

Les mirages des nouveaux anticoagulants oraux

A.S. Larock^{1,2}, F. Mullier^{2,4,5,6}, P. Laloux³, J. Douxfils^{2,5,6}, J.M. Dogné^{2,5,6}, A. Spinewine^{1,2,7}

Termes MeSH

Anticoagulants ; Dabigatran
etexilate ; Drug utilization review ;
Humans ; Pharmacists.

Anticoagulants ; Dabigatran éxexilate ;
Humains ; Pharmaciens ; Revue
des pratiques de prescription
des médicaments.

Mots-clés

Nouveaux anticoagulants
oraux, pharmacie clinique,
anamnèse médicamenteuse.

Situation du patient

Monsieur F. âgé de 83 ans est hospitalisé pour suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans le service de neurologie.

Il vit seul à domicile depuis que son épouse est décédée. Un de ses fils habite à proximité. Il fume 2-3 cigarillos par jour depuis 50 ans et boit 2 bières fortes par semaine.

Ses antécédents comportent de la fibrillation auriculaire (FA) permanente, l'implantation d'un pacemaker en 1994 pour une maladie de l'oreillette et le remplacement du boîtier en 2013, de l'hypertension artérielle, un diabète de type 2, de l'hyperlipémie et un adénocarcinome de la prostate.

Son traitement à domicile dans le dossier médical comporte : Pradaxa® (dabigatran éxexilate) 110mg 2x/j, Asaflow® (acide acétylsalicylique) 80mg 1x/j, Bisoprolol® 2.5mg 1x/j, Belsar plus® (olmésartan + hydrochlorothiazide) 20/12.5mg 1x/j, Uni Diamicron® (gliclazide) 60mg 1x/j, Zocor® (simvastatine) 20mg 1x/j, Stilnoct® (zolpidem) 10mg 1x/j, Lasix® (furosémide) 40mg ½ comp/j, Lysanxia® (prazépam) 10mg et Dafalgan® (paracétamol) 1g si nécessaire.

Une anamnèse médicamenteuse a été réalisée par le pharmacien clinicien au premier jour de son hospitalisation (voir Tableau 1). Plusieurs médicaments supplémentaires ont été identifiés (cf italique), dont un AINS pris à la demande.

Il prend également des compléments alimentaires à base de magnésium pour des crampes. Aucune allergie n'est rapportée par le patient ni dans son dossier médical.

Le Pradaxa® a été instauré 4 mois auparavant par un cardiologue suite à la demande du patient. En effet, le patient prenait du Sintrom® à une époque mais,

vu la difficulté à stabiliser son INR, le médecin traitant, en accord avec le patient, avait décidé d'interrompre l'antivitamine K (AVK) et de passer à l'aspirine (Asaflow® 80mg). Voyant une partie de ses proches décéder des suites d'un AVC, le patient a demandé à reprendre un anticoagulant auprès de son cardiologue.

Suite à l'instauration du Pradaxa®, son médecin traitant a arrêté la prescription d'Asaflow® afin d'éviter un risque de saignement accru sous l'association « anticoagulant + antiagrégant plaquettaire ».

Au niveau de la gestion de ses médicaments au domicile, le patient n'utilise pas de pilulier et admet oublier plusieurs fois par mois la prise de ses médicaments, surtout depuis qu'il vit seul à la maison.

Problème médical du patient

Accident vasculaire ischémique transitoire (AIT) responsable d'une hémiparésie droite spontanée.

Problèmes pharmaceutiques liés au Pradaxa®

Le moment d'administration est inapproprié, le patient n'est pas compliant à son traitement et présente un effet indésirable de son traitement.

En effet, le patient prend ses deux gélules de Pradaxa® une seule fois par jour au dîner en raison d'une dyspepsie importante. Or dans l'étude RE-LY^a, le schéma posologique du Pradaxa®, recommandé et remboursé dans la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients avec une FA non-valvulaire, est de 1 gélule 2 fois

^a Étude RE-LY = étude pivot qui a mené à l'autorisation de mise sur le marché du Pradaxa® dans la fibrillation auriculaire (FA).

1. Service de pharmacie clinique, CHU Dinant-Godinne UCL Namur
2. Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), CHU Dinant-Godinne UCL Namur
3. Service de neurologie, CHU Dinant-Godinne UCL Namur
4. Laboratoire d'hématologie, CHU Dinant-Godinne UCL Namur
5. Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS)
6. Département de pharmacie, Université de Namur
7. Louvain Drug Research Institute, Clinical Pharmacy Research Group, UCL

Tableau 1 : Anamnèse médicamenteuse à l'hospitalisation

Médicament	Indication	Matin	Midi	Après-midi	Soir	Coucher	Remarques
Pradaxa® 110 mg gélule	Prévention thrombo-embolique		2				Prise au dîner car le digère très mal
Bisoprolol® 2.5 mg	Tachycardies ventriculaires non soutenues	1					
Uni Diamicon® 60 mg	Diabète type II	1					
Belsar plus® 20/12.5 mg	Hypertension artérielle	1					
Lasix® 40 mg	Hypertension artérielle						½ ou 1 comprimé si tension artérielle systolique > 150/160 mmHg
Zocor® 20 mg	Hyperlipémie				1		
Stilnoct® 10 mg	Troubles du sommeil					1	+ 1/3 comprimé pendant la nuit
Lysanxia® 10 mg							Si nécessaire
Dafalgan® 1 g	Douleur						Si nécessaire
Brexine® 20 mg	Douleur						Si nécessaire
Befact forte®	Polyneuropathie	1					
Venoruton® gel 20 mg							Lorsque sa jambe le brûle
Inneov®	Vitamines pour la peau	1					
Graines de lin moulues	Constipation						3x par semaine

par jour à 12 heures d'intervalle^[1,2]. Il ne doit pas être confondu avec le schéma posologique recommandé dans les indications orthopédiques, à savoir 2 gélules en une prise.

Le patient a fait un AIT très certainement en raison d'une couverture anticoagulante non-optimale au vu de la mauvaise administration du Pradaxa® à domicile. De plus, le patient n'est pas compliant à son traitement : en général, il oublie 3 à 4x/mois ses médicaments. Or il y a une augmentation du risque d'AVC à l'arrêt de ces nouveaux anticoagulants oraux^[3]. Enfin, le patient ne supporte pas bien le Pradaxa® (dyspepsie), ce qui explique des modalités d'administration inappropriées. Les troubles gastro-intestinaux, dont la dyspepsie, sont un effet indésirable connu chez les patients

sous dabigatran. Dans l'étude RE-LY, environ 11 % des patients ont présenté de la dyspepsie et 2% ont interrompu la prise du dabigatran en raison de ces troubles digestifs (autres que des saignements)^[4].

Conclusion et intervention de la pharmacie clinique

La FA est l'arythmie la plus fréquente, particulièrement chez les personnes âgées, avec un risque d'AVC variant de 1 à 18% en fonction des facteurs de risque associés tels que des antécédents de thromboembolies, de l'hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, un diabète ou une maladie vasculaire^[4].

Les guidelines européennes concernant

la prévention des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire recommandent la prescription d'un anticoagulant oral chez les patients avec un score de risque d'AVC (CHA2DS2-VASc score - voir Tableau 2) supérieur ou égal à 1 (sauf si le seul facteur de risque est le fait d'être une femme)^[5]. Dans le cas présent, le patient présentait un CHA2DS2-VASc score égal à 5 et était donc à risque élevé de faire un AVC d'où la nécessité d'instaurer une anticoagulation efficace. Comme le patient ne préférait pas reprendre du Sintrom®, la pharmacienne clinicienne a proposé un switch au Xarelto® 20mg à raison d'une seule prise par jour, lequel provoque moins de dyspepsie comparé au Pradaxa®^[6,7]. Cette dose est en adéquation à la fonction rénale du

Tableau 2 : CHA2DS2-VASc score = score de risque d'un AVC

Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction ventriculaire gauche (Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ≤ 40%)	1
Hypertension artérielle	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédents d'AVC/AIT/événements thromboemboliques	2
Maladie vasculaire (infarctus du myocarde, sténose aortique, artérite des membres inférieurs)	1
Age 65-74 ans	1
Sexe (femme)	1

Tableau 3 : Indications, remboursements et posologies de l'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (valable au 18/02/2014)

Indication	Pradaxa® dabigatran éxétilate	Xarelto® rivaroxban	Eliquis® apixaban
Prophylaxie thromboembolique veineuse post chirurgie de la hanche ou du genou	✓ R (10/2009) 220mg/j (2 gél 110mg 1 x/j) 150mg/j (2 gél 75mg 1 x/j) → si Cr Cl 30-50ml/min, si >75 ans, si vérapamil, amiodarone et quinidine PTH : 28-35j PTG : 10j	✓ R (09/2009) 10mg/j (1 comp 10mg 1x/j) PTH : 5 sem PTG : 2 sem	✓ R (02/2012) 5mg/j (1 comp 2,5mg 2x/j) PTH : 32-38j PTG : 10j
Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire	✓ R (08/2012) 300mg/j (1gél 150mg 2x/j) 220mg/j (1 gél 110mg 2x/j) si >80 ans ou vérapamil	✓ R (09/2012) 20mg/j (1 comp 20mg 1x/j) 15mg/j (1 comp 15mg 1x/j) si Cr Cl CG 15-49ml/min	✓ R (09/2013) 10mg/j (1 comp 5mg 2x/j) 5mg/j (1 comp 2,5mg 2x/j) si au moins 2 : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou créatinine sérique ≥ 1,5mg/dl; ou si Cr Cl CG 15-29ml/min
Traitement et prévention secondaire des thromboses veineuses profondes	×	✓ R (01/2013) <u>Tt</u> : 30mg/j P2 : 20mg/j ou 15mg/j (1 comp 1x/j) min 3 mois – max 12 mois	×
Syndrome coronarien aigu		✓ NR 2.5mg 2x/j En association avec l' aspirine (75-100mg) seule ou aspirine + clopidogrel (75mg) 12 mois	

* non-indiqué, ✓ indication, Cr Cl CG : clairance à la créatinine selon l'équation de Cockcroft and Gault, j : jour, R : remboursement, NR : pas de remboursement, P2 : prévention secondaire, PTG : prothèse totale de genou, PTH : prothèse totale de hanche, Tt : traitement, sem : semaines

Figure 1 : Formule de Cockcroft & Gault pour évaluer la fonction rénale

$$\text{CLCR (ML/MIN)} = \frac{[140 - \text{ÂGE (ANNÉES)}] \times \text{POIDS (KG)}}{72 \times \text{CRÉATININÉMIE (MG/DL)}} \times 0,85 \text{ POUR LES FEMMES}$$

patient : il pèse 80kg avec une clairance à la créatinine selon Cockcroft-Gault à 64ml/min (voir Figure 1). La pharmacienne clinicienne a également réalisé l'éducation thérapeutique du patient et a proposé l'instauration d'un pilulier à la maison afin d'optimiser l'observance médicamenteuse.

L'intervention a été acceptée par les neurologues et le patient.

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous nouveaux anticoagulants oraux

Dans le cas présenté ci-avant, le patient semble avoir manqué d'information quant à la prise adéquate de son médicament et sur l'importance de la compliance au traitement dans sa pathologie. De plus, vu la complexité des schémas posologiques de ces nouveaux anticoagulants, la dose et les posologies variant d'un médicament à l'autre mais également d'une indication à une autre, une certaine confusion pourrait gagner les médecins généralistes et spécialistes confrontés aux 3 nouvelles molécules (Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto®) dans chacune des indications (voir Tableau 3). D'où l'importance pour le pharmacien de tenir un schéma de médication aussi détaillé que possible pour les patients sous anticoagulants. Le pharmacien d'officine a également un rôle de première importance dans le suivi des patients sous anticoagulants en privilégiant le dialogue pour évaluer les connaissances du patient sur sa maladie et ses médicaments, ainsi que l'adhérence à son traitement.

Correspondance

Professeur Anne SPINOWINE
Pharmacien hospitalier clinicien
anne.spinewine@uclouvain.be

Références

- [1] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
- [2] INAMI. Conditions de remboursement du Pradaxa®. Page web consultée le 9 octobre 2013 sur <http://www.inami.fgov.be>.
- [3] FDA. Safety informations on Xarelto, Boxed Warning. Web page available on the 8th october 2013 : <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm367392.htm>.
- [4] Sternotte J, Douxfils j, Chatelain B et al. Dabigatran dans la fibrillation auriculaire : études cliniques, intérêts et limites. *J Pharm Bel* 2012 mars : 8-17.
- [5] Camm J, Lip GYH, De Caterina R. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- [7] Helldén A, Odar-Cederlöf I, Nilsson G et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ open* 3(4).
- [8] Douxfils J, Michel S, Beauloye C et al. Le rivaroxaban (Xarelto®) : guide de la pratique officinale. *J Pharm Bel* 2013 mars : 28-36.