



CENTRE BOIS-GIBERT



Centre Prévention Réadaptation Soins de Suite Cardiologie du Sport



**COMMENT AMELIORER LE BON USAGE DES ANTICOAGULANTS
ORAUX EN ETABLISSEMENT DE SOINS ?**
Dr Orso-François LAVEZZI, Cardiologue

Journée OMEDIT Centre Val de Loire

CH Blois, 17 décembre 2015



D'OÙ JE PARLE

CENTRE BOIS-GIBERT

établissement SSR

équipe **pluri-disciplinaire**

patients atteints d'une affection cardio-vasculaire

reprise d'**autonomie**

éducation thérapeutique

entraînement physique

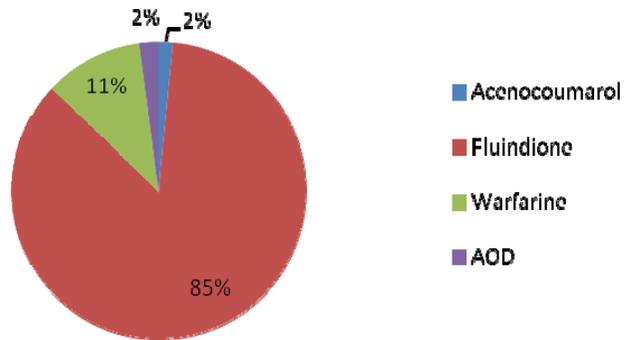
Mutualité Française Centre Val de Loire

J'ai un lien d'intérêt:

BOEHRINGER INGELHEIM France 04/06/2015 HOSPITALITE 43 €

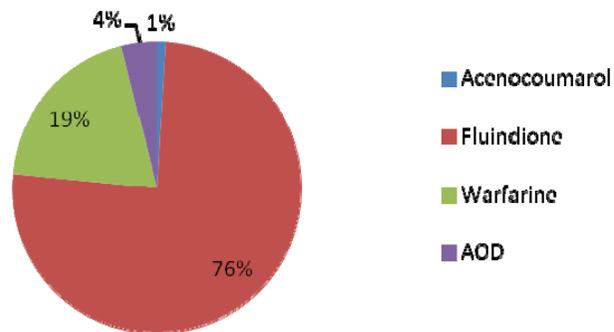
ANTICOAGULANTS ORAUX À BOIS GIBERT ÉTAT DES LIEUX 2014-2015

2014
376 patients



2014	
Acenocoumarol	6
Fluindione	321
Warfarine	41
AOD	8
TOTAL	376

2015: 1^{er} semestre
205 patients



1 ^{er} semestre 2015	
Acenocoumarol	2
Fluindione	155
Warfarine	40
AOD	8
TOTAL	205

Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours

Supplément 2 - mars 2015

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Éditorial

Antivitamines K : Une habitude bien (*trop*) française de la fluindione

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon présentait à l'occasion du Comité Technique de Pharmacovigilance de Juin 2014 les résultats de son enquête concernant l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K (AVK). Il ressortait de cette étude un risque bien connu, rare

mais grave
nombreux
E
d'atteintes

Préférer la warfarine à la fluindione chez le sujet âgé ?

Dr. AP Jonville Béra

C'est la question à laquelle a essayé de répondre cette petite étude dont l'objectif principal était de montrer que l'équilibre thérapeutique était meilleur sous warfarine que sous fluindione dans un établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes. En effet, malgré des données pharmacologiques et cliniques plus limitées qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol), la fluindione est l'antivitamine K le plus utilisé en France alors que son profil de tolérance est également moins favorable que celui des coumariniques. Les pourcentages de temps dans la zone thérapeutique ont été recueillis et comparés sur deux périodes de 6 mois au cours d'une même saison chez 19 patients traités par antivitamine K : 13 par fluindione, 2 par l'acénocoumarol et 4 par la warfarine. Leur moyenne d'âge était de 90 +/- 5 ans et la clairance rénale moyenne estimée par Cockcroft et Gault à 62 +/- 24 mL/min. La stabilité du traitement était meilleure sous warfarine, car en moyenne, l'INR était dans la fourchette thérapeutique 63 +/- 13% du temps sous fluindione contre 81 +/- 9% du temps sous warfarine ($p =$

0,002). Les épisodes de sous-dosage étaient moins fréquents sous warfarine, de même que les épisodes de risque hémorragique et la fréquence de surveillance des INR était considérablement diminuée sous warfarine (7 jours vs 14 jours). Dans cette étude, l'équilibre thérapeutique était amélioré sous warfarine ce qui s'explique par sa demi-vie plus longue. Si on prend en compte la moins bonne tolérance de la fluindione d'une part, et le meilleur niveau de preuve en termes d'efficacité avec la warfarine, les arguments pour son utilisation sont incontestables. Les auteurs concluent que le faible niveau de risque lié au passage d'une molécule à l'autre (sous couvert d'une surveillance adaptée les trois premiers mois) justifie à leur sens la préférence de la warfarine chez le sujet âgé, en attendant une étude à plus large échelle. Dans leur établissement, l'équilibre thérapeutique a été amélioré et la fréquence de surveillance de l'INR a été diminuée en faveur d'un plus grand confort des patients.

Presse Médicale 2014;43:221-223

Au centre Bois Gibert,
76% de fluindione contre
19% de warfarine en 2015:
peut mieux faire !
Mais forte dépendance aux
choix des établissements
d'amont...

EXEMPLE DE MÉSUSAGE PRADAXA 2013

« THROMBUS INTRA VG POST INFARCTUS DU MYOCARDE: mésusage « exceptionnel » justifié par un risque de mauvaise observance du patient aux ATCD psychiatriques »

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue. (AFFECTION EXONERANTE)

PRADAXA 150 mg Gélule	1 gélule matin et soir
PLAVIX 75 mg	1 comprimé le matin
KARDEGIC 75 mg	1 sachet par jour
CRESTOR 10 mg Comprimé	1 comprimé le soir
BISOPROLOL 1.25	1 Comprimé le matin et soir
OMEPRAZOLE 20 mg	1 comprimé le soir
MIRTAZAPINE = NORSET 15 mg	1 comprimé le soir
ALPRAZOLAN 0.50	1/2 comprimé matin et midi et 1 comprimé le soir
TIAPRIDAL 100 mg	1 comprimé matin midi et soir

traitement pour 1 mois à renouveler 2 fois

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée. (MALADIES INTERCURRENTES)

De plus
audacieux l'ont
essayé en cas de
valve mécanique
cardiaque ! [*]



[*] [Chest](#). 2013 Jul;144(1):327-8. doi: 10.1378/chest.12-2486.

Fatal association of mechanical valve thrombosis with dabigatran: a report of two cases.

AOD, OBSERVANCE, PROTHÈSES VALVULAIRES, ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES, RISQUE DIGESTIF

Quelques rappels utiles sur la pharmacologie des anticoagulants oraux directs (AOD)

Dr. Th. Bejan-Angoulvant, Dr. C. Lengellé

Tous les AOD (dabigatran, ribaroxaban, apixaban, edoxaban) inhibent de façon directe et réversible un facteur spécifique de la cascade de coagulation (cf tableau 1), ce qui implique que le délai d'apparition et de disparition de l'effet anticoagulant est rapide (quelques heures).

Les antivitamines K ont par contre une action indirecte en inhibant la synthèse de facteurs dits vitamine K dépendants (II, VII, IX, X), ce qui implique que le délai d'apparition et de disparition de l'effet anticoagulant est long (quelques jours, selon la demi-vie de la molécule). De la même façon, les héparines ont un mécanisme d'action indirect, en activant l'anticoagulant naturel, l'antithrombine, qui est responsable de la dégradation des facteurs II et X activés (IIa et Xa).

La dénomination des AOD fait référence à leur mécanisme d'action : les *-gatrans* (dabigatran, ximélagatran retiré en raison de son hépatotoxicité) inhibent directement la thrombine (IIa) ; les *-xabans* (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) inhibent directement le facteur Xa. L'edoxaban n'est pas encore commercialisé.

Comment faire parmi ces 3 médicaments, surtout dans la fibrillation atriale qui nécessite un traitement au long cours ? Des collègues pharmacologues ont fait le point très récemment et voici résumées leurs conclusions :

- Les AOD ne constituent pas une alternative pour les patients non-observants au traitement par AVK, en raison même de l'absence de possibilité de surveiller leur efficacité biologique. Une non-observance au long cours aux AOD a de fortes chances de se manifester d'emblée sous la forme d'une complication thromboembolique, alors qu'avec les AVK le suivi mensuel de l'INR permet de dépister plus rapidement une non-observance !!
- Les patients porteurs de prothèses valvulaires ne doivent pas bénéficier d'un traitement par AOD et le dabigatran est formellement contre-indiqué (voir résumé de la littérature et alerte de l'ANSM ci-après). Seuls les AVK sont à prescrire.
- Chez les patients traités au long cours par antiagrégants plaquettaires, la survenue d'une fibrillation atriale nécessitant la prise d'un anticoagulant au long cours constitue un vrai problème. Le choix d'un AOD est pour l'instant difficile en l'absence de données, la molécule qui semble la plus prometteuse étant le rivaroxaban.
- Les patients ayant saigné ou à risque de saignement digestif, devront bénéficier plutôt d'un traitement par apixaban qui a été associé à un risque de saignement digestif plus faible qu'avec la warfarine. Le dabigatran et le rivaroxaban sont à proscrire, car ils ont été associés à un risque de saignement digestif significativement plus important (en particulier avec le dabigatran) qu'avec la warfarine.

EXEMPLE DE MÉSUSAGE ELIQUIS 2015

Ordonnance initiale d'un service de cardiologie reconduite par le médecin traitant et dispensée en ville: FANV À LA PHASE AIGUË D'UN IDM traité par ATL + stent actif.

C'est futuriste, c'est branché, soyons en avance sur l'état de la science !



MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations sur RDV
le 17/11/2015

Monsieur _____

DUOPLAVIN 75MG/75MG CPR 30
1 comprimé le midi pendant 2 mois.

ELIQUIS 2,5MG CPR 60
1 comprimé matin et soir pendant 2 mois.

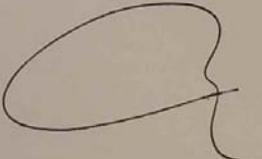
RAMIPRIL 2,5MG MYLAN CPR SEC 30
1 comprimé le matin pendant 2 mois.

BISOPROLOL 7,5MG SANDOZ CPR SEC 30
1 comprimé le soir pendant 2 mois.

PANTOPRAZOLE 20MG MYLAN CPR 28
1 comprimé le soir pendant 2 mois.

ATORVASTATINE 80MG MYLAN CPR 90
1 comprimé le soir pendant 2 mois.

DICLOFENAC 1% MYL GEL FL PR 100ML
1 application de 2, 5 g 3 fois par jour, 1 Flacon pressurisé.



- (1) La dose adaptée si on prend compte uniquement la notion de FANV que l'on envisagerait d'anticoaguler c'est ELIQUIS 5mg x 2 par jour et non ELIQUIS 2,5mg x 2 par jour (créat 93 CG 88 ml/min, 88 kg, 65 ans)
- (2) **L'essai clinique APPRAISE 2** associant apixaban 5mg x 2 par jour (vs placebo) à clopidogrel + ac. acétylsalicylique ou ac. acétylsalicylique seul **a été interrompu pour absence de bénéfice anti ischémique et augmentation du risque hémorragique.**
- (3) **Dans l'essai ARISTOTLE, les patients sous biAAP étaient exclus.**
- (4) En l'état actuel de la science, s'abstenir de l'association des AOD aux AAP est raisonnable.

Facile à prescrire, facile à banaliser !
J'aime la prescription décomplexée !

EXEMPLE DE MÉSUSAGE ELIQUIS 2015

Tout petit comprimé sans signe distinctif banalisé dans le semainier.



OBSERVANCE ET ESSAI CLINIQUE



L'évaluation de l'observance du traitement de l'essai clinique se fait *a posteriori* sur:

- l'interrogatoire du patient
- l'examen des plaquettes blister de l'essai

Il n'y a pas d'infirmière pour enregistrer l'administration en temps réel du médicament.

Ici essai de phase 2 GEMINI ACS1 en association au clopidogrel ou ticagrelor:

- ac. Acétylsalicylique 100 mg et placebo de rivaroxaban 2,5 mg

OU

- placebo d'ac. Acétylsalicylique 100 mg et rivaroxaban 2,5 mg

COMMENT AMÉLIORER LE BON USAGE DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN ÉTABLISSEMENT DE SOINS ?

- **Score CHA2DS2VASC et HASBLED systématique** en cas de FA NON VALVULAIRE à indiquer dans le courrier de sortie.
- En cas de nécessité d'un traitement anticoagulant oral **dans la FANV: les AVK restent la référence, les AOD une alternative (ANSM, HAS: BUM NACO 2015).**
- En cas d'AVK: **préférer la WARFARINE.**
- En cas de **prothèse valvulaire** nécessitant un traitement anticoagulant oral: **AVK UNIQUEMENT** car **dabigatran contre-indiqué, apixaban déconseillé, rivaroxaban déconseillé, edoxaban déconseillé.** Essai de phase 2 dabigatran RE ALGIN: **négatif**. Essai de phase 2 rivaroxaban CATHAR: **en cours** pour RVAO mécanique sans FA préop en l'absence de RVM. Aucun essai en cours pour apixaban, edoxaban.
- En cas de **valvulopathie**: préférer les **AVK.**
- En cas d'association nécessaire aux **antiagrégants plaquettaires**: **utiliser les AVK.**
- **Pour tout traitement anticoagulant oral: éducation thérapeutique et évaluer l'observance.** Si elle risque d'être mauvaise, les AOD ne sont pas une bonne option: l'oubli de prise expose plus vite au risque ischémique ce qui n'est pas le cas avec les AVK dont on peut surveiller l'effet par l'INR.
- **En cas d'insuffisance rénale**: si utilisation des AOD, faire le bon choix, ajuster la posologie sans se tromper et surveiller la fonction rénale. Si utilisation des AVK, ajuster à la fourchette basse de la cible INR.
- Probablement est-il préférable, pour un traitement chronique en primo prescription, d'envisager **une revue systématique des ordonnances incluant cardiologue référent et pharmacien**, afin de valider (ou pas) de façon collégiale pour limiter le mésusage.

COMMENT AMÉLIORER LE BON USAGE DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN ÉTABLISSEMENT DE SOINS ?



Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

Les AVK : la référence en 1^{re} intention – Les non AVK : l'alternative en 2^e intention

- Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique justifiant de remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.
- Dans la plupart des cas, **les AVK restent les anticoagulants oraux de référence**. Les anticoagulants oraux non AVK sont **une alternative**. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.
Le choix de l'anticoagulant doit être fait **au cas par cas**, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :**
 - chez les patients **sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;**
 - ou chez les patients pour lesquels **les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.**

⚠ Attention – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais à des posologies différentes.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

COMMENT AMÉLIORER LE BON USAGE DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN ÉTABLISSEMENT DE SOINS ?

OMÉDIT
Centre

Plan du site  Avertissements

• E-learning • Manifestations

→ Bon usage des dispositifs médicaux
→ Bon usage des médicaments
→ "Never events"

"Never events"

"Never events"

→ "Never events"

- [Prévenir les erreurs liées aux médicaments antivitamines K](#) (OMÉDIT Centre) (Décembre 2014 - Mise à jour Avril 2015)
- [Prévenir les erreurs liées aux médicaments Anticoagulants Oraux Directs](#) (OMÉDIT Centre) (Avril 2015)



GUIDE PARCOURS DE SOINS

Fibrillation atriale