

Utilisation optimale des anticoagulants et antiplaquettaires dans les maladies thromboemboliques

FARM 2129 --- 30.10.2009

Anne Spinewine

Centre de pharmacie clinique, et Cliniques Universitaires de Mont-Godinne

anne.spinewine@uclouvain.be

Plan

1. Introduction
2. Indications d'utilisation des anticoag/antiPLT
3. Utilisation rationnelle de l'aspirine
4. Utilisation rationnelle des autres anti-PLT
5. Anticoagulants et TVP/EP
6. Cas particulier d'utilisation des anticoag/plaqu: la FA
7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux (AVK)
8. Autres anticoagulants
9. Anticoagulation chez la femme enceinte
10. Exemples d'interventions par le pharmacien

Objectifs

A la fin du cours l'étudiant sera capable:

- D'expliquer les différences entre les thromboembolies d'origine veineuse et artérielle
- D'expliquer et d'illustrer les 3 objectifs principaux de l'utilisation des anticoagulants et antiplaquettaires
- De détailler l'utilisation des anticoagulants dans les thrombo-embolies d'origine veineuse
- D'expliquer les différentes indications de l'aspirine
- De discuter l'intérêt de la ticlopidine, du clopidogrel et du dipyridamole par rapport à l'aspirine
- D'expliquer l'intérêt et les modalités d'une prévention chez les patients en fibrillation auriculaire
- De détailler l'initiation et le suivi d'un traitement par anticoagulant oral

Face à une prescription d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire, l'étudiant sera capable:

- D'expliquer la prescription (indication, posologie)
- D'élaborer un plan de soins pharmaceutiques relatif à ce traitement (cf séminaire)
- De conseiller le patient sur la prise du médicament (y compris son indication)
- D'évaluer le risque d'interaction médicamenteuse lors de la prise d'AVK avec un autre médicament, et de prendre les mesures nécessaires

Objectifs

A la fin du cours, l'étudiant sera capable de justifier les phrases suivantes (relatives aux indications des traitements anticoagulants et antiplaquettaires):

- Tout patient avec antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor, d'artériopathie des membres inférieurs devrait recevoir de l'aspirine (dose et durée?)
- Tout patient avec antécédent d'AVC/AIT devrait prendre de l'aspirine (dose et durée?)
- Tout patient avec FA devrait recevoir un traitement à base d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire
- Le clopidogrel et le dipyridamole peuvent être ajoutés à un traitement à base d'aspirine dans certaines conditions
- Tout patient avec une thrombose veineuse profonde doit être traité par HBPM, et ce traitement doit rapidement être relayé par un traitement à base d'AVK

Exercices

1. QUIDAM

Qu(o)i Homme, 76 ans, ATCD artériopathie des membres inférieurs, hypertension et hypercholestérolémie

Depuis quand Pas de problème cardiovasculaire aigu

Médicaments Aténolol et pravastatine

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

1. QUIDAM

Qu(o)i: Femme, 85 ans, ATCD fracture vertébrale, démence - Hospitalisée depuis 7 jours pour éruption cutanée sur antibiotique; Fraxiparine prescrite depuis le 1er jour en prophylaxie TVP;

Depuis quand A fait une chute le 5e jour, et présente un important hématome péri-orbitaire; pas de problème médical aigu

Action Aucune

Médicaments Fraxiparine 1x/j, Zyrtec (cétirizine), Aricept (donepezil)

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

1. QUIDAM

Qu(o)i Femme, 83 ans, ATCD diabète, fibrillation auriculaire
Hospitalisée pour opération en chirurgie vasculaire

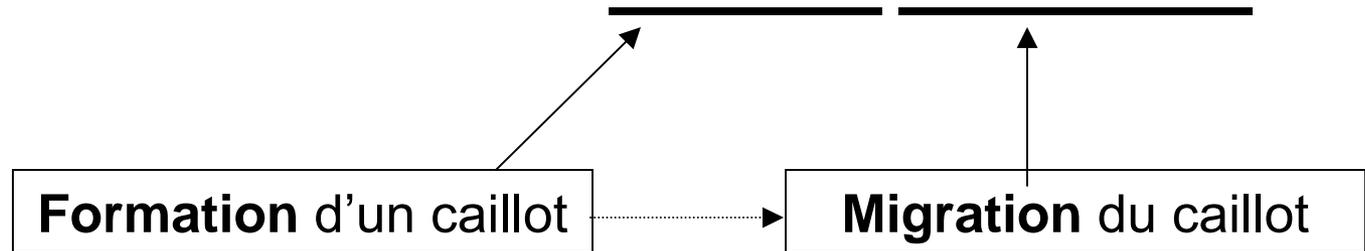
Depuis quand Opération réalisée il y a 4 jours

Action Sintrom arrêté avant l'opération; patiente actuellement sous HBPM

Médicaments Insuline, HBPM, amiodarone

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

1.1. Introduction: maladies thromboemboliques

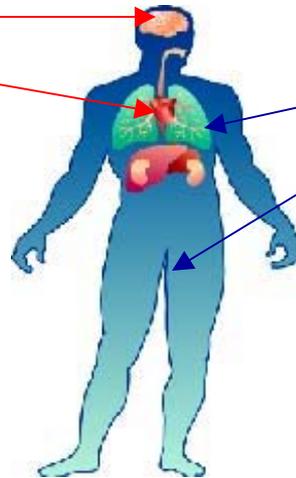


- *A prédominance artérielle*
 - Angor instable, infarctus du myocarde
 - AVC ischémique, AIT
- *A prédominance veineuse*
 - Thrombose veineuse (postop, immobilisation prolongée,...)
 - Embolie pulmonaire (< migration thrombus vers circ. art. pulm.)

1.1. Introduction: maladies thromboemboliques

Thrombus artériel

- Localisation
- Composition
 - Plaquettes +++
 - Fibrine +
- Médicaments utilisés
 - Anticoagulants
 - Antiplaquettaires



Thrombus veineux

- Localisation
- Composition
 - Fibrine +++
 - Plaquettes -
- Médicaments utilisés
 - Anticoagulants

1.2. Introduction: anticoagulants / antiplaquettaires

- Anticoagulants
 - A usage parentéral: héparine (non) fractionnée (Clexane[®], Fraxiparine[®],...), fondaparinux (Arixtra[®]),...
 - A usage oral: antivitaminiques K: acénocoumarol (Sintrom[®]), dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroxaban (Xarelto[®])
- Antiplaquettaires
 - Aspirine (Aspirine[®], Asaflow[®], Cardioaspirine[®])
 - Clopidogrel (Plavix[®])
 - Dipyridamole (Persantine[®])
 - Aspirine + dipyridamole (Aggrenox[®])
 - Ticlopidine (Ticlid[®])
 - Inhibiteurs de GpIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)
- Liste des principales indications voir cours de pharmacologie

2. Pharmacothérapie: indications

3 objectifs distincts:

- **Traitement (T)**

- Objectif: dissolution du caillot et prévention de l'embolisation
- Ex: héparine dans l'embolie pulmonaire

- **Prévention primaire (P1)**

- Prévention de la formation d'un thrombus chez un patient à risque
- Ex: héparine lors d'une intervention chirurgicale à risque; AVK chez un patient en fibrillation auriculaire

- **Prévention secondaire (P2)**

- Prévention de la formation d'un nouveau thrombus chez un patient avec antécédent de maladie thrombo-embolique
- Ex: AVK chez patient avec antécédent de TVPs

2. Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlop	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2		P2	
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*	P	
- Surfaces artif			P1	P		P	P	
- FA			P	P				
- m. art. périph				P1/P2	P2		P	
- AVC / AIT		T		T/P2	P2	P2*	(P)	
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

NB: tableau non exhaustif

Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlopl	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2		P2	
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*	P	
- Surfaces artif			P1	P		P	P	
- FA			P	P				
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT		T		T/P2	P2	P2*	(P)	
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior” 75-100mg/j)

L'aspirine est un médicament très efficace qui tend à être sous-utilisé!

3.1. Aspirine et pathologies coronariennes

Traitement (T)

- Chez les patients avec un accident coronarien aigu (phase aiguë)
- Préparation à libération rapide, 300mg si possible

Prévention secondaire (P2)

- Chez les patients avec angor (in)stable; antécédent d'infarctus du myocarde, d'AVC/AIT; angioplastie ou chirurgie de revascularisation
- Diminution significative de 15-30% de l'incidence d'événements cardiovasculaires
- Excellent rapport coût:efficacité

3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

Prévention primaire (P1)

- Reste controversé
- OUI si: homme > 50 ans avec facteur(s) de risque cardiovasculaire
- NON si pas de facteur de risque cardiovasculaire

→ *Quels sont ces facteurs de risque? ...*

- Méta-analyse (JAMA 2006;295:306-13)
 - Femmes: ↓ AVCs, pas de ↓ infarctus, mortalité
 - Hommes: ↓ infarctus, pas de ↓ AVCs, mortalité

3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

3.2. Aspirine et accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

Traitement (T)

- Administration en phase précoce d'un AVC (endéans 48h) - études IST et CAST
- Réduction de 5.4 AVC pour 1000 patients traités pendant 3 semaines

Prévention secondaire (P2)

- Diminution de l'incidence de décès, d'AVC et d'autres accidents vasculaires chez les patients ayant présenté un AIT ou un AVC limité

3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

3.3. Aspirine et artériopathie périphérique

- Aspirine indiquée chez tous ces patients
- ↓ du risque d'accident CV majeur de 25%

Chez les patients atteints d'artériopathie périphérique, l'AAS reste le 1^{er} choix en prévention des accidents CV majeurs. L'association clopidogrel + AAS n'est pas plus efficace que l'AAS seul. (Folia janvier 2008)

Quelles sont les raisons de prendre de l'aspirine ?

Des études à grande échelle ont démontré que la prise d'aspirine à faible dose améliorerait nettement les chances de survie après un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral. Administrée immédiatement après un infarctus du myocarde, l'aspirine prévient en effet, au cours du premier mois de traitement, 38 accidents vasculaires et 23 décès résultant de complications en rapport avec les vaisseaux sanguins pour 1000 patients traités. Pour ce qui est des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'aspirine administrée immédiatement après l'accident prévient 9 accidents vasculaires graves pour 1000 patients traités. Sur la base de ces observations, l'aspirine est administrée à tous les patients présentant un infarctus du myocarde ou un AVC.

T

L'aspirine est indiquée non seulement pour le traitement mais aussi pour la prévention de nouveaux caillots sanguins (c'est ce que l'on appelle prévention secondaire). Administrée à 1000 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC, l'aspirine prévient en moyenne 15 à 18 nouveaux cas de thrombose par an. Chez les patients à risque élevé de présenter une thrombose (angine de poitrine au repos ou à l'effort, patients chez lesquels on a réouvert une artère du cœur avec un ballonnet, pontage artériel, dialyse rénale, diabète, rétrécissement des artères carotidiennes), l'utilisation de l'aspirine est associée à des bénéfices semblables, c'est-à-dire la prévention de plus de 10 accidents pour 1000 patients traités pendant 1 an.

P2

Faut-il arrêter l'aspirine avant une opération chirurgicale?

Jusqu'il y a peu, il était recommandé d'interrompre l'AAS avant toute intervention chirurgicale. Etant donné le risque accru d'accident thrombotique à l'arrêt de l'AAS et le faible risque de complications hémorragiques majeures lorsque l'AAS est poursuivi, il est actuellement recommandé, pour la plupart des interventions chirurgicales, de ne plus interrompre systématiquement l'AAS en période périopératoire.

Folia Pharmacotherapeutica janvier 2008

NB: si traitement arrêté avant l'opération, ne pas oublier de le reprendre après (si pas de CI)!

Patients sous aspirine: conseils

Expliquer qu'il s'agit d'un traitement à long terme (à vie)

Expliquer l'indication et la dose (pas un analgésique!)

A prendre de préférence le soir.

Signaler au médecin l'apparition d'effets secondaires (selles noires pex)

Aspirine « enrobée » pour « protéger l'estomac » ?!?

Il n'y a pas de preuve solide qui montre que l'aspirine à enrobage entérique provoque moins de complications ulcéreuses que l'aspirine non enrobée

→ s'explique par le mode d'action systémique et non périphérique...

Pharmacothérapie: indications

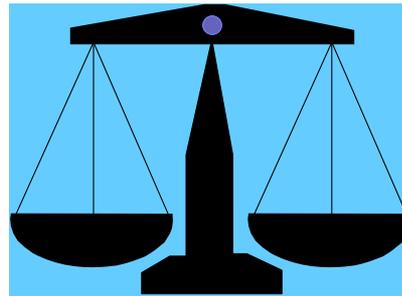
	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyrid	Ticlopid	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2			P2
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*		P
- Surfaces artificielles			P1	P		P		P
- FA			P	P	P2			
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT		T		T/P2		P2*		(P)
<hr/>								
- Thrombose veineuse	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulmonaire	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

4. Et les autres antiplaquettaires?

Aspirine

versus

autres anti-plaquettaires?



Efficacité?

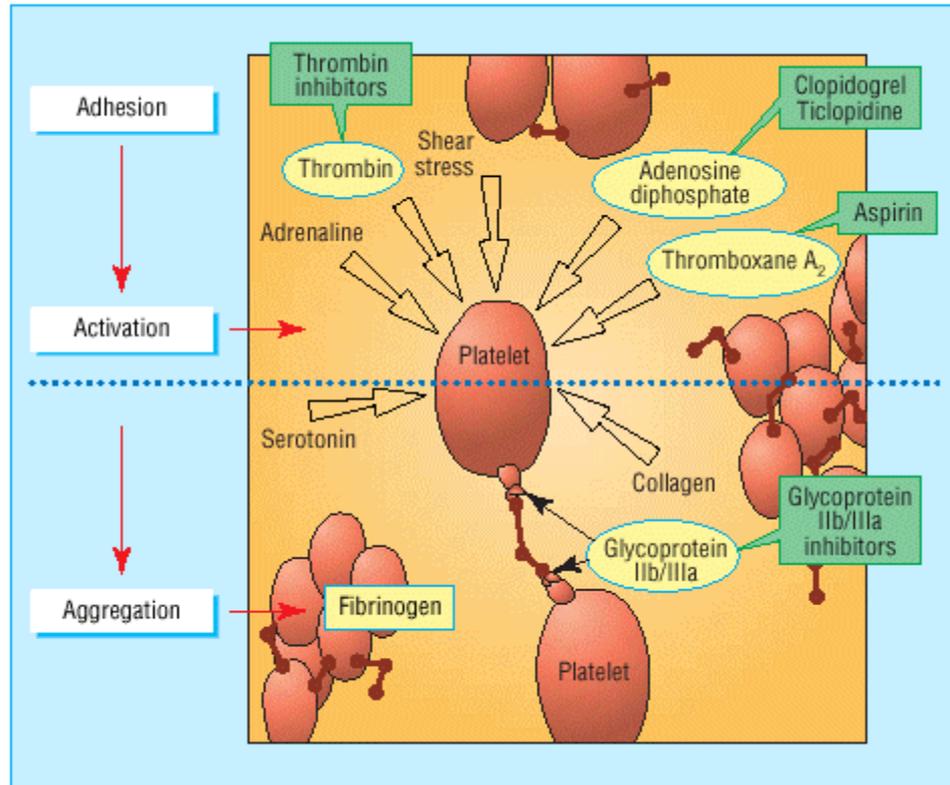
Toxicité?

Coût?

Remarque:

- Aspirine contre-indiquée chez 8-10% des patients susceptibles d'être traités par antiplaquettaires
- "Résistance" à l'aspirine chez un nombre non négligeable de patients

4. Et les autres antiplaquettaires?



BMJ 2003;327:43

4. Et les autres antiplaquettaires?

Ticlopidine (Ticlid®)

- Efficacité relative
 - ticlopidine > aspirine dans P2 AVC et AIT
 - ticlopidine + aspirine > anticoagulant dans la prévention de l'occlusion des stents coronariens
- Toxicité relative
 - ticlopidine > aspirine (cf neutropénie, rash, nausées, diarrhées,...)
→ connaître les symptômes liés à l'agranulocytose...
- Coût relatif
 - ticlopidine > aspirine



Usage aujourd'hui assez limité, au vu de la toxicité et de la mise sur le marché du clopidogrel

4. Et les autres antiplaquettaires?

Clopidogrel (Plavix®)

- Coût relatif
 - clopidogrel > aspirine
- ➔ Indications actuelles limitées:
 - Aux patients ayant présenté une récurrence d'accident vasculaire malgré un Tx par AAS → clopidogrel seul
 - Contre-indication à l'AAS → clopidogrel seul
 - patients avec syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus sans élévation ST) → clopidogrel (12 mois) + aspirine (à vie)

Le métabolite actif...

- Clopidogrel
 - Prodrogue
 - Métabolisé en partie par CYP2C19 avant d'être biologiquement actif
 - En association avec IPP (substrat/inhibiteur CYP2C19)
 - Plavix devient inefficace



Données actuelles contradictoires → à confirmer!

4. Et les autres antiplaquettaires?

Dipyridamole (Persantine®)

- Indications:
 - a) Prévention des complications thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires, en association avec de l'acénocoumarol
 - b) Prévention 2° AVC d'origine ischémique (si aspirine contre-indiquée)

Aspirine + dipyridamole MR (Aggrenox®)

- Indiqué dans la prévention 2° des AVC d'origine ischémique (étude ESPS-2)
- Etude ESPRIT:
 - Aspirine (30-325mg/j) + dipyridamole (400mg/j MR) > aspirine seule en P2 AIT/AVC mineur
 - Critiques faites à l'étude

En conclusion...

Dans la P2 des accidents CV (infarctus du myocarde, AVC, occlusion artérielle périphérique),
l'AAS, à une dose de 75mg/jour, reste le traitement de 1er choix.
L'utilisation de clopidogrel en P2 ne se justifie qu'en présence d'une CI à l'AAS.

Le faible bénéfice observé avec l'association dipyridamole + AAS doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables ainsi que son coût.

Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- Mr A, 55 ans, est admis aux urgences avec un infarctus du myocarde
- Mr B, 63 ans, fait un 2^e infarctus (4 ans après le 1^{er}) alors qu'il prenait de l'aspirine 100mg/j tous les jours.
- Mr C qui a fait un angor instable il y a 6 mois et qui prend tous les jours de l'aspirine et du clopidogrel.
- Mme D, qui a fait une « thrombose » (AVC) il y a 6 mois et prend depuis de l'aspirine junior. Elle développe malheureusement un ulcère à l'estomac.
- Mme E, hypertendue, fumeuse et obèse, 60 ans, prend tous les jours de l'aspirine sur conseil de son médecin traitant, pour protéger son cœur.
- Mr F, « coronarien » connu, 78 ans, qui se fait opérer de la hanche dans 3 jours, et a arrêté son aspirine il y a 5 jours sur conseil de son chirurgien.

Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlopl	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2			P2
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*		P
- Surfaces artif			P1	P		P		P
- FA			P	P				
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT		T		T/P2	P2	P2*		(P)
- Thrombose veineuse	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Prévention primaire (P1): héparines**
 - En **chirurgie** où risque élevé de TE (orthopédique p ex), et/ou chez des **patients à risque**
 - Tx de courte durée, poursuivi pendant la période à risque (quelques jours - jusqu'à mobilisation)
 - Héparines fractionnées: plus grande facilité d'utilisation
 - Conseils au patient: injection sous-cutanée, aiguille perpendiculaire dans l'épaisseur d'un pli cutané
 - Pas de substitution thérapeutique

5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Autres mesures prophylactiques**
 - Mobilisation rapide, élévation des jambes, ...
 - Bas de contention: utilisé en P1 + P2
 - Avantage: pas de risque hémorragique
 - CI chez patients avec artériopathie des membres inférieurs
 - A mettre absolument le matin avant de se lever
- Remarque: risques lors des voyages en avion

Facteurs de risque TVP / EP

1. Risque lié au patient

Acquis persistant

âge

cancer

obésité

antécédent TVP/EP

Ac anti-phospholipides

...

Acquis transitoire

chirurgie

immobilisation

contraceptifs oraux

traumatisme

grossesse, post-partum

substitution hormonale

Héréditaire

Divers (mélangé/inconnu)

Facteurs de risque TVP / EP

2. Risque lié à la chirurgie

	<u>TVP dist</u>	<u>TVP prox</u>	<u>EP</u>	<u>EP fatale</u>
Chir. Générale	19%	7%	1.6%	0.9%
# jambe + immob	19%	5%		1%
IDM	18-30%			
Mal médic aiguë+immob	15%	5%	0.7%	0%
Prothèse hanche	45-57%	23-36%	0.7-3%	0.4-1%
Prothèse genou	40-84%	9-20%	1.8-7%	0.2-0.7%

→ Quand risque élevé: prophylaxie prolongée recommandée
(p ex 30 jours post-op)

Facteurs de risque TVP / EP

3. Risque global

	<u>TVP dist</u>	<u>TVP prox</u>	<u>EP</u>	<u>EP fatale</u>
<u>Faible risque:</u> chir mineure, patient < 40 ans sans FR	2%	0.4%	0.2%	0.002%
<u>Risque accru modéré:</u> - chir mineure + FR - chir non majeure, 40-60 ans, sans FR - chir majeure, < 40 ans, sans FR	10-20%	2-4%	1-2%	0.1-0.4%
<u>Risque accru:</u> - chir non majeure, < 60 ans ou FR - chir majeure, > 40 ans ou FR	20-40%	4-8%	2-4%	0.4-1%
<u>Risque accru important:</u> - chir majeure, > 40 ans et ATCD TVP, cancer ou thrombophilie - arthroplastie hanche ou genou, # hanche - traumatisme important - traumatisme CV	40-80%	10-20%	4-10%	0.2-5%

Facteurs de risque TVP / EP

3. Risque global

"Les patients présentant un *faible risque* ne doivent pas nécessairement recevoir une prophylaxie spécifique, mais bien le conseil d'être à nouveau mobiles le plus rapidement possible.

Chez les patients présentant un *risque modéré ou élevé*, il y a certainement une place pour l'usage de l'utilisation d'HNF ou HBPM. La dose prophylactique diffère toutefois selon que le patient appartient à un groupe à risque modéré ou élevé."

Facteurs de risque TVP / EP

3. Risque global

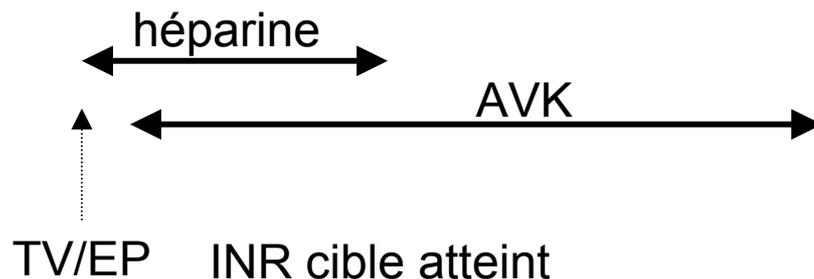
En dehors des indications chirurgicales

Les données de la littérature se limitent aux patients hospitalisés pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque et pour une insuffisance respiratoire aiguë. La durée du traitement préventif doit être limitée à la durée de la phase aiguë de la maladie.

Il n'y a PAS de place pour l'usage des HBPM chez les patients chroniques stables, ni par conséquent chez les patients peu mobiles ou alités soignés à domicile.

5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Prévention secondaire (P2): héparines et AVK**
 - Chez des patients victimes de TVP/embolie pulm
 - Etape 1: traitement avec thrombolytiques / héparine
 - Etape 2: prévention 2° (long terme)
 - héparine pdt qqs jours (en attendant que AVK actif)
 - AVK pour anticoagulation à moyen/long terme
 - durée de Tx variable: 3 mois → à vie (fct facteurs risque)
 - INR cible: 2.5-3.5



5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Prévention secondaire (P2): héparines et AVK**
 - Exception au schéma habituel AVK: patients cancéreux
 - HBPM + efficace et aussi sûre que AVK

5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Thrombopénie induite par l'héparine**

- **TIH** = thrombopénie induite par l'héparine
 - $PLT < 150.000/mm^3$, ou \downarrow relative $\geq 50\%$
- Complication rare mais grave
 - Risque thrombotique 30x + \uparrow que dans population contrôle
- TIH type II: survient généralement entre les jours 4-14 du Tx
- Risque plus faible avec les HBPM
- Numération plaquettaire nécessaire pendant le Tx par HNF/HBPM
- Prise en charge:
 - Arrêter d'urgence le Tx
 - Instaurer Tx anticoagulant alternatif: danaparotide (Orgaran) – lépirudine (Refludan)

- **Mesures non pharmacologiques**

- Bas de contention

Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- Mr F qui s'est fait opérer de la hanche et vient chercher de l'énoxaparine sc à la pharmacie
- Mr G, 92 ans, qui vit en MRS, et pour diverses raisons reste au lit la majeure partie de la journée.
- Mme H, qui a fait une embolie pulmonaire pendant son hospitalisation, et reçoit de l'énoxaparine et de l'acénocoumarol.

Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlopl	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2		P2	
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*	P	
- Surfaces artif			P1	P		P	P	
- FA			P	P	P2			
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT		T		T/P2		P2*	(P)	
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

6. Fibrillation auriculaire

- **Pathologie**

- Arrhythmie la plus fréquente chez les patients ambulatoires
- Contractions rapides et irrégulières des oreillettes
→ activation irrégulière des ventricules et pouls irrégulier
- Aiguë, chronique ou paroxystique
- Risque important de formation d'un thrombus au niveau de l'oreillette et d'embolie (→ AVC)
- Incidence d'AVC chez les patients avec FA ne recevant pas d'anticoagulation: 3-6%
- Important de considérer la présence/absence d'autres facteurs de risque d'AVC chez le patient; différentes classifications existent

6. Fibrillation auriculaire

- **Objectifs de traitement**

- Contrôle des symptômes, contrôle du rythme ventriculaire (et éventuellement restauration du rythme sinusal)
- Prévention de la formation de caillot et de l'embolie cérébrale

- **Quel traitement pour la prévention des thromboembolies?**

- **Les AVK sont plus efficaces que l'aspirine** (yc + efficace que aspirine + clopidogrel –étude ACTIVE-W); bénéfiques > risques
- Seul cas où l'aspirine doit être préférée à un AVK:
 - contre-indication
 - patients < 65 ans sans autre facteur de risque pour un AVC
- INR cible: 2-3
- En pratique: sous-utilisation fréquente des AVK (peur des EII)

Exemple de données « EBM »

Annals of Internal Medicine

REVIEW

Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation

Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD

Background: Atrial fibrillation is a strong independent risk factor for stroke.

Purpose: To characterize the efficacy and safety of antithrombotic agents for stroke prevention in patients who have atrial fibrillation, adding 13 recent randomized trials to a previous meta-analysis.

Data Sources: Randomized trials identified by using the Cochrane Stroke Group search strategy, 1966 to March 2007, unrestricted by language.

Study Selection: All published randomized trials with a mean follow-up of 3 months or longer that tested antithrombotic agents in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.

Data Extraction: Two coauthors independently extracted information regarding interventions; participants; and occurrences of ischemic and hemorrhagic stroke, major extracranial bleeding, and death.

Data Synthesis: Twenty-nine trials included 28 044 participants (mean age, 71 years; mean follow-up, 1.5 years). Compared with the control, adjusted-dose warfarin (6 trials, 2900 participants) and antiplatelet agents (8 trials, 4876 participants) reduced stroke by

64% (95% CI, 49% to 74%) and 22% (CI, 6% to 35%), respectively. Adjusted-dose warfarin was substantially more efficacious than antiplatelet therapy (relative risk reduction, 39% [CI, 22% to 52%]) (12 trials, 12 963 participants). Other randomized comparisons were inconclusive. Absolute increases in major extracranial hemorrhage were small ($\leq 0.3\%$ per year) on the basis of meta-analysis.

Limitation: Methodological features and quality varied substantially and often were incompletely reported.

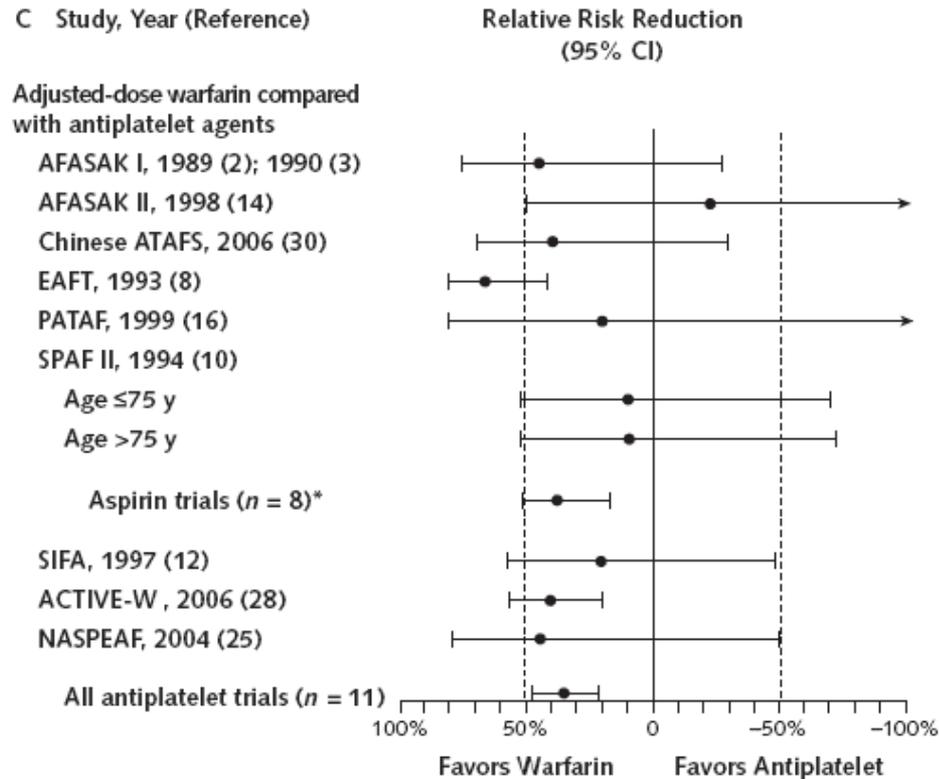
Conclusions: Adjusted-dose warfarin and antiplatelet agents reduce stroke by approximately 60% and by approximately 20%, respectively, in patients who have atrial fibrillation. Warfarin is substantially more efficacious (by approximately 40%) than antiplatelet therapy. Absolute increases in major extracranial hemorrhage associated with antithrombotic therapy in participants from the trials included in this meta-analysis were less than the absolute reductions in stroke. Judicious use of antithrombotic therapy importantly reduces stroke for most patients who have atrial fibrillation.

Ann Intern Med. 2007;146:857-867.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

Exemple de données « EBM »



7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Pendant combien de temps faut-il traiter?**

- Prévention 2° accidents thromboemboliques:
 - 3-6 mois minimum, parfois à vie
 - En général 3 mois après un 1er épisode TE sans FR, ou avec FR réversibles
 - Plus long (au moins 6 mois) si FRs persistants - plusieurs épisodes de thrombose veineuse dans le passé
- FA (prévention primaire):
Traitement poursuivi tant que le patient est en fibrillation (long terme)

Comment mesurer l'effet anticoagulant des AVK?

INR (International Normalised Ratio)

- Rapport international normalisé (RIN)
- Calculé à partir du temps de prothrombine (PT) du patient
$$\text{INR} = (\text{PT patient} / \text{PT témoin})^{\text{ISI}}$$
- Résultat indépendant des réactifs et de la technique utilisés
- Valeurs cibles: dépendent de l'indication; varient de 2-3.5
(INR > 1 = il y a anticoagulation)
 - INR 2.0 – 3.0: P / T TVP/EP
FA
valvulopathie
...
 - INR 2.5 – 3.5: valve mitrale mécanique
syndrome anti-phospholipide

Comment mesurer l'effet anticoagulant des AVK?

INR (International Normalised Ratio)

- Quand mesurer l'INR?
 - au début du Tx pour assurer une anticoagulation adéquate
 - Ne pas le mesurer tous les jours !!!
 - 3 jours entre chaque contrôle pour laisser le temps de retrouver l'équilibre
 - une fois le traitement bien instauré: si suspicion de changement dans le niveau d'anticoagulation, p ex interaction médicamenteuse, compliance, changement de régime, saignements,...

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Conseils au patient**

- Prendre tous les jours le médicament à la même heure
- Ne jamais arrêter le Tx sans avis médical
- Faire les contrôles réguliers prescrits par le médecin
- Avoir un régime alimentaire stable (éviter excès alcool, graisses)
- Eviter l'abus d'aliments riches en vitamine K
- Signaler rapidement tout saignement anormal
- Demander conseil en cas de prise concomitante d'autres médicaments, de suppléments nutritionnels
- Ne jamais prendre une double dose en cas d'oubli
- Tenir informés les autres membres de la profession (para)médicale

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

Interactions : quelle doit être l'attitude du pharmacien?

- Patient sous AVK: demander si prise d'OTC
- Lorsqu'une interaction est décelée chez un patient qui se présente à l'officine:
 - s'assurer qu'il s'agit d'une interaction cliniquement importante
 - poser des questions au patient (*nouveau médicament? - interaction prise en compte par le prescripteur? - signes cliniques d'hypo- hyper- coagulation? - ...*)
- Ne pas hésiter à contacter le médecin! Lui communiquer:
 - l'importance clinique de l'interaction
 - des alternatives thérapeutiques !

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

Interactions - rappels

- Pharmacocinétiques
 - ADME
 - Rappel métabolisme: acénocoumarol = principalement substrat du CYP2C9
 - NB: le déplacement de la liaison aux protéines: pas de pertinence clinique
- Pharmacodynamiques
 - Effet additif (hémorragique) avec autres anticoagulants / antiplaquettaires

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Interactions avec des médicaments de comptoir**

- Phytothérapie / suppléments nutritionnels:

- peu de données et variabilité entre produits
MAIS il existe un risque !
- Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant:
Vitamine E (>500mg/j)
- Risque de diminution de l'effet anticoagulant
Coenzyme Q10, thé vert, millepertuis, ω 3
- Etre très prudent lors de la délivrance de ces produits !!!
- NB: ↑ risque de saignement (via activ.antiPLT): gingembre, ginseng, ail, gingko

- Analgésiques:

- Autres: Millepertuis (↓), (alcool)

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Signes cliniques d'anticoagulation excessive**
 - saignements de nez
 - saignements des gencives
 - hématomes
 - hématurie
 - règles particulièrement abondantes



Informez le patient

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Initiation et suivi du traitement par acénocoumarol**

- Il n'existe pas de schéma publié
- Dose initiale: 3-4 mg/jour; 1-2mg/jour chez les personnes âgées, fragiles, avec insuffisance hépatique, dénutrition, sous antibiotique
- Eviter l'administration d'une dose de charge élevée
- Contrôle de l'INR à la 3e dose
- Suivi de l'INR toutes les 1-4 semaines
- Dose d'équilibre chez les personnes âgées = 50-75% de la dose chez l'adulte jeune

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Interventions chirurgicales et dentaires**

- Pour interventions présentant un faible risque d'hémorragie (interventions dentaires, cataracte,...):
 - Poursuivre anticoagulants (mais avec prudence)
 - Vérifier INR avant intervention, et adapter la dose si nécessaire
- Pour interventions présentant un risque élevé d'hémorragie, chez patient à faible risque thromboembolique
 - Diminuer la dose 5j avt intervention → INR 1.5-2.0
- Pour interventions présentant un risque élevé d'hémorragie, chez patient à risque thromboembolique élevé
 - Arrêt AVK et instauration héparine; reprise AVK au moins 24h postop

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Mesures à prendre en cas de surdosage**

- Il existe différentes guidelines
- Exemple:

INR 4-5	Arrêter l'acénocoumarol pendant 1-2 jours
INR 6-9	Arrêt de l'acénocoumarol jusqu'à ce que l'INR revienne à la valeur thérapeutique Vitamine K1 1-2.5mg po si risque d'hémorragie
INR > 10	Arrêt de l'acénocoumarol Vitamine K1 3-5mg po PPSB si risque d'hémorragie

NB: risque hémorragique augmente quand INR >5

Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- Mme H (embolie pulmonaire en cours d'hospitalisation) qui, quelques jours plus tard, rentre chez elle avec une prescription d'acénocoumarol 1-2-1mg.
- Mme H qui, à la prise de sang 2 mois plus tard, a un INR à 1.5
- Mme H qui, 3 mois plus tard, toujours sous Sintrom, vient chercher du paracétamol à l'officine pour des douleurs d'arthrose.

!!! Vérification systématique des interactions médicamenteuses lors de la délivrance d'autres (nouveaux) médicaments avec le Sintrom
Récapitulatif voir répertoire commenté des médicaments

8. Autres molécules

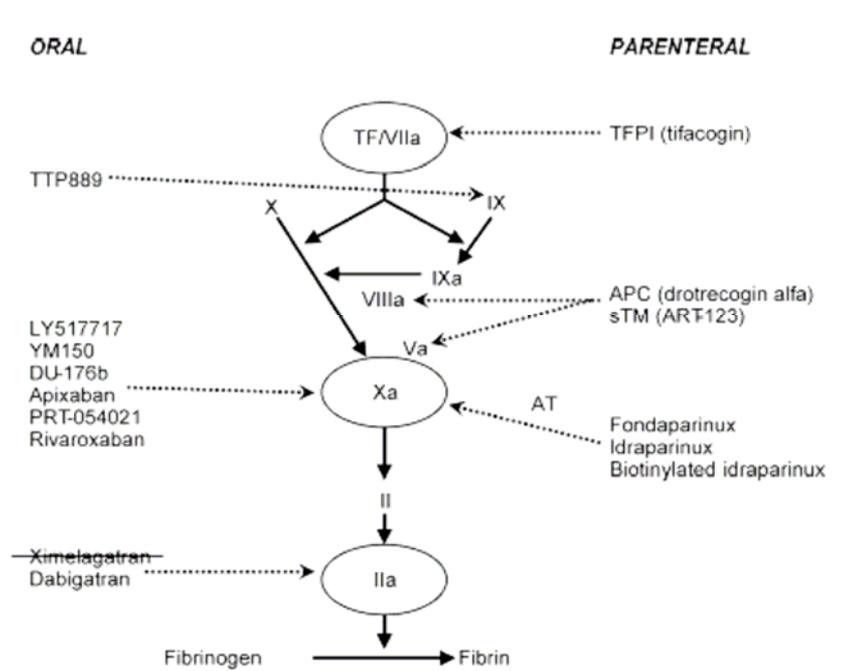


Figure 3 Targets for novel anticoagulants in the coagulation pathway.¹⁷ TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor. Reproduced with permission from *Br J Haematol*. (Note that betrixaban is the nonproprietary name of PRT-054021)

Turpie *Eur Heart J* 2008;29:155-65

8. Autres molécules

- Fondaparinux (Arixtra®)
 - Pentasaccharide *synthétique*, inhibiteur du facteur Xa
 - Injection sous-cutanée quotidienne 2.5mg
 - Plus cher que les héparines fractionnées; efficacité comparable voire supérieure
 - Indiqué en Belgique
 - dans la prophylaxie de la TVP chez les patients devant subir une chirurgie de la hanche ou du genou ou une chirurgie abdominale
 - Dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde
 - Pas d'adaptation au poids, pas de monitoring nécessaire

8. Autres molécules

- Inhibiteur direct de la thrombine

- Dabigatran (Pradaxa[®]):

- Indiqué dans la prévention des TVPs après une chirurgie de la hanche ou du genou
 - CI/précautions: IR, IH, personnes âgées
 - En étude dans beaucoup d'autres indications → à suivre!
 - Avantage par rapport aux HBPMs: prise orale

- Inhibiteurs du facteur Xa

- Per os: rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban,...

- Indiqué dans la prévention des TVPs après une chirurgie de la hanche ou du genou

9. Anticoagulation chez la femme enceinte

- Aspirine: contre-indiquée pendant le premier trimestre
- HNF et HBPM: safe pour le foetus et l'enfant; ne traverse pas la barrière placentaire
- AVK: tératogène (semaines 6 à 12); risque de saignement foetal

- Si TVP pendant la grossesse:
 - 5 jours héparine iv, puis HNF 2x/j
 - Arrêt temporaire pendant l'accouchement
 - Reprise en postpartum (éventuellement avec AVK)
 - Bas de contention

10. Exemples d'intervention par le pharmacien

1. QUIDAM

Qu(o)i Homme, 76 ans, ATCD artériopathie des membres inférieurs, hypertension et hypercholestérolémie

Depuis quand Pas de problème cardiovasculaire aigu

Médicaments Aténolol et pravastatine

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Artériopathie des membres inférieurs (+ autres facteurs de risque CV: homme, âge, hyperchol.)

Problème pharmaceutique

Objectifs recherchés

Solutions possibles

Solutions retenues

Intervention à effectuer

Suivi

1. QUIDAM

Qu(o)i: Femme, 85 ans, ATCD fracture vertébrale, démence
Hospitalisée depuis 7 jours pour éruption cutanée sur antibiotique;
Fraxiparine prescrite depuis le 1er jour en prophylaxie TVP;

Depuis quand A fait une chute le 5e jour, et présente un important hématome péri-orbitaire; pas de problème médical aigu

Action Aucune

Médicaments Fraxiparine 1x/j, Zyrtec, Aricept

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Hématome périorbitaire – pas de situation médicale aiguë

Problème pharmaceutique

Objectifs recherchés

Solutions possibles

Solutions retenues

Intervention à effectuer

Suivi

10. Exemples d'intervention par le pharmacien

1. QUIDAM

Qu(o)i Femme, 83 ans, ATCD diabète, fibrillation auriculaire
Hospitalisée pour opération en chirurgie vasculaire

Depuis quand Opération réalisée il y a 4 jours

Action Sintrom arrêté avant l'opération; patiente actuellement
sous HBPM

Médicaments Insuline, HBPM, amiodarone

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Problème pharmaceutique

Objectifs recherchés

Solutions possibles

Solutions retenues

Intervention à effectuer

Suivi

Le rôle du pharmacien dans l'anticoagulation

En Amérique du Nord et en Angleterre / récemment à St Luc:
cliniques d'anticoagulation

- Consultations avec les patients sous AVK:
Evaluation de l'efficacité du traitement, résolution d'éventuels problèmes, adaptation des doses si nécessaire, éducation des patients
- Effets bénéfiques largement démontrés:
p ex augmentation de l'efficacité du Tx (INR correct), diminution des effets secondaires et interactions, diminution des coûts, meilleure compliance

Références belges pour en savoir plus

- Folia janvier 2008, numéro thématique: le traitement par des antithrombotiques. (www.cbip.be)
- Traitement antithrombotique: indications et problèmes pratiques. Folia Pharmacotherapeutica février 2004 (www.cbip.be)
- L'acide acétylsalicylique dans les affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Folia Pharmacotherapeutica 2002;29:73-77.
- Séries dans le British Medical Journal - ABC of antithrombotic therapy - Un chapitre dans chaque numéro des mois de septembre à décembre 2002
- Prise en charge de la fibrillation auriculaire – Fiche de transparence (www.cbip.be)
- Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux– Fiche de transparence (www.cbip.be)
- Traitement anticoagulant oral, information pour le patient – <http://www.agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/plaqavk.pdf>
- Hermans C et al. St Luc. Brochure pour la bonne utilisation de l'aspirine à faible dose en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

<http://www.saintluc.be/hospitalisation/dpts-serv/hemato/brochure-patient-aspirine-fr.pdf>

10. Exemples d'intervention par le pharmacien

1. QUIDAM

Qu(o)i Homme, 76 ans, ATCD artériopathie des membres inférieurs, hypertension et hypercholestérolémie

Depuis quand Pas de problème cardiovasculaire aigu

Médicaments Aténolol et pravastatine

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Artériopathie des membres inférieurs (+ autres facteurs de risque CV: homme, âge, hyperchol.)

Problème pharmaceutique

Le patient devrait recevoir un médicament qui n'a pas été prescrit

Objectifs recherchés

Prévention primaire d'un accident thromboembolique chez un patient à risque élevé

Solutions possibles

Antiagrégant plaquettaire: aspirine 75-100mg/j (1^{er} choix), clopidogrel 75mg/j (si CI aspirine)

Solutions retenues

Aspirine junior 1co/j

Intervention à effectuer

- Si milieu hospitalier: proposer traitement au médecin, et informer le patient
- Si milieu ambulatoire: informer le patient de l'intérêt, et demander conseil au médecin généraliste

Suivi - Efficacité: survenue d'accident thrombo-embolique (→ vérifier compliance)
- Toxicité: saignement → informer le patient des symptômes et mesures à prendre

1. QUIDAM

Qu(o)i: Femme, 85 ans, ATCD fracture vertébrale, démence
Hospitalisée depuis 7 jours pour éruption cutanée sur antibiotique;
Fraxiparine prescrite depuis le 1^{er} jour en prophylaxie TVP;

Depuis quand A fait une chute le 5^e jour, et présente un important hématome péri-orbitaire; pas de problème médical aigu

Action Aucune

Médicaments Fraxiparine 1x/j, Zyrtec, Aricept

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Hématome périorbitaire – pas de situation médicale aiguë

Problème pharmaceutique

- Le patient reçoit un médicament dont il n'a plus besoin (HBPM)
- Le patient présente une réaction indésirable (hématome < HBPM)

Objectifs recherchés

Eviter l'aggravation d'un effet secondaire déjà présent (hémorragie autre site); Diminuer les coûts hospitaliers HBPM

Solutions possibles

Arrêt HBPM

Bas de contention si prophylaxie TVP nécessaire

Solutions retenues

Arrêt HBPM

Pas de prophylaxie nécessaire (pas de problème médical aigu, patient mobile)

Intervention à effectuer

- Proposer arrêt au médecin

Suivi

- Signes cliniques phlébite
- Evolution hématome

10. Exemples d'intervention par le pharmacien

1. QUIDAM

<u>Qu(o)i</u>	Femme, 83 ans, ATCD diabète, fibrillation auriculaire Hospitalisée pour opération en chirurgie vasculaire
<u>Depuis quand</u>	Opération réalisée il y a 4 jours
<u>Action</u>	Sintrom arrêté avant l'opération; patiente actuellement sous HBPM
<u>Médicaments</u>	Insuline, HBPM, amiodarone

2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical

Fibrillation auriculaire → risque d'AVC

Problème pharmaceutique

Le patient devrait à nouveau recevoir un AVK
(Interaction potentielle AVK–amiodarone, cliniquement importante)

Objectifs recherchés

Prévention primaire d'un accident vasculaire cérébral

Solutions possibles

HBPM; aspirine; AVK (+ efficace que HBPM et aspirine, moins cher que HBPM)

Solutions retenues

Reprise traitement AVK; pas de dose de charge!; poursuite du traitement par HBPM jusqu'à ce que l'INR soit thérapeutique pendant 2j (2.0-3.0)

Intervention à effectuer

- Proposer reprise de l'AVK (cf supra) – mesure de l'INR à partir du 2e jour
- Prévenir du risque d'interaction avec amiodarone → prudence si augmentation de doses nécessaire

Suivi

- INR à partir du 2e jour et ensuite en fct des résultats obtenus
- Arrêt HBPM quand INR soit thérapeutique pendant 2j (2.0-3.0)
- Signes de surdosage (cf cours)