

# Utilisation optimale des anticoagulants et antiplaquettaires dans les maladies thrombo-emboliques

FARM 22 (Pharmacothérapie)

Anne Spinewine

2004

# Objectifs

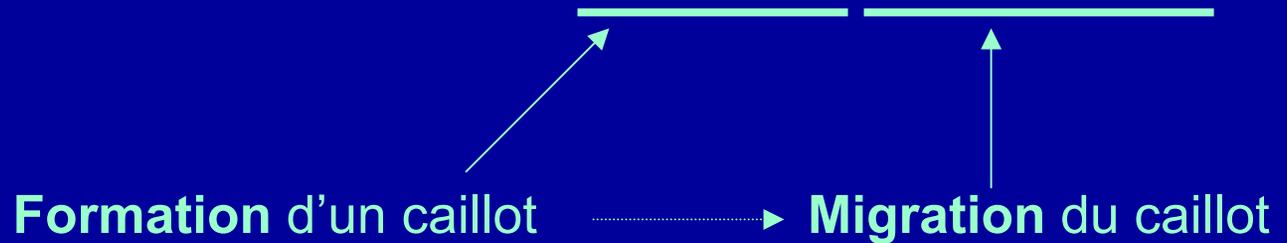
## **A la fin du cours l'étudiant sera capable:**

- 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 et du dipyridamole par rapport à l'aspirine
- 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'interaction médicamenteuse lors de la prise d'AVK avec un autre médicament, et de prendre les mesures nécessaires

# 1. Introduction: maladies thromboemboliques

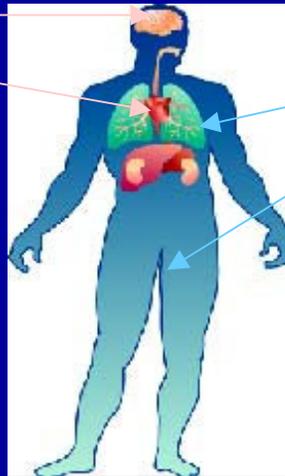


- *A prédominance artérielle*
  - Angor instable, infarctus du myocarde
  - AVC, AIT
- *A prédominance veineuse*
  - Thrombose veineuse (postop, immobilisation prolongée,...)
  - Embolie pulmonaire

# 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

- A usage parentéral: héparine (non) fractionnée (Clexane<sup>®</sup>, Fraxiparine<sup>®</sup>,...)
- A usage oral: antivitaminiques K: acénocoumarol (Sintom<sup>®</sup>)

- Antiplaquettaires

- Aspirine (Aspirine<sup>®</sup>)
- Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>)
- Dipyridamole (Persantine<sup>®</sup>)
- Ticlopidine (Ticlid<sup>®</sup>)
- inhibiteurs de GpIIb/IIIa (abciximab - Reopro<sup>®</sup>)

- Liste des principales indications voir cours de pharmacologie

## 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: héparine lors d'une intervention chirurgicale à risque; AVK chez un patient en fibrillation auriculaire
- **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	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				
- m. art. périph				P1/P2	P2		P	
- AVC / AIT				T/P2	P2	P2*	(P)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

*NB: tableau non exhaustif*

# Pharmacothérapie: indications

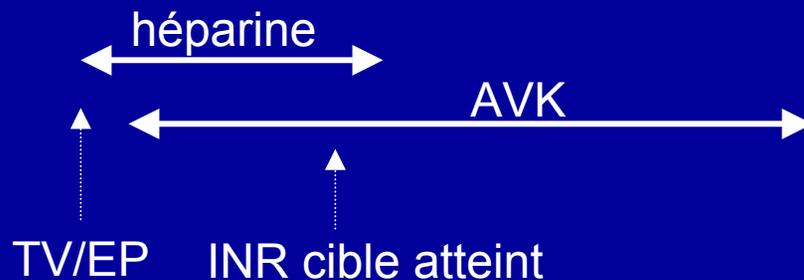
	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlop	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2		P2	
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*	P	
- Surfaces artif			P1	P		P	P	
- FA			P	P				
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT				T/P2	P2	P2*	(P)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

### 3. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Prévention primaire (P1): héparines**
  - En **chirurgie** où risque élevé de TE (orthopédique p ex), et/ou chez des **patients à risque**
  - Tx de courte durée, poursuivi pendant la période à risque (quelques jours - jusqu'à mobilisation)
  - Héparines fractionnées: plus grande facilité d'utilisation
  - Conseils au patient: injection sous-cutanée, aiguille perpendiculaire dans l'épaisseur d'un pli cutané
  - Pas de substitution thérapeutique!
- **Autres mesures prophylactiques**
  - Mobilisation rapide, élévation des jambes, bas de contention,...
- Remarque: risques lors des voyages en avion

### 3. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Prévention secondaire (P2): héparines et AVK**
  - Chez des patients victimes de thrombose veineuse/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: 2.5-3.5



### 3. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- **Alternative aux héparines**
  - **TIH** = thrombopénie induite par l'héparine
  - Complication rare mais grave
  - TIH type II: survient généralement entre les jours 5-21 du Tx
  - Numération plaquettaire nécessaire
  - Arrêter d'urgence le Tx si chute des plaquettes
  - Tx alternatif: danaparoïde - hirudine
- **Mesures non pharmacologiques**
  - Bas de contention

# Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlo	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/P2	P2	P2*	(P)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

# 4. Aspirine

L'aspirine est un médicament "miracle" qui tend à être sous-utilisé!

## 4.1. 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

## 4. Aspirine

### Prévention primaire (P1)

- Reste controversé
- OUI si: patient > 50 ans avec facteur(s) de risque cardiovasculaire
- NON si pas de facteur de risque cardiovasculaire

→ *Quels sont ces facteurs de risque?*

# 4. Aspirine

## 4.2. Aspirine et accident vasculaire cérébral

### 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
- Nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir 1 accident: 77

## 4.3. Aspirine et artériopathie périphérique

Aspirine indiquée chez tous ces patients

# Pharmacothérapie: indications

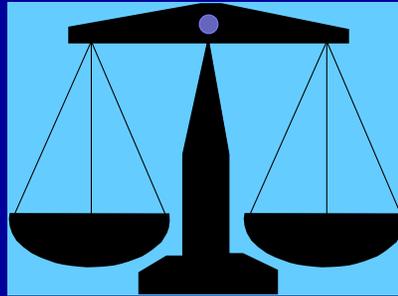
	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyrr	Ticlopr	Abcix
- Infarctus	T	T		T/P1/P2	P2		P2	
- Angor instable	T	T		T/P1/P2	P2			
- Pontage				P1		P*	P	
- Surfaces artif			P1	P		P	P	
- FA			P	P	P2			
- m. art. périph				P1/P2	P2			
- AVC / AIT				T/P2		P2*	(P)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

## 5. Et les autres antiplaquettaires?

Aspirine

*versus*

autres anti-plaquettaires?



Efficacité?

Toxicité?

Coût?

### Remarque:

- Aspirine contre-indiquée chez 8-10% des patients susceptibles d'être traités par antiplaquettaires
- "Résistance à l'aspirine chez un nombre non négligeable de patients

## 5. Et les autres antiplaquettaires?

### 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, au vu de la toxicité et de la mise sur le marché du clopidogrel

## 5. Et les autres antiplaquettaires?

### Clopidogrel (Plavix®)

- Efficacité relative
  - clopidogrel > aspirine en P2 maladies vasculaires (étude CAPRIE)
  - clopidogrel + aspirine > aspirine dans Tx syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST (étude CURE)
  - nombreuses études en cours
- Toxicité relative
  - clopidogrel // aspirine
  - ticlopidine > clopidogrel
- Coût relatif
  - clopidogrel >> aspirine



Indications actuelles limitées aux patients intolérants à l'AAS ou ayant présenté une récurrence d'accident vasculaire malgré un Tx par AAS bien conduit

## 5. Et les autres antiplaquettaires?

- **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)

- Souvent utilisé pour d'autres indications en médecine générale --> pas d'attestation (remboursement)

- **Aspirine + dipyridamole (Aggrenox®)**

- Indiqué dans la prévention 2° des AVC d'origine ischémique (étude ESPS-2)

# Pharmacothérapie: indications

	Anticoagulants			Antiplaquettaires				
	HNF	HBPM	AVK	Aspi	Clopid	Dipyr	Ticlopi	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/P2		P2*	(P)	
<hr/>								
- Thrombose vein	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					
- Embolie pulm	T/P1/P2	T/P1/P2	P2					

## 6. Fibrillation auriculaire

- **Pathologie**

- Arrhythmie 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 (voir schéma)

## 6. Fibrillation auriculaire

- **Objectifs de traitement**

- Contrôle des symptômes, contrôle du rythme ventriculaire, et 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** (↓ du risque de 60% versus 20% avec aspirine); bénéfices > risques
- Seul cas où l'aspirine (300mg) doit être préférée à un AVK:
  - contre-indication
  - patients < 65 ans sans autre facteur de risque pour un AVC
- INR cible: 2-3
- En pratique: sous-utilisation non justifiée des AVK (peur des EII)

# 7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Pendant combien de temps faut-il traiter?**
  - Prévention 2° accidents thromboemboliques:
    - 3-6 mois minimum, parfois à vie
    - En général 3 mois (parfois 6) après un 1er épisode TE
    - Plus long si: TVP idiopathique, proximale - facteurs de risque persistants - plusieurs épisodes de thrombose veineuse dans le passé
  - FA (prévention primaire):  
Traitement poursuivi tant que le patient est en fibrillation (long terme)

## 7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Conseils au patient**

- Prendre tous les jours le médicament à la même heure
- 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

# 7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

## Interactions : quelle doit être l'attitude du pharmacien?

- Patient sous AVK: demander si prise d'OTC
- 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 avec des médicaments de comptoir**
  - 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, Ginseng, thé vert, millepertuis
    - Etre très prudent lors de la délivrance de ces produits !!!
  - Analgésiques:
  - Autres: Millepertuis (↓), (alcool)

# 7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Signes cliniques d'anticoagulation excessive**
  - saignements de nez
  - saignements des gencives
  - hématomes
  - hématurie
  - règles particulièrement abondantes



Informez le patient

## 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)
- Quand mesurer l'INR?
  - au début du Tx pour assurer une anticoagulation adéquate
  - 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

- **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

## 7. Utilisation optimale des anticoagulants oraux

- **Mesures à prendre en cas de sur-anticoagulation**

- 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

# Le rôle du pharmacien dans l'anticoagulation

En Amérique du Nord et en Angleterre / récemment à St Luc:  
cliniques d'anticoagulation

- Consultations avec les patients sous AVK:  
Evaluation de l'efficacité du traitement, résolution d'éventuels problèmes, adaptation des doses si nécessaire, éducation des patients
- Effets bénéfiques largement démontrés:  
p ex augmentation de l'efficacité du Tx (INR correct), diminution des effets secondaires et interactions, diminution des coûts, meilleure compliance

## 8. Nouvelles molécules (à venir)

- Fondaparinux (Arixtra®)
  - Pentasaccharide *synthétique*, inhibiteur du facteur Xa
  - Injection sous-cutanée quotidienne
  - Plus cher que les héparines fractionnées; efficacité comparable voire supérieure
  - Indiqué aux USA dans la prophylaxie de la TVP chez les patients devant subir une chirurgie de la hanche ou du genou (études PENTHIFRA, PENTATHLON, EPHEBUS, PENTAMAKS...)
  - Etudes cliniques en cours dans d'autres indications (PEGASUS, APOLLO, PENTALYSE,...)
  - Traitement initié en postop (et non en préop) pour diminuer le risque de saignements

## 8. Nouvelles molécules (à venir)

- (Xi)melagatran (Exanta®)
  - Inhibiteur direct de la thrombine
  - Anticoagulant sous-cutané (melagatran) et ORAL (ximelagatran) qui présenterait des avantages intéressants par rapport aux AVK
  - Principal avantage: pas de monitoring (INR) nécessaire
  - Etudes réalisées dans les indications suivantes:
    - prévention des accidents thrombo-emboliques en post-opératoire (METHRO, EXPRESS, THRIVE, EXULT ...)
    - prévention de l'AVC chez les patients en FA
    - traitement des accidents thrombo-emboliques

# Références pour en savoir plus

- Séries dans le British Medical Journal - ABC of antithrombotic therapy - Un chapitre dans chaque numéro des mois de septembre à décembre 2002
- L'acide acétylsalicylique dans les affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:73-77.
- Di Piro et al. *Pharmacotherapy - A pathophysiologic approach*. Chap 14 (arrhythmias) - Chap 17 (thromboembolic disorders)
- Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1468-74.
- Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1800-6.
- Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2197-202.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288(19):2441-8.
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*. 2002 ;288(11):1388-95
- Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1620-4.