

Les AVK et nouveaux anticoagulants oraux - Gestion des risques -

- Dr Orso-François LAVEZZI (*Cardiologue – Centre de réadaptation de Bois-Gibert – Ballan Miré*)





CENTRE BOIS-GIBERT



Centre Prévention Réadaptation Soins de Suite Cardiologie du Sport

D'où je parle...

Établissement SSR :

- patients avec une affection cardio-vasculaire
- entraînement physique
- reprise d'autonomie
- éducation thérapeutique
- équipe pluri-disciplinaire

Mutualité Française Indre-Touraine



Je n'ai pas de lien d'intérêt avec les entreprises produisant des produits de santé (article L4113-13 du CSP)

Balance bénéfices/risques des anticoagulants oraux

Du côté des BÉNÉFICES... Score de risque accident TE/AVC

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF	
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥ 75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Balance bénéfices/risques des anticoagulants oraux

Du côté des RISQUES... Score de risque hémorragique

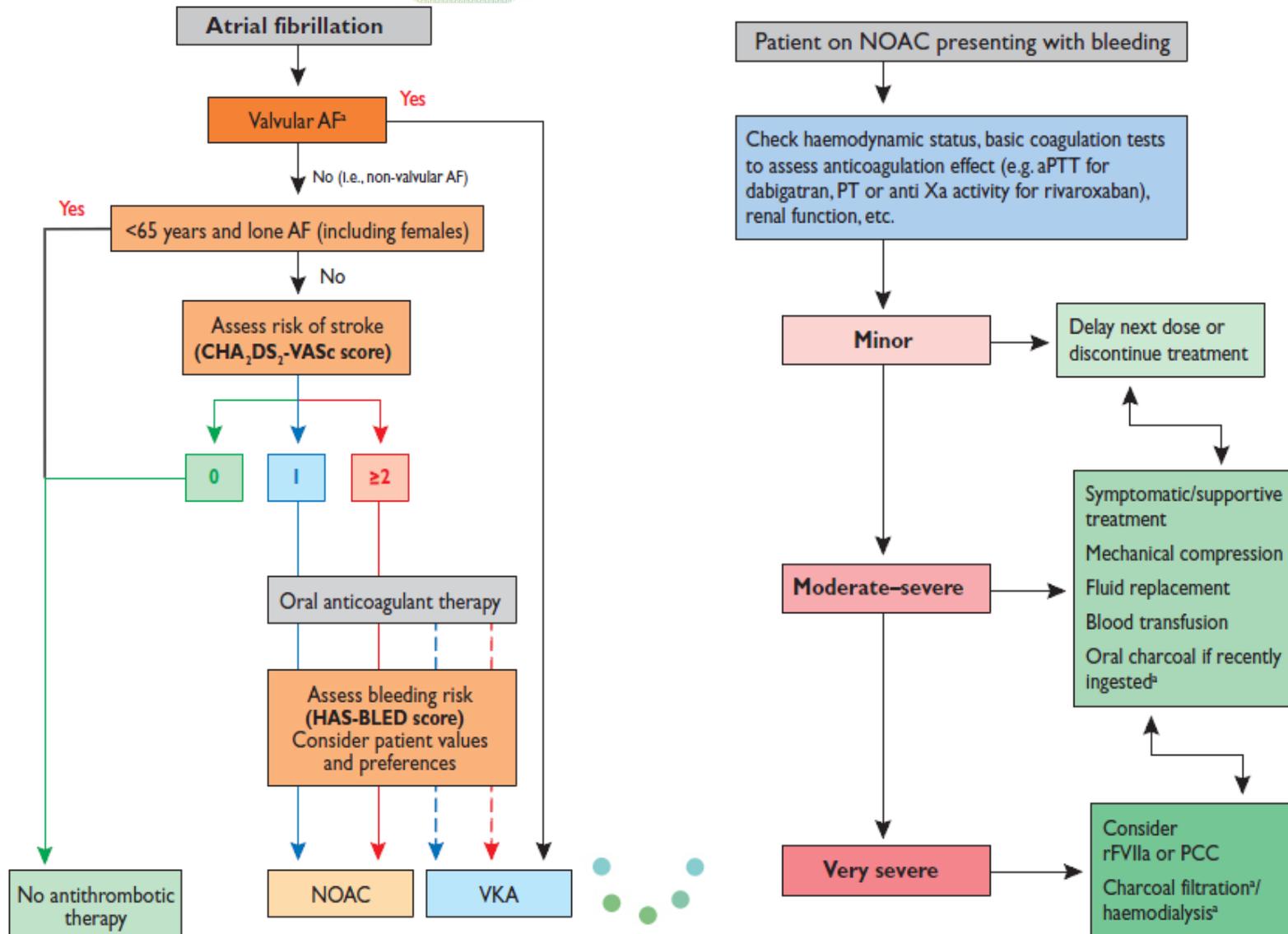
Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

- Plusieurs caractéristiques communes aux bénéfices et aux risques : HTA, ATCD d'AVC, âge et aussi la fonction rénale par l'âge
- Score HAS BLED ≥ 3 nécessite d'être particulièrement attentif aux risques...



Recommandations de l'ESC : plutôt les NOAC !

Gestion des risques : plutôt acrobatique !



Position de l'ESC discutabile sur la gestion des risques ! (1)

« ...

- The HAS-BLED score allows clinicians to make an informed assessment of bleeding risk and, importantly, makes them think of the correctable risk factors for bleeding. In patients with a HAS-BLED score ≥ 3 , caution and regular review are recommended, as well as efforts to correct the potentially reversible risk factors for bleeding. A high HAS-BLED score per se should not be used to exclude patients from OAC therapy.
- The NOACs offer better efficacy, safety, and convenience compared with OAC with VKAs. Thus, where an OAC is recommended, one of the NOACs—either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)—should be considered instead of adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with AF.

...» *Page 2731 « Key points »*

(“2012 Focused update of th ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation”: European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747)

Dès lors que le risque hémorragique est élevé, il est assez discutabile de vouloir privilégier les NOAC pour lesquels il n’y a pas d’antidote et aucun moyen de suivre et d’ajuster le risque !

Le risque hémorragique est globalement le même dans les essais cliniques !



Position de l'ESC discutable sur la gestion des risques ! (2)

«...

Compliance and adherence to treatment is crucial, especially since these drugs have a relatively **short half-life**, such that patients would be left without any anticoagulation protection if more than one dose were missed. **All of these drugs have a degree of renal excretion**, especially dabigatran. Thus, assessment of renal function (by CrCl) is mandatory for all NOACs, but especially for patients taking dabigatran. Indeed, **renal function** should be assessed **annually** in patients **with normal** (CrCl ≥ 80 mL/min) **or mild** (CrCl 50–79 mL/min) renal impairment, and **perhaps 2–3 times per year** in patients **with moderate** (i.e. creatinine clearance 30–49 mL/min) renal impairment.

... » *Pages 2726-2728 : 4.4 Practical consideration*

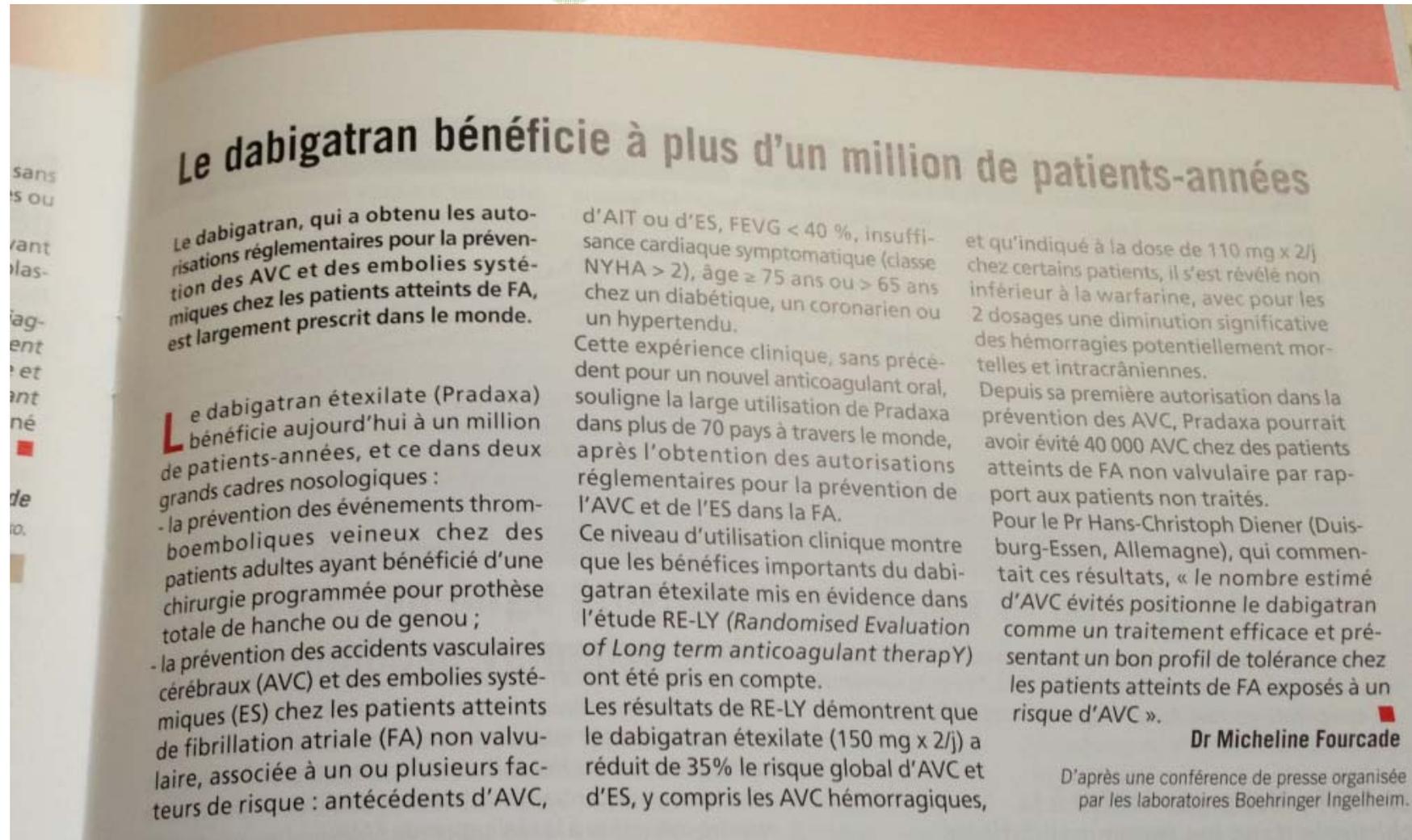
(“2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation”: European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747)

La courte demi-vie ne sera pas sans problème dans la vraie vie et protégera moins que les AVK en cas de mauvaise observance d'autant qu'il n'y aura pas une sensibilisation aussi forte que pour les AVK.

Alors que la fonction rénale est un point crucial de suivi du risque, sa surveillance est envisagée de façon assez peu précise dans la zone particulièrement à risque. Pourquoi pas une fois par mois ?

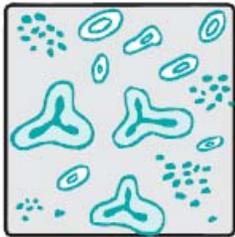


Presse informative française : « au fond que des bénéfiques ! »



Un point de vue moins idyllique !

PAGE 836 • LA REVUE PRESCRIRE NOVEMBRE 2012/TOME 32 N° 349



Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles

Résumé

● Le *dabigatran* est un anticoagulant oral inhibiteur de la thrombine, sans effet antivitamine K. Mi-2012, aucun test biologique du marché ne permet de surveiller son effet anticoagulant. On ne connaît pas d'antidote.

● Mi-novembre 2011, 256 décès par hémorragie imputées au *dabigatran*, ont été enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance européenne. En Australie, au Canada, au Japon, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis d'Amérique, près de 800 hémorragies graves ont été notifiées.

En France, en 2009, l'étude dite Eneis 2 a montré une nouvelle fois que les anticoagulants sont la première cause d'effets indésirables graves à l'origine d'hospitalisations (1).

Le *dabigatran* est un anticoagulant inhibiteur de la thrombine commercialisé à la fin des années 2000 (2). Ses conditions d'utilisation semblent, à première vue, plus simples que celles des autres anticoagulants : prise par voie orale, absence de test de surveillance de l'hémostase. Cette apparente simplicité tend à diminuer la vigilance face au risque hémorragique. L'absence d'antidote du *dabigatran* complique la prise en charge des hémorragies (2).

Bilans d'agences : des centaines de morts d'hémorragie

Début novembre 2011, 256 notifications de mort par hémorragie imputée au *dabigatran* dans le monde ont été enregistrées dans la base de données européenne de pharmacovigilance, dont 21 survenues en Europe (5).

Au 30 juin 2011, une analyse a porté sur près de 800 notifications d'hémorragies graves sous *dabigatran*, dont 80 mortelles, survenues en Australie, au Canada, au Japon et aux États-Unis d'Amérique. Il s'agissait surtout d'hémorragies digestives (60 %) ou cérébrales (7 %) (6).

Précautions et surveillance sous dabigatran suivant l'article « Prescrire »

- **Insuffisance rénale même légère** (clairance 50-80 ml/min)
- **Hémorragies digestives plus fréquentes pour les patients âgés** (> 75 ans sous dabigatran 300 mg/jour par rapport à la warfarine : RR : 1,8 IC 95 : 1,3-2,4)
- **Patients de moins de 60 kg**
- **Même pour des doses « faibles »** de 220 mg/jour et même en l'absence d'insuffisance rénale
- **Changement d'anticoagulants** : hémorragies ; pas de relai avant INR < 2. Résultats d'INR aberrants avec appareils d'auto-mesure en cas de relai dabigatran/AVK
- **Risque d'hémorragies par ouverture des gélules** (ne pas ouvrir, ne pas mâcher) : augmentation de la biodisponibilité de 75%
- **Interactions médicamenteuses** :
 - ➔ **Addition des risques d'hémorragie** avec d'autres médicaments (autres anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, AINS, IRS...)
 - ➔ Tous les **médicaments diminuant la fonction rénale** diminuent l'élimination du dabigatran
 - ➔ **Inhibiteurs de la glycoprotéine P** : inhibiteurs calciques, amiodarone, dronédarone, ciclosporine...

SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE ET DES IAM

Inconvénients des NOAC

- **Apparente facilité d'utilisation : prise orale, pas besoin de monitoring biologique** → banalisation, relâchement de la vigilance de tous les acteurs, défaut d'éducation qui risque d'être « zappée »
- **Demi-vie courte** : augmentation potentielle du risque d'AVC, d'embolie systémique en cas de **mauvaise observance**
- **Absence de test précis en routine** permettant de vérifier le degré d'hypocoagulabilité :
 - Absence d'ajustement du bénéfice/risque par une adaptation posologique
 - Comment faire la part des choses entre une mauvaise observance et un échec thérapeutique en cas d'AVC ou d'embolie systémique ?
 - Que faire en cas d'urgence chirurgicale ou de saignement majeur ?
- **Absence d'antidote** dans les situations urgentes
- **Trop d'anticoagulants avec différents dosages mis à disposition en même temps pour de mêmes indications sur des risques déjà couverts**
- **Coût élevé par rapport à un traitement AVK**

Schémas posologiques : pas si simple !

La posologie est à adapter au cas par cas

⚠ Attention aux risques d'erreur médicamenteuse :

- Les indications diffèrent selon l'anticoagulant et son dosage
- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication

Indication	Dosage	Dabigatran			Rivaroxaban		
		75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque		/	2 prises/j	2 prises/j	/	1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2 cp en 1 prise/j	/	2 cp en 1 prise/j	/	1 prise/j	/	/
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë		/	/	/	/	2 prises/j puis 1 prise/j	1 prise/j

Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans l'indication fibrillation auriculaire

Dabigatran	Rivaroxaban
Posologie habituelle : → 150 mg <u>deux fois par jour</u>	Posologie habituelle : → 20 mg en <u>une seule prise par jour</u>
Situations à risque : ▶ - âge 78-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr* : 30-50 mL/min) - gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien → 150 mg <u>deux fois par jour</u> ou 110 mg <u>deux fois par jour</u> en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques ▶ - âge > 80 ans - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil → 110 mg <u>deux fois par jour</u>	Situations à risque : ▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr* : 15-49 mL/min) → 15 mg en <u>une seule prise par jour</u>

*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

Intérêt persistant des AVK !

- **Pas de prescription d'AVK sans éducation thérapeutique** : implication forte du patient et de son entourage nécessaire (famille, pharmacien, biologiste, infirmière, médecin). On ne prend pas le chemin de la banalisation
- **Cible INR ajustée au patient**
- **INR** : outil d'ajustement du bénéfice/risque par une adaptation posologique prenant en compte la sensibilité individuelle et une partie des IAM. Outil transversal de renforcement de la vigilance y compris sur l'observance en impliquant le patient
- **Auto-mesure possible de l'INR** qui augmente fortement l'autonomie du patient
- **En cas d'hémorragie grave ou nécessité de réversion : antidote**
- **Moins de risque en cas d'oubli, la demi-vie étant longue**
- Il y a sûrement des **gains à faire en améliorant la gestion des risques** avec les AVK et particulièrement en augmentant le « Time In Therapeutic INR Range ».





Gérer les risques ! (1)

- **Patient : éducation thérapeutique du patient**
 - 1 - Connaître les **raisons du traitement AVK**
 - 2 - **Risques** du traitement et **surveillance** (cible INR, ajustement...)
 - 3 - **Règles pour limiter les risques**
 - 4 - **Mise à jour du carnet AVK**: date, INR sous quelle dose d'AVK
- **Médecin :**
 - ➔ **Balance bénéfique/risque** incluant les contre-indications, les IAM
 - ➔ **Organiser une éducation thérapeutique**
 - ➔ **Qualité rédactionnelle de l'ordonnance** avec points de sécurité
 - ➔ **Conciliation médicamenteuse**
- **Pharmacien :**
 - ➔ **Analyse pharmaceutique, conciliation médicamenteuse**
 - ➔ **Ouverture d'un dossier pharmaceutique, gestion auto-médication**
 - ➔ **Évaluation du patient**

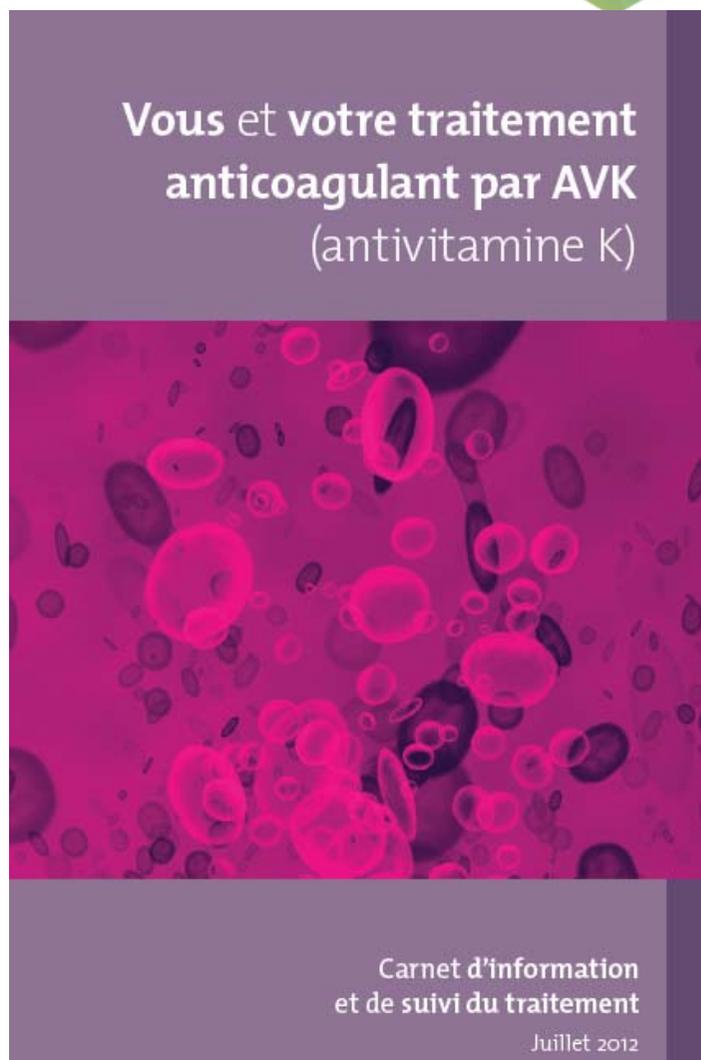


Gérer les risques ! (2)

- **Biologiste : contrôle de l'INR, aide à l'ajustement de dose**
- **Pharmacovigilance : patient, pharmacien, médecin, infirmière**
- **Régulateur ANSM :**
 - Mise en garde sur les NOAC : pas de banalisation ! Pas de relai injustifié !
 - Dossier antivitamines K avec implication du patient, quizz, améliorer la gestion des risques
 - Never event pour améliorer la gestion des risques



Carnet AVK



Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Informations utiles sur l'ordonnance

- sexe
- âge
- poids
- clairance créatinine
- cible INR

line

Monsieur M

Jac

Né le 01/07/19 Age : ans

Poids 61 kg

Clairance créatininémie : 59 ml/min

Cible INR entre 2 et 3

EZZA



t de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

- FLUINDIONE 20MG CPS (Previscan 20 mg) - 15 mg soit 3/4 comprimé le soir
- BISOPROLOL 5 MG CPS - 1 comprimé le matin
- Pas de régime particulier

QSP 1 mois

INR à 1.93 le 02/11/2012 sous 10 mg de FLUINDIONE pour une cible entre 2-3. Augmentation de la dose FLUINDIONE à 15 mg par jour et prochaine INR prévu le 05/11/2012.

DCI, dose et
fraction de cp

Dernier INR et sa date, sous quelle dose et pour
quelle cible. Modification de dose et prochain INR.

22/11/2012



CONCILIATION de SORTIE : place des traitements antérieurs précisés sur l'ordonnance de sortie

QSP 1 mois

Conciliation de sortie :

Stop IBUPROFENE (Spifen 400 mg et autres spécialités à base d'IBUPROFENE ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens compte tenu de la prise d'anticoagulants AVK)

Stop NEBIVOLOL 5MG remplacé par BISOPROLOL 5MG

Stop LEVOCETIRIZINE 5MG : non indiqué

Stop PANTOPRAZOLE 20MG : non indiqué.

Faire un bilan précis des traitements antérieurs et préciser leur place par rapport au traitement actuel afin d'éviter les « soupes de sorcière » au retour à domicile.