dans les 30 premiers jours.

Faut-il respecter exactement les 21 jours de traitement aigu (avec 2x 15 mg/jour)?

Nous recommandons de respecter strictement la durée de 21 jours du traitement aigu. Les boîtes de rivaroxaban comprenant des comprimés à 15 mg sont conçues pour une telle durée (une boîte de 14 comprimés pour une semaine + une boîte de 28 comprimés pour deux semaines). Le patient doit simplement utiliser les deux boîtes complètes puis passer à 20 mg 1x/jour.

Il faut s'assurer que le patient dispose à temps de la boîte de comprimés à 20 mg et soit informé sur la suite du traitement par une dose de 20 mg 1x/jour pour la poursuite du traitement.

Pourquoi faut-il administrer une dose plus élevée pendant les trois premières semaines du traitement par rivaroxaban?

L'administration de rivaroxaban une ou deux fois par jour dans la phase aiguë a été comparée dans les études de détermination de dose pour le traitement de la TVP (phase II, ODIXa, EINSTEIN). Dans l'étude ODIXa, les résultats concernant la réduction du thrombus étaient plus favorables envers une administration biquotidienne durant les 21 premiers jours de traitement par rapport à une administration une fois par jour.



Dans des études similaires avec d'autres anticoagulants (idraparinux, ximélagatran) où la dose utilisée pour le traitement aigu n'avait pas été augmentée, des taux de récurrences inacceptables ont été observés dans la phase initiale du traitement par rapport au traitement de huit à dix jours par injections d'HBPM à dose thérapeutique suivi d'AVK.

Les résultats des études de phase III EINSTEIN (TVP, EP) ont montré que cette posologie initiale après l'événement aigu était aussi efficace que la thérapie standard par l'énoxaparine et les AVK avec une incidence nettement plus faible d'hémorragies sévères.

Autres domaines d'utilisation

Puis-je également utiliser le rivaroxaban pour la prophylaxie antithrombotique chez des patients de médecine interne ?

Le rivaroxaban ne peut actuellement pas être recommandé pour la prophylaxie antithrombotique chez des patients de médecine interne. L'étude MAGELLAN (étude de phase III randomisée et en double aveugle) a comparé l'utilisation du rivaroxaban 10 mg administré 1 x/jour pendant 35 ± 4 jours au traitement par énoxaparine 40 mg/jour pendant 10 ± 4 jours chez des patients médicaux.

Le rivaroxaban a atteint les deux critères primaires d'efficacité. L'analyse à dix jours a montré une efficacité équivalente à l'énoxaparine pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), l'analyse à 35 jours une efficacité supérieure. Les taux d'hémorragies étaient faibles dans les deux groupes de traitement, mais significativement supérieurs chez les patients sous rivaroxaban. Sur la base de l'analyse du bénéfice clinique net, une prolongation généralisée de la prévention au-delà de 35 jours ne peut pas être recommandée chez les patients de médecine interne et le rivaroxaban n'a pas reçu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Puis-je également utiliser le rivaroxaban pour la prophylaxie antithrombotique en chirurgie générale ?

Il n'existe pas encore de données cliniques à ce sujet. Une telle utilisation ne peut donc pas être recommandée.

Puis-je également utiliser le rivaroxaban pour la prophylaxie antithrombotique en cas de long voyage ?

Une HBPM à dose prophylactique est habituellement prescrite pour la prophylaxie de la thrombose en cas de long voyage si cela est indiqué, c'est-à-dire chez les patients présentant des facteurs de risque spécifiques. Cette pratique ne s'appuie sur aucune autorisation de mise sur le marché ni aucune étude prospective. C'est également le cas pour le rivaroxaban. Il revient donc au médecin prescripteur de décider quel médicament il souhaite prescrire dans cette situation hors autorisation (*off-label*).

Pour toutes les utilisations hors autorisation, le patient doit être informé en conséquence et doit donner son consentement pour le traitement. De plus, l'assurance de base n'est pas obligée de rembourser les frais liés aux médicaments dans cette indication. Sans information du patient ni consentement, idéalement documenté par écrit, le médecin prescripteur peut être tenu de rembourser les frais encourus.

QUESTIONS CONCERNANT LA GESTION DU RIVAROXABAN CHEZ LES PATIENTS

Que faut-il examiner chez le patient avant de prescrire le rivaroxaban ?

Nous recommandons les mesures suivantes (tableau 3) avant l'introduction du rivaroxaban, que ce soit à doses prophylactiques ou thérapeutiques.

Comment faire pour passer d'un AVK au rivaroxaban ?

Nous recommandons de mesurer l'INR et de stopper immédiatement la prise de l'AVK. La prise de rivaroxaban peut débuter le même jour lorsque la valeur de l'INR est inférieure à 2. Il faut bien s'assurer que le patient ne continue pas à prendre des AVK en même temps que le rivaroxaban. Dans le cas où la première valeur d'INR mesurée est > 2 , il faut attendre jusqu'à ce que l'INR descende en dessous de 2. Cette recommandation diffère de l'information professionnelle du *Compendium suisse des médicaments* qui préconise de débuter le rivaroxaban lorsque l'INR est en dessous de 2,5. Dans le cas où l'INR se normalise très lentement, 10 mg de vitamine K peuvent être donnés par voie orale, à répéter éventuellement deux jours plus tard.

Comment faire pour passer d'une HBPM au rivaroxaban et vice-versa ?

Le rivaroxaban et les HBPM ont une pharmacocinétique très similaire (figure 1). Lors du passage d'une HBPM au rivaroxaban (ou inversement), le rivaroxaban (l'HBPM) peut

Tableau 3. Recommandations avant la prescription de rivaroxaban

IM: infarctus du myocarde; AVK: antivitamine K; TP: taux de prothrombine; Hb: hémoglobine; Tc: thrombocytes.

- Vérification des contre-indications (voir: *Quelle posologie du rivaroxaban choisir en fonction de l'indication et la clairance de la créatinine du patient?*)
- Anamnèse
 - *Problème hémorragique connu*: la procédure doit être adaptée individuellement, éventuellement concertation avec un spécialiste de l'hémostase
 - *Hémorragies gastro-intestinales*: clarifier les causes et soigner; si ce n'est pas possible, traiter plutôt par AVK
 - *IM*: le rivaroxaban peut être prescrit chez ces patients
 - *Stents*: utiliser si possible des stents permettant une bithérapie antiplaquettaire de courte durée (par exemple: stents à élution de nouvelle génération ou stents non enrobés). La dose de rivaroxaban ne doit pas être modifiée lors de la bithérapie antiplaquettaire mais le patient doit être étroitement surveillé pour tous signes d'hémorragie
 - *AVC*: l'initiation du rivaroxaban suite à un AVC ischémique doit être discutée avec un neurologue. Si le patient était sous AVK lors de l'événement, un passage au rivaroxaban peut se discuter
- *Comorbidités*: déterminer si les comédications du patient peuvent être associées au rivaroxaban (tableau 2)
- Analyses de laboratoire
 - *TP/Quick*: valeurs initiales normales? En cas de résultats pathologiques: investigation
 - *Hémogramme (Hb, Tc)*: valeurs initiales normales? En cas de résultats pathologiques: investigation
 - *Fonction rénale*: évaluer la nécessité d'adapter la posologie (voir: *De quoi doit-on tenir compte chez les patients présentant une insuffisance rénale?*)
 - *Fonction hépatique* (voir: *De quoi doit-on tenir compte chez les patients présentant une insuffisance hépatique?*)

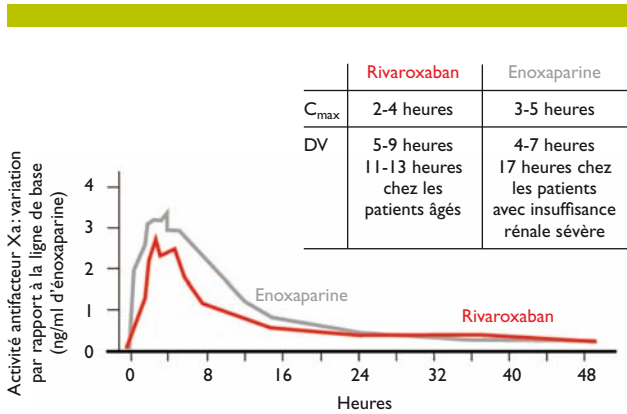


Figure 1. Profil pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'énoxaparine

(D'après réf.2).
Le délai entre l'administration du médicament et la prise de sang influence énormément la concentration mesurée de rivaroxaban (ou d'énoxaparine).

être administré à la place de la prochaine dose d'HBPM (de rivaroxaban, figure 2).

Les décalages de courte durée entre les prises sont sans conséquence. En revanche, il est important de respecter la posologie et les modalités d'administration des deux médicaments en fonction de la situation.

Comment procéder lorsque l'heure de prise du comprimé doit être changée du matin au soir ou inversement ?

Les patients doivent respecter un intervalle de temps de 36 heures, c'est-à-dire que le comprimé du soir sera pris le lendemain en cas d'un changement d'une prise matinale à une prise le soir (ne pas avaler deux comprimés le même jour).

Comment concilier le rivaroxaban et la pratique d'activités sportives ?

De façon générale, un patient sous ACO doit être informé qu'il n'est pas recommandé d'exercer des sports pouvant entraîner un risque élevé de blessures. Les patients sous rivaroxaban doivent respecter les mêmes mesures de sé-

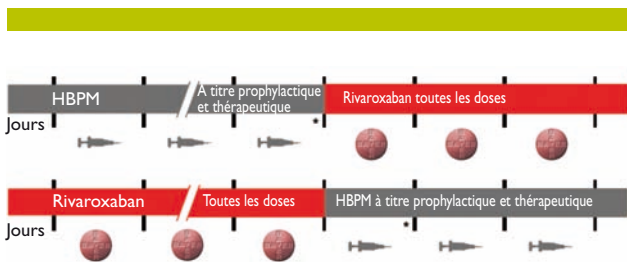


Figure 2. Schéma proposé pour le passage d'une héparine de bas poids moléculaire au rivaroxaban

(D'après réf.1).
*Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) peuvent avoir une demi-vie prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cette particularité doit être prise en compte le cas échéant.

curité et de précaution que lors de l'utilisation d'autres anticoagulants oraux.

Comment faire pour améliorer l'observance du traitement par le rivaroxaban ?

L'éducation thérapeutique afin d'assurer l'adhésion au traitement doit être effectuée régulièrement. Par exemple, mentionner le risque d'AVC en fonction du score CHADS₂ (un patient sur dix ayant un CHADS₂ ≥ 4 aura un AVC en un an en l'absence de traitement antithrombotique).

Clarifier quel *rituel* aidera le patient à ne pas oublier la prise (le matin avec le petit déjeuner, le soir en même temps que d'autres médicaments, etc.). Le fabricant offre un set initial et d'autres accessoires facilitant l'observance. En cas de prise irrégulière, le patient recouvre rapidement une protection antithrombotique après la prise du comprimé oublié mais cette protection est également levée rapidement en cas d'oubli en raison de la courte demi-vie du rivaroxaban.

Les patients traités par le rivaroxaban doivent-ils être soumis à des visites de contrôle régulières ?

L'avantage du rivaroxaban réside dans le fait qu'aucune modification de la posologie par monitoring de la coagulation n'est nécessaire. Les visites chez le médecin traitant doivent être adaptées à la situation clinique. Rappelons que dans les cliniques d'anticoagulation, un quart des questions seulement concerne les contrôles de l'INR, tandis que les trois autres quarts concernent l'anticoagulation elle-même (les bénéfices, les risques, etc.). Ces problèmes et questions seront certainement également exprimés par les patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux.

Dans le cadre d'un traitement au long cours par le rivaroxaban, nous proposons de contrôler la fonction rénale et l'hémogramme à intervalles réguliers (par exemple : tous les six à douze mois).

Comment mesurer le taux plasmatique de rivaroxaban de façon fiable ?

Nous recommandons la mesure du taux plasmatique de rivaroxaban à l'aide du test chromogénique permettant de mesurer l'activité anti-Xa (en ng/ml ou µg/l, étalonné avec des calibrateurs spécifiques de rivaroxaban (voir également prise de position du groupe RivaMoS sur le site internet de la Société suisse d'hématologie : www.sgh-ssh.ch/upload/File/2012_11.10._Rivaroxaban_F.pdf)). Ce test est commercialisé par plusieurs fabricants. Les laboratoires qui mesurent le taux plasmatique d'héparine peuvent en règle générale également réaliser le dosage sanguin du rivaroxaban. Pour la détermination du taux plasmatique par le test chromogénique anti-Xa, il faut prélever du sang dans des tubes citratés, centrifuger l'échantillon et conserver le plasma à -20°C. Le rivaroxaban étant très stable dans le plasma, le dosage peut être réalisé dans les semaines/mois suivants.

Le test de TP/Quick est également influencé par le rivaroxaban, mais il est peu sensible, non standardisé et il varie selon les réactifs utilisés. C'est pourquoi, nous ne recommandons pas d'utiliser la mesure du TP/Quick de prime abord pour estimer le degré de l'anticoagulation ni le risque hémorragique.



Le rivaroxaban est un inhibiteur direct de l'enzyme activée facteur X (FXa). Par conséquent, l'effet du rivaroxaban dépend directement de sa concentration plasmatique. Le pic de concentration est atteint deux à quatre heures après la prise du comprimé, puis la concentration diminue jusqu'au taux résiduel après 24 heures qui peut toujours être déterminé de façon fiable à l'aide d'un test chromogène anti-Xa (figure 3).

En raison de cette pharmacocinétique particulière (figure 2), le moment de la prise de sang après la prise du comprimé de rivaroxaban joue un rôle décisif sur le résultat et son interprétation, ce qui n'est pas le cas pour les AVK qui ont un effet indirect sur la synthèse de facteurs de coagulation par le foie. Ainsi, l'effet d'un AVK dépend en premier lieu de la demi-vie des facteurs de coagulation et pas uniquement de la pharmacocinétique de l'AVK lui-même.

Est-il possible de contrôler si un patient prend correctement le rivaroxaban à l'aide de tests de laboratoire?

Au vu de la demi-vie du rivaroxaban, le taux sanguin du médicament reste détectable au moyen de tests sensibles (voir: *Comment mesurer le taux plasmatique de rivaroxaban de façon fiable?*) jusqu'à maximum 36 heures après la dernière prise.

Le dosage n'est donc informatif que sur les 24 à 36 heures précédant la prise du médicament. Il ne permet donc pas de vérifier l'observance à long terme.

Quand faut-il faire un dosage du taux plasmatique de rivaroxaban (activité anti-Xa)?

Une détermination du taux plasmatique du rivaroxaban peut être envisagée en cas d'hémorragie aiguë (en particulier en cas d'insuffisance rénale), avant une intervention

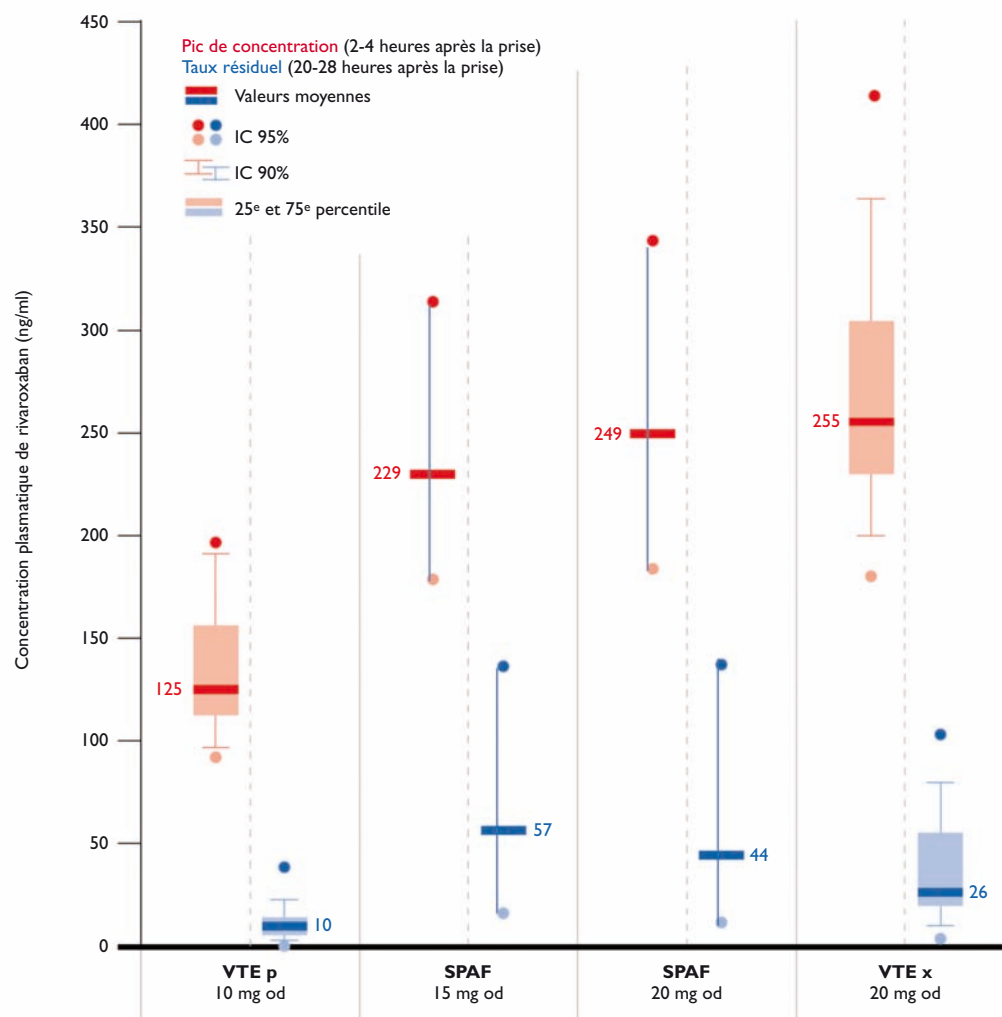


Figure 3. Domaine de C_{max} et C_{min} plasmatiques du rivaroxaban lors d'une administration 1 x/jour, mesurées 2 à 4 heures et 20 à 28 heures après la prise du comprimé

(D'après réf.^{3,4}).

La posologie est de 10 mg od (= 1 x/jour) dans la VTE p (prévention des thromboses après une intervention chirurgicale orthopédique), de 15 mg chez les patients avec fibrillation atriale (FA) (SPAF) et insuffisance rénale ≤ 50 ml/min, 20 mg chez les patients avec FA sans insuffisance rénale et de 20 mg pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou lors d'une prévention secondaire de TVP ou d'embolie pulmonaire (VTE x). Les 25^e et 75^e percentiles pour les patients avec FA ne sont pas disponibles.



chirurgicale devant être effectuée rapidement, avant une opération planifiée ou lors d'une suspicion d'intoxication. On ignore encore si une détermination du taux plasmatique résiduel au nadir de l'effet biologique est utile en cas de suspicion d'accumulation due à une insuffisance rénale. En particulier, il n'existe pas de données sur le risque hémorragique lors d'une chirurgie en fonction de la concentration résiduelle de rivaroxaban.

Que signifient les taux plasmatiques de rivaroxaban mesurés (ng/ml ou µg/l) ?

Les concentrations plasmatiques maximales et résiduelles de rivaroxaban ont été mesurées chez un certain nombre de patients lors des études de phases II et III en spectrométrie de masse et la valeur correspondant à différents percentiles a été calculée.

Après 20 à 28 heures, les taux résiduels peuvent encore être déterminés de façon fiable avec un test chromogénique anti-Xa et les valeurs moyennes se situent entre 57 ng/ml et 26 ng/ml (figure 3). Il est nécessaire de prendre en compte l'intervalle de confiance le plus large car certains patients présentent un taux résiduel > 125 ng/ml. La détermination du taux plasmatique est recommandée dans certaines situations (voir: *Que faut-il examiner chez le patient avant de prescrire le rivaroxaban? Comment procéder lors d'interventions planifiées? Comment procéder si un patient qui prend du rivaroxaban a une hémorragie?* tableau 4).

QUESTIONS SUR LA GESTION PÉRI-INTERVENTIONNELLE

Comment procéder lors d'interventions planifiées?

Lors de l'administration de rivaroxaban à dose thérapeutique, nous recommandons de dire au patient de ne pas prendre de comprimé de rivaroxaban le jour qui précède l'intervention (le patient saute une dose, délai d'attente jusqu'à l'intervention > 24 heures, ce qui permet d'observer dans la pratique un délai la plupart du temps > 36 heures). Cette option est proposée en particulier pour les interventions à faible risque hémorragique. Une interruption de la prise pendant 48 heures (le patient saute deux doses) doit être envisagée si le patient a plus de 75 ans et/ou présente une insuffisance rénale, et/ou si la chirurgie est à haut risque de saignement (figure 4).

En cas de doute, la concentration plasmatique de rivaroxaban peut être déterminée avant l'intervention à l'aide

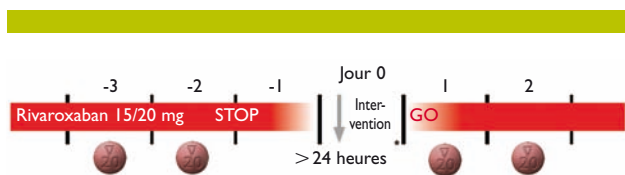


Figure 4. Schéma proposé pour la gestion du rivaroxaban en péri-interventionnelle lors d'un geste invasif à faible risque hémorragique

(D'après réf.1).

* Eventuellement prévention parentérale des thromboses selon les directives internes de l'hôpital.

de la mesure de l'activité anti-Xa liée au rivaroxaban. Le consensus qui se base sur des données de pharmacocinétique et quelques analyses de sous-groupes de patients propose le seuil de 30 ng/ml en dessous duquel une chirurgie (en particulier une chirurgie urgente) peut être envisagée. A noter qu'il n'y a aucune étude à ce jour permettant d'évaluer le risque hémorragique péri-opératoire en fonction du taux de rivaroxaban.

Le délai entre l'arrêt du rivaroxaban et la chirurgie, de même que l'indication à un dosage et son interprétation, doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle soignée. Un arrêt du rivaroxaban de plus de 48 heures avec un relai par une héparine en péri-interventionnelle est également une option à envisager, en particulier si l'intervention projetée est à haut risque de saignement et que le risque thrombotique est également élevé.

Nous recommandons de ne pas interrompre la prise de rivaroxaban pour des interventions à très faible risque hémorragique (dentiste: hygiène dentaire, traitements parodontiques, interventions conservatrices, couronnes et bridges, prothèses, extractions de dents individuelles, biopsies de la peau). La prise de la dernière dose et le moment de ces interventions doivent être harmonisés de sorte que l'intervention ait lieu si possible dans une fenêtre de temps de 12 à 24 heures après la dernière prise.

Pour les interventions dentaires, des bains de bouche de Cyklokapron (acide tranéxamique) peuvent être prescrits dans certaines situations (mais la substance ne doit pas être avalée).

Comment procéder si un patient qui prend du rivaroxaban a une hémorragie?

Hémorragie mineure

Traitement symptomatique, par exemple, compression mécanique lors d'un saignement du nez; éventuellement application locale d'acide tranéxamique. Repousser au besoin la prochaine prise de rivaroxaban. S'assurer que l'hémorragie ne perdure pas. Aucune interruption du traitement de rivaroxaban n'est nécessaire.

Hémorragies modérée et sévère

La prise de rivaroxaban doit être stoppée jusqu'à ce que la situation se stabilise et qu'aucun risque de saignement ne subsiste.

- *Envoyer le patient à l'hôpital.* Appliquer les mesures d'urgence; préciser quelle dose le patient a pris et à quel moment. Si la prise remonte à plus de douze heures, l'impact de l'anticoagulant sur l'hémostase est probablement moindre que lors d'une prise plus récente. Mesurer le TP/Quick, l'aPTT et déterminer l'activité anti-Xa liée au rivaroxaban (voir: *Comment mesurer le taux plasmatique de rivaroxaban de façon fiable?*, tableau 4). Procéder dans la mesure du possible à une hémostase chirurgicale, à une substitution volémique et à une assistance circulatoire le cas échéant. Envisager éventuellement l'utilisation d'acide tranéxamique.

Si ces mesures ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration de concentré de complexe prothrombinique (CCP, 25-50 UI/kg), de FEIBA (30-50 UI/kg) ou, en deuxième ligne, de facteur VII activé recombinant (NovoSeven) peut être envisagée, en particulier lorsqu'un taux



Tableau 4. Evaluation de l'hémostase et du risque hémorragique lors d'intervention chirurgicale en fonction des tests de coagulation

TP	aPTT	Concentration de rivaroxaban (activité anti-Xa)		Influence sur l'hémostase	Recommandation: la situation doit être évaluée individuellement en cas d'interventions associées à un risque hémorragique élevé
		< 30 ng/ml	> 30 ng/ml		
↓	↑		✓	Marquée	Si possible attendre avant l'intervention
↔	↔		✓		
↓	↔	✓		Peu marquée	Intervention envisageable en fonction de la situation clinique
↔	↔	✓			
↔	↑	×	×	Marquée, mais non liée à la prise de rivaroxaban	Rechercher la raison de l'allongement de l'aPTT
↓	↔	×	×	Marquée, mais non liée à la prise de rivaroxaban	Rechercher la raison de la réduction du TP

Ces données sont indicatives car les résultats des tests de laboratoire classiques (TP, aPTT) varient en fonction des réactifs utilisés.
 ↓ Valeur mesurée réduite, > 20% en dessous de la valeur normale; ↑ Valeur mesurée accrue, > 20% au-dessus de la valeur normale; ↔ Valeur mesurée dans les intervalles de référence; × Indétectable; ✓ Détermination à l'aide d'un test chromogène anti-Xa et de calibrateurs de rivaroxaban.
 TP: taux de prothrombine; aPTT: temps de thromboplastine partielle activée.

plasmatique important de rivaroxaban (> 100 ng/ml) a pu être déterminé par le test chromogène anti-Xa (voir: *Comment mesurer le taux plasmatique de rivaroxaban de façon fiable?*)

Le rivaroxaban n'est pas dialysable mais pourrait être partiellement éliminé par plasmaphérèse.

Mise en garde: pour la posologie des concentrés de facteurs procoagulants, la courte demi-vie du rivaroxaban (9-13 heures) est à prendre en considération. Les concentrés de facteurs ayant une demi-vie plus longue, la dose doit donc être choisie avec précaution chez les patients à risque de thrombose élevé. Cette recommandation repose sur des données cliniques et précliniques très limitées. L'efficacité de ces substances n'a pas encore été démontrée chez des patients présentant des hémorragies actives.

Le sulfate de protamine ou la vitamine K (Konakion) ne peuvent pas atténuer ou supprimer les effets du rivaroxaban. Ils ne contribuent donc pas à une normalisation de l'hémostase modifiée par le rivaroxaban.

Mise en garde: des hémorragies digestives occultes d'origine gastro-intestinale peuvent survenir avec les nouveaux anticoagulants à action directe tels que le rivaroxaban et peuvent provoquer une anémie. Il existe dans la plupart des cas une cause initiale aux hémorragies

Tableau 5. Aperçu de l'influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation

Prise de 15/20 mg de rivaroxaban	Effet sur le test au pic de la concentration de rivaroxaban 2-8 heures après la prise	Effet sur le test à la concentration résiduelle de rivaroxaban 16-28 heures après la prise
TP, Quick (%)	↘	Faible influence
INR (plasma)	↑	Faible influence
INR (Coagucheck, capillaire)	↑	Faible influence
aPTT	↗	Faible influence
Facteurs de la coagulation (II, V, VII, FVIII, IX, X, XI)	↓	Faible influence
Activité anti-Xa (pour l'héparine)	↑↑	↗
ROTEM (intem/extem CT)	↗	Faible influence
ROTEM (MCF, intem CFT, angle alpha)	Faible influence	Aucune influence
D-dimères,* fibrinogène, facteur XIII, temps de thrombine	Aucune influence	Aucune influence

↘ Valeur mesurée réduite par le rivaroxaban (inférieure à la normale); ↗ Valeur mesurée accrue par le rivaroxaban (supérieure à la normale); ↑ Valeur mesurée fortement accrue par le rivaroxaban (nettement supérieure à la normale); ↓ Valeur mesurée fortement réduite par le rivaroxaban (nettement inférieure à la normale).
 ROTEM: thromboélastométrie rotative; intem: voie intrinsèque activée par l'acide ellagique; extem: voie extrinsèque activée par le facteur tissulaire; CT: temps de coagulation; MCF: fermeté maximale du caillot; CFT: temps de formation du caillot; INR: international normalized ratio; TP: taux de prothrombine; * L'anticoagulation au long cours diminue le taux des D-dimères chez le patient.



(lésion, ulcère, carcinome colorectal, etc.) qui peut être démasquée par l'anticoagulation. Les patients doivent être informés et étroitement surveillés pour dépister tout signe ou symptôme d'anémie (voir: *Que faut-il examiner chez le patient avant de prescrire le rivaroxaban?*). Rechercher la cause d'une chute du taux d'hémoglobine.

Existe-t-il un antidote ?

Aucun antidote spécifique n'est disponible actuellement. Pour réduire la résorption du rivaroxaban lors d'un surdosage, l'administration de charbon actif peut être envisagée si la prise du rivaroxaban remonte à moins de huit heures. La résorption du rivaroxaban est saturable. La concentration plasmatique du rivaroxaban n'augmente que faiblement à des doses dépassant 50 mg (effet plafond).

Grâce à la courte demi-vie du rivaroxaban, l'effet de l'anticoagulation diminue rapidement, comme après une injection d'HBPM. Ainsi, une influence relativement faible sur l'hémostase est attendue 16-24 heures après la dernière prise à la posologie standard (15/20 mg) si les fonctions rénale et hépatique sont conservées.

Quels tests de la coagulation sont influencés ou modifiés chez un patient sous rivaroxaban ?

En règle générale, la grande majorité des tests de coagulation sont perturbés chez les patients sous rivaroxaban (tableau 5). L'influence du médicament est fonction de sa concentration et des réactifs utilisés et les résultats peuvent ainsi différer d'un laboratoire à l'autre.

Comment interpréter les résultats des tests de la coagulation chez un patient sous traitement par rivaroxaban ?

Comme cela a été évoqué plus haut, l'influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation varie en fonction des réactifs utilisés. Le tableau 4 est une tentative d'interprétation des résultats des tests de laboratoire (TP, aPTT et activité anti-Xa rivaroxaban) afin d'évaluer le rôle potentiel du médicament sur les tests de coagulation et le risque hémorragique associé à une intervention chirurgicale éventuelle. ■

Conflit d'intérêt

Ce travail a été initié lors d'un conseil consultatif de l'entreprise Bayer. Les membres du groupe RivaMoS ont reçu des honoraires pour ce travail.

Adresses

Pr Walter A. Willemin
Service d'hématologie et
Laboratoire central d'hématologie
Hôpital cantonal, 6000 Lucerne 16

Pr Lorenzo A. Alberio
Clinique d'hématologie et
Laboratoire central d'hématologie
Inselspital, 3010 Berne

Pr Anne Angelillo-Scherrer
Service et laboratoire central d'hématologie
CHUV, 1011 Lausanne

PD Dr Lars M. Asmis
Unilabs
Dufourstrasse 90, 8034 Zurich

PD Drs Françoise Boehlen, Pierre Fontana
et Guido Reber
Service d'angiologie-hémostase
Laboratoire d'hémostase spéciale
HUG, 1211 Genève 14

Pr Wolfgang Korte
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital, 9007 St-Gall

Dr Jan-Dirk Studt
Clinique d'hématologie
Hôpital universitaire, 8091 Zurich

Pr Andreas Huber
Dr A. Mendez
Centre de médecine de laboratoire
Hôpital cantonal, 5001 Aarau

Dr Hans Stricker
Caposervizio angiologia
Ospedale La Carità, 6600 Locarno

Pr Dimitrios A. Tsakiris
Hématologie diagnostique
Hôpital universitaire, 4031 Bâle

Bibliographie

- 1 * Spahn DR et al, pour le groupe d'experts «rivaroxaban et anesthésiologie» de la Société suisse d'anesthésie-réanimation (www.sgar-ssar.ch).
- 2 Kubitz D, et al. Effect of enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3(Suppl. 1): abstract P1704.
- 3 Mueck W, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008;100:453-61.
- 4 Mueck W, et al. Rivaroxaban, population pharmacokinetic analysis in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-86.

* à lire
** à lire absolument