

**Utilisation optimale
des anticoagulants et antiplaquettaires
dans les maladies thromboemboliques**

FARM 2133 - 13.02.2012

Anne Spinewine

Un domaine où le pharmacien peut (doit!) jouer un rôle important...

- Dans plusieurs pays, certains pharmaciens ont la responsabilité du suivi et de l'adaptation des doses d'anticoagulants (cliniques d'anticoagulation)
- Pas encore en Belgique, mais...
 - Le pharmacien d'officine doit néanmoins jouer un rôle important dans l'information au patient et le suivi du traitement (entre autres interactions), ainsi que dans le domaine de la pharmacovigilance
 - Vous devrez régulièrement mettre à jour vos connaissances, au vu de la mise sur le marché de plusieurs nouveaux anticoagulants et antiplaquettaires
 - Bientôt un pharmacien clinicien référent en thrombose et hémostase au CHU Mont-Godinne...

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 dans la TVP/EP
6. Anticoagulants (et antiplaqu) dans la FA
7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux (AVK)
8. Nouveaux anticoagulants oraux
9. Anticoagulation chez la femme enceinte

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, du prasugrel et du dipyridamole par rapport à l'aspirine; l'intérêt et les limites du dabigatran et rivaroxaban par rapport aux HBPMs et aux AVK
- 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:

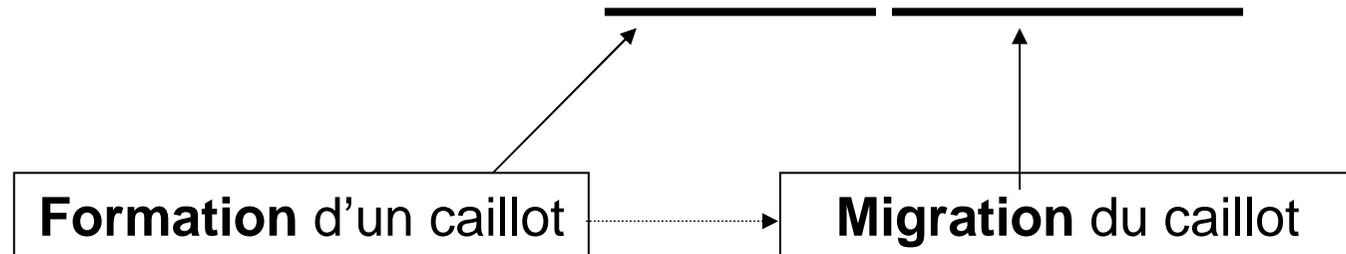
- D'expliquer la prescription (indication, posologie)
- D'élaborer un plan de soins pharmaceutiques relatif à ce traitement (cf séminaire)
- De conseiller le patient sur la prise du médicament (y compris son indication)
- D'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses, et de prendre les mesures nécessaires

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

1.1. Introduction: maladies thromboemboliques

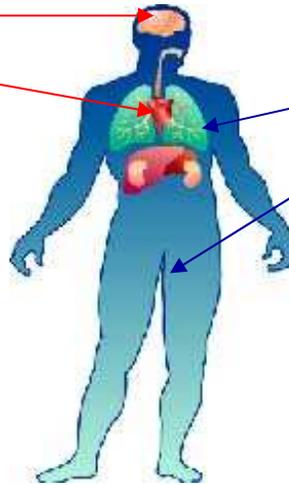


- *A prédominance artérielle*
 - Angor instable, infarctus du myocarde
 - AVC ischémique, AIT
- *A prédominance veineuse*
 - Thrombose veineuse (postop, immobilisation prolongée,...)
 - Embolie pulmonaire (< migration thrombus vers circ. art. pulm.)

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
 - Usage parentéral:
 - héparine (non) fractionnée (Clexane[®], Fraxiparine[®],...)
 - fondaparinux (Arixtra[®])
 - Usage oral:
 - AVK: acénocoumarol (Sintrom[®]), phenprocoumone (Marcoumar[®]), warfarine (Marevan[®])
 - dabigatran (Pradaxa[®])
 - rivaroxaban (Xarelto[®])
 - Apixaban (Eliquis[®])
- Antiplaquettaires
 - Usage parentéral
 - Inhibiteurs de GpIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)
 - Usage oral
 - Aspirine (Aspirine[®], Asaflow[®], Cardioaspirine[®])
 - Clopidogrel (Plavix[®])
 - Prasugrel (Efient[®])
 - Dipyridamole (Persantine[®])
 - Aspirine + dipyridamole (Aggrenox[®])
 - Ticlopidine (Ticlid[®])

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: HBPM en postopératoire après une intervention chirurgicale orthopédique (prévention TVP/EP); AVK chez un patient en fibrillation auriculaire (prévention AVC)
- **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	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		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? ...*

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

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!)
- Signaler au médecin l'apparition d'effets secondaires (selles noires pex)
- Dose optimale: 75-100mg/j (160mg/j: pas plus efficace, mais plus toxique → éviter)

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

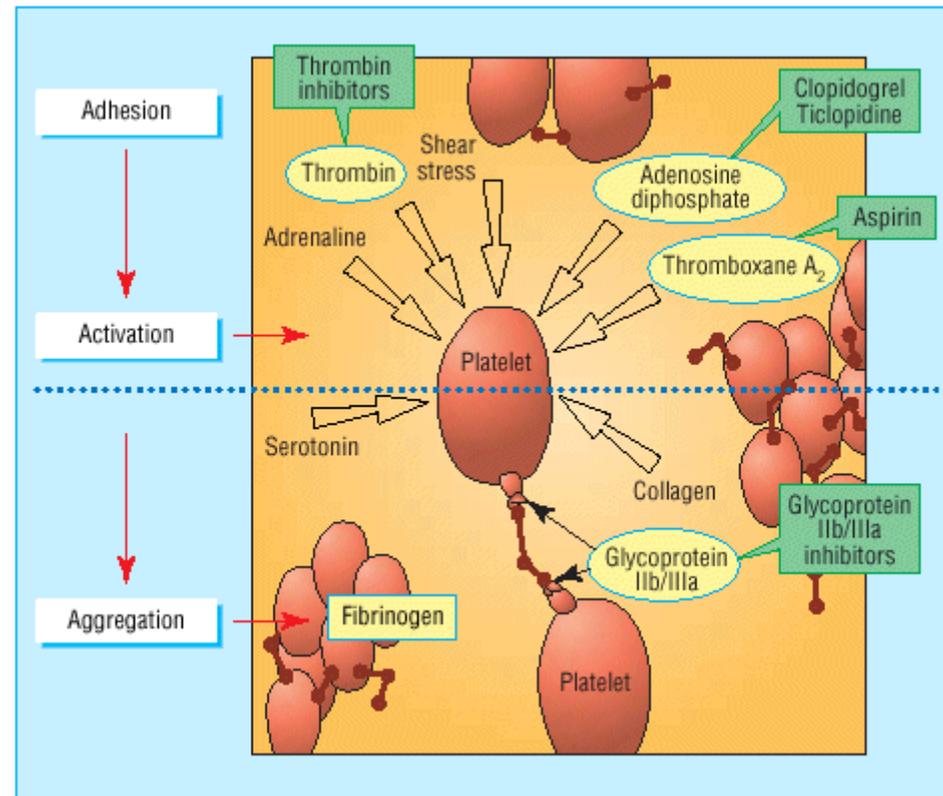
Il n'y a pas de preuve solide qui montre que l'aspirine à enrobage entérique provoque moins de complications ulcéreuses que l'aspirine non enrobée

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

Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	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	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					

4. Et les autres antiplaquettaires?



BMJ 2003;327:43

4.1. 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 (essentiellement depuis la mise sur le marché du clopidogrel)

4.2. Clopidogrel (Plavix[®])

Dose d'entretien: 75mg 1x/j

- Efficacité relative
 - clopidogrel \geq aspirine en P2 maladies vasculaires (étude CAPRIE)
 - clopidogrel + aspirine $>$ aspirine seule dans Tx syndromes coronariens aigus et lors d'angioplasties avec pose d'un stent (études CURE, Credo, Clarity, Commit);
 - Clopidogrel + aspirine n'est PAS $>$ aspirine seule en P mal. vasculaires chez patients à risque élevé (étude CHARISMA)
- Toxicité relative
 - clopidogrel // aspirine
 - clopidogrel $<$ ticlopidine
 - Clopidogrel $>$ aspirine + IPP (prévention récurrence hémorragie ulcéreuse – NEJM 2005;352:238-44)
 - Clopidogrel + aspirine $>$ aspirine seule (étude CHARISMA)

4.2. Clopidogrel (Plavix[®])

- Coût relatif
 - clopidogrel > aspirine



Indications actuelles limitées:

- Patients avec contre-indication à l'AAS → clopidogrel seul
- patients avec syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus sans élévation ST) → clopidogrel (12 mois) + aspirine (à vie)
- Aux patients ayant présenté une récurrence d'accident vasculaire malgré un Tx par AAS → clopidogrel seul à la place de l'aspirine (controversé)

4.2. Clopidogrel (Plavix®)

- Interactions médicamenteuses
 - Clopidogrel: prodrogue; métabolisé en partie par CYP2C19 avant d'être biologiquement actif
 - En association avec IPP (substrat/inhibiteur CYP2C19)
 - Risque: clopidogrel inefficace
 - Nombreuses publications sur le sujet au cours des 2-3 dernières années; plusieurs avis publiés sur le cbip
 - Résultats contradictoires; niveaux de preuve en évolution
 - Etat actuel des connaissances (Folia janvier 2011):

Plusieurs facteurs tels que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons et la présence de variantes génétiques, peuvent influencer le métabolisme du clopidogrel et son effet sur l'activité plaquettaire. Des données provenant d'études avec des critères d'évaluation cliniques tels que des événements cardio-vasculaires n'apportent toutefois pas d'arguments en faveur d'un impact cliniquement significatif de ces facteurs. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît dès lors justifié de prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients sous clopidogrel qui ont un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale. Il ne semble pas utile de réaliser des tests génétiques dans le but d'optimiser un traitement par le clopidogrel.

4.3. Prasugrel (Efient[®])

- Nouvelle thiénopyridine
- Indications et remboursement assez spécifiques; toujours en association avec l'AAS
- Durée du traitement : 12 mois
- Par rapport au clopidogrel
 - Délai d'action plus court, et variabilité individuelle plus faible
 - Balance bénéfice:risque pas plus favorable (+ efficace mais aussi + toxique [hémorragies])
- A l'heure actuelle, cette nouvelle thiénopyridine n'est pas amenée à remplacer le clopidogrel
- Contre-indication: patients avec antécédent d'AVC/AIT
- ! Cas grave d'hypersensibilité (yc angioedème)

4.4. Autres

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.

En conclusion...

L'acide acétylsalicylique diminue de manière significative la mortalité et le nombre d'infarctus chez les patients angoreux. Les autres antiagrégants ne donnent pas de meilleurs résultats que l'acide acétylsalicylique; le clopidogrel peut être recommandé en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne les autres mesures médicamenteuses,

Fiche de transparence angor cbip 2010

- La place de l'acide acétylsalicylique, à la dose de 75 à 100 mg, a déjà été clairement établie après un AVC ou un AIT.
- Il n'est pas prouvé que le clopidogrel et le dipyridamole en monothérapie soient supérieurs à l'acide acétylsalicylique dans cette indication.
- L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel ne semble pas supérieure à une monothérapie d'acide acétylsalicylique ou de clopidogrel.
- L'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole semble avoir un léger avantage en ce qui concerne les récurrences d'AVC, mais pas en ce qui concerne la mortalité. Un bénéfice de cette association par rapport au clopidogrel n'a pas été démontré.

Fiche de transparence prévention secondaire des AVC cbip 2010

NB: Faut-il arrêter les antiplaquettaires avant une opération chirurgicale?

- Mettre en balance risque hémorragique si pas d'arrêt vs risque thrombotique si arrêt
- Aspirine
 - Si en P1: stop 5-7j avant l'intervention
 - Si en P2: stop seulement si intervention avec risque hémorragique élevé (pex neuro, œil, prostate)
- Thiénopyridines
 - Risque hémorragique plus élevé qu'avec l'aspirine → suspendre le traitement
 - sauf si infarctus ou stent récent → ne pas suspendre et essayer de postposer la chirurgie
 - Clopidogrel ou prasugrel: stop 7j avant l'intervention
 - Ticlopidine: stop 10j avant l'intervention

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)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- Facteurs de risque
 - Vont déterminer les mesures (pharmacologiques et non pharmacologiques) à mettre en place, surtout lorsqu'une prévention primaire est nécessaire
- Prévention primaire
- Prévention secondaire

5.1. Facteurs de risque TVP / EP

1. Risque lié au patient

Acquis persistant	
âge	antécédent TVP/EP
cancer	Ac anti-phospholipides
obésité	...
Acquis transitoire	
chirurgie	traumatisme
immobilisation	grossesse, post-partum
médicaments	
Héréditaire	Contraceptifs oraux
Divers (mélangé/inconnu)	THS
	Tamoxifene, raloxifene
	...

NB: contraceptifs oraux et TVP



- Les TVP et/ou EP sont plus fréquentes chez les femmes prenant une contraception hormonale que chez les autres. Le risque est un peu plus élevé en cas d'obésité, et davantage en cas d'antécédent familial de TV. Le risque TE est également plus important durant la 1^{ère} année de traitement.
- Les contraceptifs oestroprogestatifs oraux dits de 3^e génération (désogrestel, gestodène) exposent à un risque plus élevé de TV, par rapport à ceux contenant un oestroprogestatif plus ancien.
- Les contraceptifs contenant la drospirenone exposent à un risque accru de TV.

(La Revue Prescrire octobre 2011)

↓
Yasmin[®], Yasminelle[®], Yaz[®]

5.1. 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)

5.1. 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%

5.2. Prévention primaire

Lien entre risque global et prévention primaire

! "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."

5.2. Prévention primaire

Lien entre risque global et prévention primaire

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.

5.2. Prévention primaire

- **Médicament de 1^{er} choix: héparines**
 - Héparines fractionnées (HBPM): plus grande facilité d'utilisation
 - Conseils au patient: injection sous-cutanée, aiguille perpendiculaire dans l'épaisseur d'un pli cutané
 - Pas de substitution thérapeutique
 - Durée du traitement?
 - Pendant la période à risque (quelques jours à quelques semaines, parfois quelques mois)

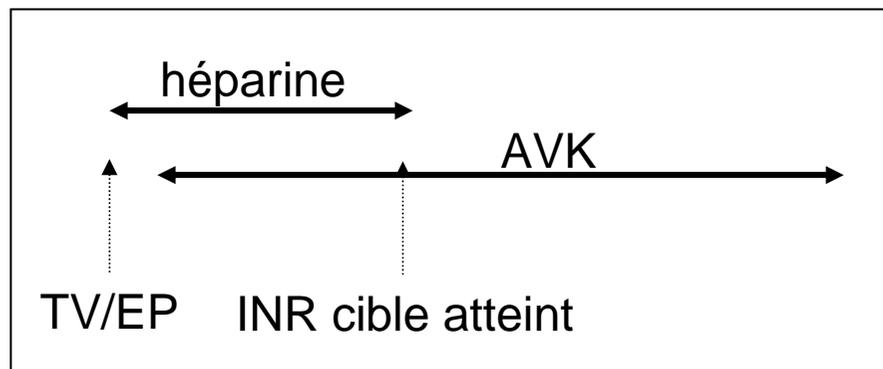
5.2. Prévention primaire

- **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

5.3. Prévention secondaire

- 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: 2.0-3.0



5.3. Prévention secondaire

- Chez des patients victimes de TVP/embolie pulm:
 - Prévention 2° accidents thromboemboliques: durée du traitement?
 - 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 et/ou si plusieurs épisodes de thrombose veineuse dans le passé

5.3. Prévention secondaire

- Exception au schéma habituel AVK: patients cancéreux
 - HBPM + efficace et aussi sûre que AVK

Héparines: rappel de pharmacologie

- **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: danaparoïde (Orgaran) – lépirudine (Refludan)

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. A-t-elle besoin d'une injection quotidienne d'HBPM?
- Mme H, qui a fait une embolie pulmonaire pendant son hospitalisation, et vient à l'officine avec une prescription d'énoxaparine et d'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**

- Arrythmie 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
 - que aspirine + clopidogrel (étude ACTIVE-W)
- Seul cas où l'aspirine doit être préférée à un AVK:
 - contre-indication à un AVK
 - patients < 65 ans sans autre facteur de risque pour un AVC
- Durée du traitement: tant que le patient est en FA (long terme)
- 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.

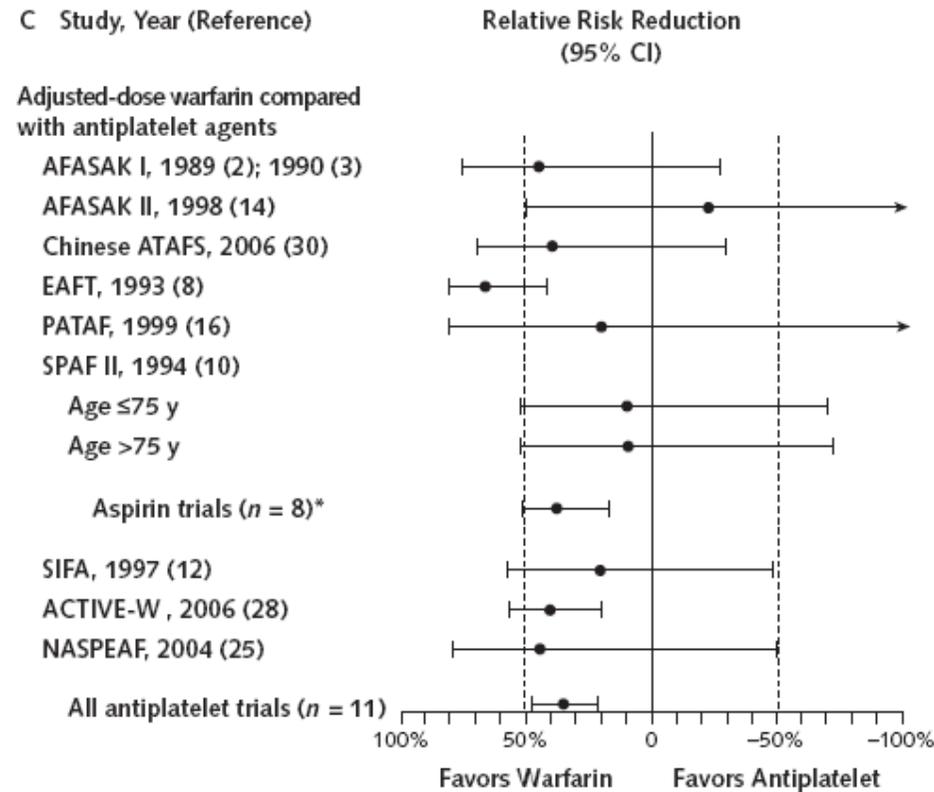
Conclusions: Adjusted-dose warfarin and antiplatelet agents reduce stroke by approximately 60% and by approximately 20%, respectively, in patients who have atrial fibrillation. Warfarin is substantially more efficacious (by approximately 40%) than antiplatelet therapy. Absolute increases in major extracranial 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 »



6. Fibrillation auriculaire

5.1. Prévention secondaire

Les patients en FA qui ont déjà fait un AVC/AIT ont intérêt à utiliser des antagonistes de la vitamine K. Par rapport au placebo, comme par rapport à l'acide acétylsalicylique, la warfarine (consensus actuel: INR entre 2 et 3) diminue le risque d'AVC d'environ 60%. L'utilisation des antagonistes de la vitamine K n'entraîne pas plus d'hémorragies intracrâniennes, mais bien une incidence accrue d'hémorragies extracrâniennes majeures. Dans cette population à risque élevé, l'acide acétylsalicylique n'a qu'un effet très limité. La prise d'acide acétylsalicylique n'est cependant pas associée à un risque accru d'hémorragie.

5.2. Prévention primaire

Chez les patients atteints de FA sans antécédents d'AVC/AIT, un traitement par des antagonistes de la vitamine K est associé à un risque moindre d'AVC. Les études n'ont pas montré de risque accru d'hémorragie. Les antagonistes de la vitamine K doivent être dosés de manière à obtenir un INR entre 2 et 3. Si l'on considère l'ensemble du groupe en prévention primaire, l'utilisation d'acide acétylsalicylique ne diminue pas le risque d'AVC.

Ces études ont cependant inclus des populations hétérogènes, ce qui rend difficile l'extrapolation à la pratique courante. C'est pourquoi, la plupart des recommandations incitent à choisir l'acide acétylsalicylique ou les antagonistes de la vitamine K en fonction du profil de risque du patient (voir p. 15).

Chez chaque patient en particulier, le risque d'AVC doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie. La préférence personnelle du patient, l'observance thérapeutique et les possibilités de contrôle de l'INR doivent être aussi prises en considération. Chez les patients avec un risque élevé, le choix se portera si possible sur les antagonistes de la vitamine K; chez les patients avec un risque faible, le risque d'hémorragie est probablement plus élevé que le bénéfice escompté quant au risque d'AVC.

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

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

- **Signes cliniques d'anticoagulation excessive**

- saignements de nez
- saignements des gencives
- hématomes
- hématurie
- règles particulièrement abondantes

 Informer le patient

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

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Conseils au patient**

- Prendre tous les jours le médicament à la même heure (1x/j)
- 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

!!! Information écrite !!!

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

Interactions : quelle doit être l'attitude du pharmacien?

- Patient sous AVK: vérifier prise d'autres médicaments y compris MNSP
- 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
 - Ex d'interactions cliniquement significatives: amiodarone - fluconazole
 - NB: le déplacement de la liaison aux protéines: pas/peu de pertinence clinique
- Pharmacodynamiques
 - Effet additif (hémorragique) avec autres anticoagulants / antiplaquettaires
 - Ex: AVK + AINS – aspirine – ISRS - ...

7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Interactions avec MNSP / suppl nutritionnels**

- 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:

- AINS: à éviter!!!
- Paracétamol: si possible max 2g/j; si >2g/j: suivi INR nécessaire

- Autres: Millepertuis (↓), (alcool)

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

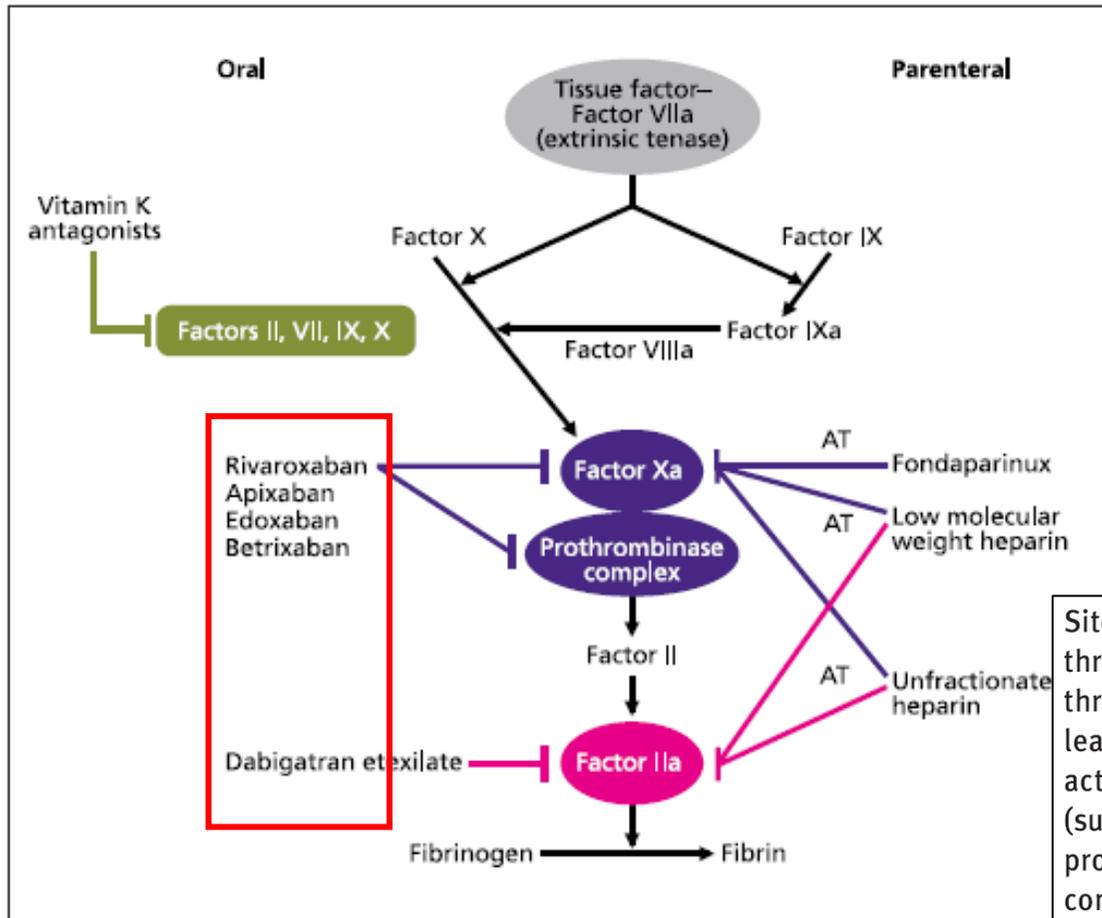
Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- 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. Nouveaux anticoagulants oraux

Rappel de pharmacologie



BMJ 2011;342:c7270

Sites of action of the new oral anticoagulants. By targeting thrombin, thrombin inhibitors (such as dabigatran) block thrombin mediated conversion of fibrinogen to fibrin, which leads to clot formation, as well as thrombin mediated feedback activation of coagulation factors V and VIII. Factor Xa inhibitors (such as rivaroxaban and apixaban) block the conversion of prothrombin to thrombin by the prothrombinase complex (the complex of factor Xa and factor Va bound to the surface of the activated platelet). Heparin targets thrombin and factor Xa equally well, whereas low molecular weight heparin targets factor Xa to a greater extent than thrombin, and fondaparinux targets only factor Xa. Vitamin K antagonists, such as warfarin, reduce the levels of factors II, VII, IX, and X as well as protein C and S

8. Autres molécules

- Pourquoi souhaite-t-on disposer de nouvelles molécules?
- Inconvénients des AVK
 - Nombreuses interactions médicamenteuses
 - Pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (CYP2C9)
 - Monitoring (INR) contraignant
 - Index thérapeutique étroit
 - Variabilité génétique
- Indications principales
 - Prévention TVP/EP après chirurgie orthopédique (PTH;PTG)
 - Prévention AVC dans FA
 - Traitement TVP/EP

Dabigatran et rivaroxaban

Table 1 | Advantages and disadvantages of the new oral anticoagulants compared with low molecular weight heparin, fondaparinux, and warfarin

Comparisons	Feature	Clinical implications
Compared with low molecular weight heparin or fondaparinux		
Advantages	Oral administration	More convenient for patients
Disadvantages	Higher potential for drug interactions	More drug restrictions
	New agent	Less mature safety database
Compared with warfarin		
Advantages	Rapid onset of action	No need for “bridging” anticoagulation in patients who need immediate anticoagulant effect
	Predictable anticoagulant effect	No need for routine coagulation monitoring
	Low potential for food interactions	No need for dietary precautions
	Lower potential for drug interactions	Fewer drug restrictions
Disadvantages	No antidote !	Inability to reverse anticoagulant effect in patients with bleeding or needing urgent intervention
	New agent	Less mature safety database

Controversé

BMJ 2011;342:c7270

! Le risque d'interactions n'est pas nul!

Dabigatran (Pradaxa®)

Rappel de votre examen d'EBM...

Enfin...

Après 50 ans d'antagonistes de la Vitamines K, une alternative supérieure est enregistrée en Europe :

le PRADAXA® (dabigatran etexilate) est

**le premier nouvel anticoagulant oral enregistré en Europe
dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et
de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire.**

L'anticoagulation va changer de visage.

Dans l'étude RELY, le Pradaxa 150mg 2x jour a montré sur >18.000 patients atteints de FA avec au moins un facteur de risque :

- Une **efficacité supérieure** à la warfarine bien contrôlée avec 35% moins d'AVC
- Une **sécurité au moins comparable** à celle de la warfarine bien contrôlée et 59% moins d'hémorragies intracrâniennes
- Un **effet anticoagulant prévisible**, ce qui rend le recours au monitoring par l'INR superflu

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Simply superior stroke prevention*

18.000 patients dans 3 groupes:
AVK-dabi 110mg 2x/j et 150mg 2x/j

NB: au départ: étude de non-infér.

! Pas le critère d'évaluation principal
(major bleeding)

Non démontré! → **EMA public assessment report:** *It is important to underline that the PK characteristics of DAB i.e low bioavailability (6.5%) with a very large interindividual variability, the concentration-effect relationship and the bleeding risks strongly suggest that drug monitoring is needed".*

Dabigatran (Pradaxa®)

Etude RELY: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

BACKGROUND: Warfarin reduces the risk of stroke in patients with atrial fibrillation but increases the risk of hemorrhage and is difficult to use. Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor.

METHODS: (...) We randomly assigned 18,113 patients who had atrial fibrillation and a risk of stroke to receive, in a blinded fashion, fixed doses of dabigatran--110 mg (n=6015) or 150 mg (n=6076) twice daily--or, in an unblinded fashion, adjusted-dose warfarin [*dose ajustée en fonction de l'INR*]. The median duration of the follow-up period was 2.0 years. The primary outcome for efficacy was a composite of stroke or systemic embolism. The primary outcome for safety was major bleeding.

RESULTS:

- Rates of the primary efficacy outcome were 1.69% per year in the warfarin group, as compared with 1.53% per year in the group that received 110 mg of dabigatran (...) and 1.11% per year in the group that received 150 mg of dabigatran (relative risk, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.82; $P < 0.001$ for superiority).
- The rate of major bleeding was 3.36% per year in the warfarin group, as compared with 2.71% per year in the group receiving 110 mg of dabigatran ($P = 0.003$) and 3.11% per year in the group receiving 150 mg of dabigatran ($P = 0.31$). The rate of intracranial bleeding was 0.74% per year in the warfarin group, as compared with 0.30% per year with 150 mg of dabigatran ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS:

- In patients with atrial fibrillation, dabigatran given at a dose of 110 mg was associated with rates of stroke and systemic embolism that were similar to those associated with warfarin, as well as lower rates of major hemorrhage. Dabigatran administered at a dose of 150 mg, as compared with warfarin, was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major hemorrhage.
- *Termes anglais: follow-up period: période de suivi; intracranial bleeding : hémorragie intracrânienne; stroke : accident vasculaire cérébral;*



Dabigatran (Pradaxa®)

« Eventuellement utile »

- Chez les patients atteints de FA à risque thrombotique modéré ou élevé, la balance bénéfices-risques du dabigatran ne semble pas meilleure que celle de la warfarine à dose ajustée dans les valeurs cibles de l'INR, tandis qu'il expose vraisemblablement à un petit surcroît d'infarctus du myocarde.
- Chez des patients à risque thrombotique important, lorsqu'il n'est pas possible de maintenir durablement l'INR dans la fourchette souhaitée malgré un suivi rigoureux, le dabigatran est une alternative à envisager, à condition d'un suivi étroit des patients, et en particulier de leur fonction rénale

Dabigatran (Pradaxa®)

- Inhibiteur direct de la thrombine
- Indications
 - Prévention des TVPs après une chirurgie de la hanche (28-35j) ou du genou (10j)
 - Indications possibles dans le futur : prévention AVC chez patients avec FA, traitement TVP/EP
- CI/précautions: IR, IH, personnes âgées
- Interactions: substrat PgP → !!! Si association avec inhibiteurs/inducteurs
 - Actuellement contre-indiqué en association avec kétoconazole
- Inconvénients / limites actuelles:
 - Pas d'antidote
 - Posologie optimale = ?
 - “Pas de nécessité de surveillance biologique”: peut-être pas tout à fait vrai...

Rivaroxaban (Xarelto®)

- Inhibiteur du facteur Xa
- Indications
 - Prévention des TVPs après une chirurgie de la hanche (5 semaines) ou du genou (2 semaines)
 - Traitement TVP/EP; prévention AVC chez patients en FA
- Interactions
 - Substrat CYP3A4 et PgP → !!!

Fondaparinux (Arixtra®)

- 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

9. Anticoagulation chez la femme enceinte

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