

Utilisation sécuritaire des anticoagulants oraux : attention à l'adhésion médicamenteuse des patients

Benoît Allenet¹⁻³, Pharm.D., Ph.D.

¹Université Grenoble-Alpes; Équipe ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525);

²Unité fonctionnelle de pharmacie clinique, Pôle pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France;

³Unité transversale d'éducation thérapeutique du patient de l'Arc Alpin

Reçu le 9 juillet 2018; Accepté après révision le 18 juillet 2018

Les antivitamines K (AVK) ont longtemps été la seule classe pharmacologique d'anticoagulants oraux (ACO) disponibles pour le traitement des arythmies cardiaques et des pathologies thromboemboliques. Ces médicaments restent parmi les médicaments les plus iatrogènes, surtout pour les sujets d'âge égal ou supérieur à 65 ans¹. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ayant un effet inhibiteur de la thrombine (anti-IIa) ou du facteur Xa (anti Xa) sont arrivés sur le marché il y a environ dix ans pour le dabigatran et le rivaroxaban, quelques années plus tard pour l'apixaban et récemment, au Canada, pour l'edoxaban. L'augmentation des prescriptions a été progressive, selon les différentes indications : au Canada, par exemple, de 1 % à 33 % de toutes les prescriptions des anticoagulants oraux, sur la période 2008-2014².

On dispose de plusieurs méta-analyses comparant les performances respectives des nouveaux anticoagulants oraux à celles de la warfarine. Les AOD montrent globalement une efficacité équivalente à celle de la warfarine sur la réduction du risque d'AVC, d'embolie systémique, de décès toutes causes confondues et la réduction d'hémorragies intracrâniennes^{3,4}. Cependant on note un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux en fonction de l'AOD^{5,6}. D'autres études sont en cours pour permettre d'affiner la place des AOD. Dans ce numéro, l'article d'Auger-Edwards et coll. questionne la place du rivaroxaban comparativement à l'aspirine dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse⁷. L'étude EINSTEIN CHOICE montre que le rivaroxaban est plus efficace que l'aspirine, avec un risque hémorragique similaire, pour le traitement prolongé de la TEV⁸.

Tous les médicaments anticoagulants, AVK ou AOD, exposent à des effets indésirables, principalement hémorragiques. En pratique « générale », les anticoagulants font partie des quelques classes emblématiques qui « n'appartiennent » à aucune spécialité médicale, puisqu'on les retrouve prescrits sur des types d'ordonnances divers (au même titre que les médicaments contre la douleur ou les anti-infectieux). De fait, le pharmacien doit faire preuve d'une vigilance accrue, notamment dans l'exercice de conciliation médicamenteuse,

afin de sécuriser la prescription et d'accompagner le patient dans son contexte.

Concernant la sécurisation de la prescription des AVK, le pharmacien doit se concentrer principalement sur les périodes d'amorce et de transition, à la recherche d'interactions médicamenteuses (notamment en situation de polyprescription) et alimentaires et monitorer le RNI (ratio normalisé international) lors de périodes de relais héparine-AVK, dans des situations de risque hémorragique. Concernant les AOD, le pharmacien doit intégrer les différentes modalités de prescription selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : demi-vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.). Pour les personnes âgées, il faut également prendre en considération les interactions médicamenteuses, la fonction rénale et l'ajustement de la posologie. Pour les patients âgés et fragiles, il faut peser les risques par rapport aux avantages surtout quand les patients présentent une masse musculaire faible et des niveaux de créatinine sérique sous la normale. La clairance de la créatinine est souvent surestimée, ce qui augmente le risque de saignement. À ce titre, l'étude de Gilbert et coll. présentée dans ce numéro est illustratif : la gestion périopératoire des AOD semble adéquate dans le contexte de l'étude, malgré une tendance à une cessation préopératoire précoce pour les patients souffrant de dysfonction rénale, mais cette gestion reste un point critique⁹.

Concernant l'accompagnement du patient, c'est la diffusion du bon usage des anticoagulants oraux et surtout l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse qui sont au centre et déterminent le choix de prescription des AVK ou des AOD. En effet, l'action des AOD reste très sensible à l'oubli d'une prise, en raison d'une demi-vie brève (environ 10 h)¹⁰. Contrairement aux AVK, les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante¹⁰. La littérature scientifique récente reste contrastée, sans doute en raison de la difficulté méthodologique de telles études et de la disparité des contextes de recrutement des patients. Par exemple, van den Heuvel et coll. mettent en évidence une bonne adhésion des patients sous AOD, principalement

à la phase d'implémentation du traitement^{11,12}. Rodriguez-Bernal et coll. mettent quant à eux en évidence, dans une étude en vie réelle, un taux de non-adhésion primaire aux ACO de 5 %, avec une différence significative entre AVK et AOD (4,3 % par rapport à 10,8 %, $p < 0,001$)¹³. De fait, un suivi éducatif adapté doit permettre de maîtriser ce risque, ce qui est montré côté AVK^{14,15}.

Des études doivent encore conforter l'aspect du suivi des patients sous AOD, afin d'accompagner au mieux le respect des traitements, dans un contexte où la prise en charge des accidents hémorragiques reste plus délicate¹⁶.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Michel P, Minodier C, Lahelze M, Moty-Monne-reau C, Domecq S, Chaleix M et coll. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Dossiers Solidarité et Santé 2010;17:1-18.
2. Weitz J, Semchuk W, Turpie A, Fischer WD, Kong C, Ciaccia A et coll. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther* 2015;37:2506–2514.e4.
3. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453–60.
4. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36:61–7.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et coll. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
6. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105–12.
7. Auger-Edwards E, Harraka RJ, Laprise-Lachance P, Roy H. Rivaroxaban ou aspirine dans le traitement prolongé de la thromboembolie veineuse : étude EINSTEIN CHOICE. *Pharmactuel* 2018;51:155-160.
8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017;376:1211-22.
9. Gilbert M, Turgeon M, Deland E, Beauchêne MF. Évaluation de l'utilisation judicieuse et sécuritaire des médicaments anticoagulants au CIUSSS de l'Estrie-CHUS : étude sur l'usage périopératoire des anticoagulants oraux directs. *Pharmactuel* 2018;51:161-169.
10. Haute autorité de santé. Les anticoagulants oraux. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux (site visité le 16 juillet 2018).
11. van den Heuvel, Hövels A M, Büller H R, Mantel-Teeuwisse A K, de Boer A, Maitland-van der Zee A H. NOACs replace VKA as preferred oral anticoagulant among new patients: a drug utilization study in 560 pharmacies in The Netherlands. *Thromb J* 2018;16:7.
12. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968–75.
13. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, Garcia-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary non-adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: real-world data from a population-based cohort. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:440-8.
14. Léger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. *J Mal Vasc* 2004;29:145–51.
15. Pernod G, Labarere J, Yver J, Stager B, Allenet B, Berremili T et coll. Educ'AVK: Reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient Education: A prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008;23:1441-6.
16. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P et coll. French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:73-6.