



Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux

35 rue de la division leclerc, 91 640 Briis sous Forges, France
Téléphone: 06.03.08.64.47 | Mail: president@sjbm.fr | Web: www.sjbm.fr

Depuis le bureau du Président

Paris, le 17/09/2013

Madame la ministre de la Santé,

Bien qu'ayant révolutionné le pronostic des accidents thrombo-emboliques et contribué à sauver de très nombreuses vies depuis leur introduction dans la pharmacopée occidentale, les Anti-Vitamine-K (AVK) pâtissent de la triste réputation d'être responsables d'environ 4000 décès par an en France (enquête AFS-SAPS 1998). Ils occupent ainsi depuis des années la première place en matière de décès d'origine iatrogène.

Par ailleurs, si leur mode d'administration *per os* est tout à fait acceptable pour les patients, le contrôle au long cours de l'équilibre du traitement requiert des prises de sang régulières et contraignantes (équilibre parfois difficile à atteindre et de maintien précaire, astreignant à des adaptations posologiques répétées).

C'est dans ce contexte que les Nouveaux Anti-Coagulants Oraux (NACO) sont arrivés sur le marché. Les firmes pharmaceutiques les ont alors présentés comme des « *traitements anticoagulants révolutionnaires* ».

En effet, études à l'appui, ces médicaments « *nouvelle génération* », inhibiteurs directs des facteurs IIa ou Xa devaient avoir une posologie unique quel que soit l'âge ou le poids du patient et être au moins aussi efficaces que les AVK, tout en ayant moins d'effets secondaires indésirables.

Surtout, ils ne devaient nécessiter aucun suivi biologique, ce qui avait de quoi enthousiasmer à la fois praticiens et patients qui retrouvaient ainsi une plus grande liberté.

Voilà pour le discours commercial.

La nouvelle pilule miracle possède cependant bien des écueils rendant la potion plus amère dans la réalité qu'elle ne semblait l'être dans les discours publicitaires :

1. Aucun antidote disponible en cas d'urgence opératoire ou d'hémorragie (donc aucun moyen de contrôler les saignements une fois apparus)
2. Perturbation des tests classiques d'hémostases (TP, TCA...) non corrélés à la dose du principe actif
3. Stratégies thérapeutiques inexistantes en cas d'urgence,
4. Pas de tests de coagulation spécifiques disponibles en urgence,
5. Pas de recul à long terme comparativement aux AVK,
6. Prix exceptionnellement élevé (le coût mensuel du traitement par NACO est 76 €, à confronter aux 12,50 € du coût d'un traitement par AVK, surveillance biologique incluse)
7. Risque de banalisation du traitement (l'absence de nécessité de suivi étant interprétée par les patients et certains praticiens mal informés comme synonyme d'absence de danger)



8. Persistance d'interactions médicamenteuses.

Malgré ces nombreux écueils (au premier chef desquels l'absence d'antidote), plusieurs pays, dont la France, ont cependant autorisé la mise sur le marché de ces molécules. Leur commercialisation a malheureusement été immédiatement suivie des premières restrictions d'usage (voire de contre-indications) et des premiers accidents :

- Problème des insuffisances rénale et hépatique,
- Contre-indication du Pradaxa® chez les porteurs de valves mécaniques,
- Nombre croissant de déclarations d'accidents hémorragiques sévères (voire mortels), ayant par exemple conduit le Japon à suspendre le dabigatran dès août 2011, ou encore l'Allemagne à placer cette classe thérapeutique sous surveillance (50 décès en 2012, 72 en 2013 associés à 968 effets indésirables graves, la couverture de la population allemande étant comparable à celle existant en France selon un récent positionnement du *German institute for Drugs and Medical Devices* (BfArM) traitant du Xarelto®),
- Prescription croissante hors recommandations ayant nécessité un rappel de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Par ailleurs, les premiers résultats d'une étude de la Cnamts montrent que sur le dernier trimestre 2012, parmi les 100 000 patients débutant un traitement anticoagulant, 57% se sont vus prescrire un NACO en première intention. Ce pourcentage est de 51% dans les prescriptions des praticiens hospitaliers et de 78% dans les prescriptions des cardiologues libéraux.

Toujours sur le dernier trimestre 2012, les switchs des AVK vers les NACO ont concerné 35 000 patients dont 35% de personnes âgées de 80 ans et plus, alors même que les patients très âgés sont plus à risque notamment en raison d'une fonction rénale souvent altérée.

Les récents scandales liés à l'industrie du médicament (Médiator, pilules de 3ème et 4ème générations...) devraient être là pour nous rappeler le vieil adage : « *prudence est mère de sûreté* » et le *primum non nocere* que se doit de respecter tout médecin vis-à-vis de ses patients. La France, terre du principe de précaution, a cependant décidé de ne pas suivre la voie de la prudence.

Par ailleurs, il faut relever que la libération de ces molécules sur l'énorme marché français de l'anticoagulation dans la prévention de la fibrillation auriculaire non valvulaire a été validée sur la base d'études comparatives entre NACO et Warfarine (Coumadine®). Or, si la Warfarine est le « *gold standard* » aux Etats-Unis (evidence based medicine) car la plus utilisée et la mieux connue (la plus étudiée) outre-atlantique, en France c'est la Fluindione (Préviscan®) qui est la molécule la plus utilisée (plus de 80 % du marché français). Or si ces deux médicaments fonctionnent comme des antagonistes de la Vitamine K, ils n'appartiennent pas à la même classe chimique. L'autorisation a donc été accordée sur la base d'études ne comparant pas les nouvelles molécules à l'AVK le plus prescrit dans l'hexagone, et comme d'habitude, sur des patients sélectionnés, suivis dans des hôpitaux de pointe, situations peu transposables à la vie réelle du patient éligible au traitement anticoagulant au long cours... Manque de rigueur scientifique qui amène à s'interroger sur les conditions dans lesquelles l'accord de commercialisation a été donné.

Enfin, et c'est l'un des points les plus importants, le corps médical n'a pas été préparé au « boom » des NACO. Si le cardiologue est souvent le prescripteur initial, le médecin généraliste se voit dans l'obligation de reconduire cette prescription, sans en avoir toujours la pleine maîtrise... Il existe en effet une méconnaissance globale des NACO et de leurs effets par le corps médical dans son ensemble (cliniciens, chirurgiens, biologistes médicaux, infirmiers...) dans la mesure où aucune campagne d'information scientifique et objective n'a été menée afin de former les professionnels de santé à l'usage de cette nouvelle thérapeutique.

Les seules informations circulant sont celles fournies par les firmes pharmaceutiques les commercialisant.



Les NACO au laboratoire

Souvent, les biologistes médicaux ne sont pas informés du fait que leurs patients soient placés sous cette nouvelle thérapeutique. Se pose alors le problème de l'interprétation des bilans d'hémostase. En effet, ces médicaments perturbent les tests de coagulation. La méconnaissance de leur utilisation entraîne de ce fait des explorations complémentaires inutiles et coûteuses.

Les analyses d'hémostase sont par ailleurs souvent prescrites par méconnaissance du suivi biologique de ces molécules (et dans un certain nombre de cas dans une volonté légitime de se rassurer en tant que médecin responsable face à un médicament anticoagulant pour lequel le recul est insuffisant). Cependant il s'agit là d'un abus (puisque le suivi biologique de ces anticoagulants n'est ni recommandé ni accessible en routine), et cet abus entraîne en cascades d'autres excès dans les laboratoires d'analyses via l'interprétation erronée de ces perturbations biologiques (explorations biologiques complémentaires inutiles par méconnaissance du traitement administré, erreur d'interprétation sur la base de l'ancien traitement par AVK lorsqu'un relai a été pratiqué).

Ces écueils viennent s'ajouter à d'autres déjà anciens. Ainsi, si l'on voit déjà fréquemment passer dans nos laboratoires des prescriptions de « TP + INR » pour des patients qui n'ont aucun traitement AVK (l'INR étant dans ce cas totalement inadapté), on le voit aujourd'hui de plus en plus sous NACO (où dans ce cas non seulement l'INR n'a aucune pertinence médicale, mais le TP non plus) ! De nombreux patients, tout aussi mal informés que leurs prescripteurs, continuent également d'utiliser les renouvellements de leurs ordonnances d'INR qui n'ont plus lieu d'être, aggravant la confusion...

Interpréter un INR sous NACO est une absurdité médicale, dont les conséquences sont potentiellement dramatiques ! Pour ajouter à la confusion ambiante, le médecin traitant n'est parfois même pas au courant du changement de thérapeutique initié par le cardiologue ou l'hôpital. Il reçoit donc comme habituellement le résultat d'INR de la part du laboratoire et s'étonne, au mieux, de variations inhabituelles, au pis adapte la dose d'anticoagulant sur la base de l'INR, pensant son patient toujours sous AVK...

Si les médecins peinent par manque flagrant d'information objective à s'approprier le bon usage de la prescription et du suivi des NACO, il est naturel que les infirmiers ne connaissent pas non plus ces nouvelles molécules (ne serait-ce que de nom) et répondent ainsi au biologiste devant des tests perturbés, que le patient « ne prend aucun traitement anticoagulant », faussant ainsi l'interprétation biologique du bilan d'hémostase figurant sur le compte-rendu, ce qui peut de nouveau avoir un effet non négligeable sur le diagnostic.

Enfin, le biologiste médical se trouve bien démunie lorsqu'un confrère clinicien l'appelle pour discuter de façon pluridisciplinaire d'un problème concernant les NACO. Il ne peut en effet actuellement pas lui proposer de dosage de routine en cas de suspicion de surdosage, ni lui fournir le moindre protocole pour restaurer une coagulation normale en cas d'urgence opératoire...

L'autorisation de mise sur le marché des NACO telle qu'elle a été réalisée nous apparaît donc être une aberration médicale d'une extrême imprudence au regard des risques d'hémorragies incontrôlables, d'accidents thérapeutiques pour nos patients, et des coûts induits par le manque d'information des praticiens.

Les AVK ont des inconvénients mais aussi bien des avantages, le premier d'entre eux au delà de leur efficacité prouvée étant le recul de plusieurs dizaines d'années qui permet à l'ensemble des professionnels de santé de maîtriser parfaitement et en toute sécurité leur usage.

En l'état actuel de leur utilisation, les NACO représentent un danger pour la santé des patients qui y sont soumis particulièrement difficile à contrôler (pas d'antidote, délai de 12h minimum avant un geste opératoire, inefficacité des facteurs de coagulation...), ce qui est inacceptable.

Leur usage revient pour les patients concernés et en l'état des connaissances médicales à jouer à la roulette russe (avec un barillet relativement grand, certes, mais quel patient accepterait ce traitement si on l'informait



clairement du fait qu'en le prenant il joue statistiquement avec sa vie...).

Sans aller jusqu'à l'exclusion des NACO de l'arsenal thérapeutique des anticoagulants où ils ont certainement une place dans des indications strictement encadrées, leur utilisation doit cependant rester extrêmement restreinte (prothèse totale de genou et de hanche, contre-indication aux AVK...) tant que nous n'aurons pas plus de recul... et surtout, pas d'antidote.

La Haute Autorité de Santé, dans un document de Juillet 2013, fait un rappel salutaire de nombre des points critiques des NACO et de leur bonne utilisation, mentionnant notamment que les AVK restent la référence. Cependant, elle ne va pas assez loin au vu des risques potentiels des NACO, et n'aborde pas le problème de la gestion de ces médicaments au quotidien par le corps médical.

En effet, si les NACO ne représentaient en 2012 que 2% des traitements anticoagulants, leur indication désormais approuvée dans la fibrillation auriculaire non valvulaire risque d'accroître considérablement leur utilisation. Or cette nouvelle population cible est âgée, fragile et polymédicamenteuse, majorant d'autant plus les risques d'événements indésirables...

Depuis cette année 2013, les pharmaciens sont en mesure de proposer des entretiens pharmaceutiques sur la bonne utilisation des AVK, afin de mieux encadrer les problèmes de iatrogénie liée aux AVK. Paradoxalement, la même année, nous libérons des médicaments potentiellement aussi dangereux, sans posséder le moindre antidote ni un quelconque protocole pour les neutraliser...

Nous notons également que les biologistes médicaux, pourtant au coeur des problématiques de prescription, de suivi et d'adaptation des thérapeutiques anticoagulantes aux côtés notamment des cardiologues et des omnipraticiens, se voient très étonnamment ignorés par les documents, alertes et communications émanant de l'ANSM (en particulier dans sa récente note aux professionnels de santé). Il semble qu'au delà de la réforme de la biologie médicale et sa volonté d'industrialisation de la profession, le rôle fondamental des biologistes médicaux dans le système de santé demeure un mystère pour l'ANSM, ce qui est particulièrement préjudiciable pour les patients français.

Au vu de ces divers éléments, le SJBM souhaite attirer l'attention du Ministère de la Santé sur les dérives concernant l'utilisation des NACO et lui demande officiellement quelles solutions il compte proposer d'urgence afin de mieux encadrer la prescription des NACO et le suivi de leurs effets indésirables afin de garantir aux patients une sécurité optimale dans l'instauration ou la poursuite de leur traitement, dans le respect des indications prévues par l'AMM de ces produits.

Car au-delà de l'évaluation exacte du risque encouru à moyen terme pour les patients français, il est évident que les NACO ne constituent pas une révolution thérapeutique mais au mieux un progrès marginal dans certaines indications très limitées. Le classement ASMR V par la commission de la transparence justifierait d'ailleurs l'inscription des NACO sur la liste des médicaments d'exception... A l'heure où toute ligne de dépense doit être justifiée, leurs prix accordés et remboursés par l'Assurance Maladie sont parfaitement scandaleux pour une marge de supériorité si sujette à caution. Le passé récent nous rappelant opportunément que l'intérêt financier des laboratoires pharmaceutiques ne devrait jamais prévaloir sur la sécurité sanitaire, le SJBM espère que son avis sera entendu et suivi d'actions salvatrices pour la santé de nos patients.

— Docteur Thomas NENNINGER
Président du SJBM

06 03 08 64 47

— Docteur Thomas VALLOTTON
Membre du bureau du SJBM

06 15 93 37 06