

Le dabigatran (Pradax) une question de bon sang!

Kim Messier et Michel Lapierre



**Vous voulez prescrire le dabigatran ?
Lisez ce qui suit!**

Un intervalle thérapeutique étroit, un potentiel d'interactions médicamenteuses important, une grande variabilité interindividuelle et la nécessité d'un suivi serré, toutes ces raisons découragent la prescription d'antivitamines K et ont motivé l'innovation en matière d'anticoagulants. Le dabigatran éxexilate (Pradax), un promédicament métabolisé en dabigatran, est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. Il est indiqué dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou et, plus récemment, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de l'embolie artérielle chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire¹.



**Quelques outils
pour vous aider à prescrire**

La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquente en Amérique du Nord. L'incidence annuelle d'AVC qui y est attribuable est de 4,5 %, ces AVC causant la mort ou l'invalidité permanente dans plus de la moitié des cas². Plusieurs études ont évalué les facteurs de risque d'embolisation et ont proposé des modèles^{2,3}, le plus célèbre étant sans conteste le score de CHADS₂ (tableau I). La Société Européenne de Cardiologie a récemment adopté un nouveau score, soit le score de CHA₂DS₂-VASc (tableau II) et recommande de l'utiliser chez les patients ayant obtenu un score de CHADS₂ inférieur à deux⁴. Il permet d'établir une nouvelle

M^{me} Kim Messier, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, est professeur adjoint de clinique et exerce au sein de deux groupes de médecine de famille, à Lorraine et à Sherbrooke.

Tableau I

Score de CHADS₂²

	Facteur de risque	Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension	1
A	Âge ≥ 75 ans	1
D	Diabète	1
S ₂	AVC	2

Source : Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Reproduction autorisée par Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau II

Score de CHA₂DS₂-VASc⁴

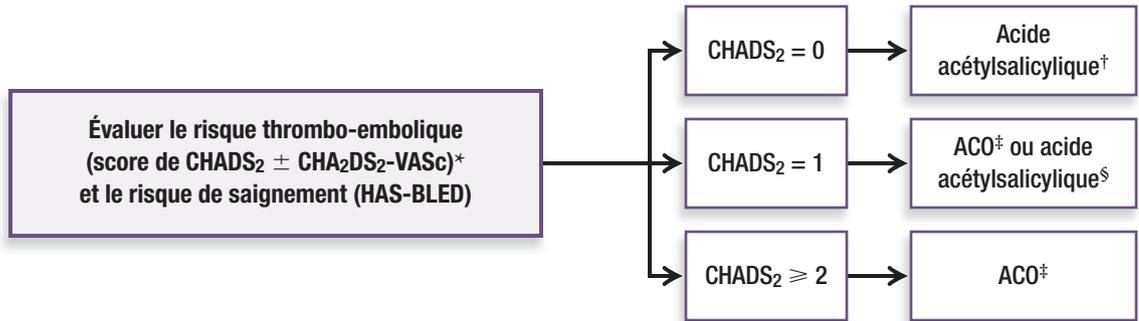
	Facteur de risque	Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension	1
A ₂	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	AVC	2
V	Maladie vasculaire (infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique ou plaque aortique)	1
A	Patient âgé de 65 à 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

(Score maximal de 9, car l'âge peut contribuer de 0, 1 ou 2 points)

Source : Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et coll. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429.

Figure

Prise en charge de la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire¹



ACO : anticoagulants par voie orale

* En présence d'un score de CHADS₂ < 2, certains auteurs européens suggèrent d'utiliser plutôt le score de CHA₂DS₂-VASc pour déterminer la conduite thérapeutique selon les mêmes paramètres que dans cette figure.

† Ne pas administrer d'antithrombotique peut être approprié chez les jeunes patients sans autres facteurs de risque d'AVC.

‡ Le dabigatran est le traitement à privilégier chez la plupart des patients (sauf en cas de dyspepsie, de saignements gastro-intestinaux ou de facteurs de risque de maladie coronarienne).

§ L'acide acétylsalicylique peut être une option raisonnable chez certains patients qui présentent un risque élevé de saignement. Score de HAS-BLED ≥ 3.

valeur chez les patients à faible risque afin d'estimer le risque d'AVC en fonction de facteurs de risque supplémentaires et pour déterminer ainsi le meilleur choix de traitement (*figure*).

L'étude RE-LY⁵, qui portait sur 18 113 patients ayant eu un suivi médian de deux ans, a permis d'établir que

le dabigatran n'était pas inférieur au traitement habituel par la warfarine.

Les lignes directrices canadiennes préconisent maintenant l'utilisation du médicament en première ligne chez un patient atteint de fibrillation auriculaire chez qui une anticoagulation par voie orale² est indiquée (*ta-*

Tableau III

Le dabigatran

Indication	Posologie	Ajustement posologique	Effets indésirables	Commentaires
Dabigatran (Pradax)				
Prévention de l'AVC et de l'embolie artérielle chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire	150 mg, 2 f.p.j., toutes les 12 heures	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Patient > 80 ans : 110 mg, 2 f.p.j. ⊙ Patient > 75 ans un autre facteur de risque de saignement : 110 mg, 2 f.p.j. ⊙ Risque élevé de saignement : 110 mg, 2 f.p.j. 	Dyspepsie, inconfort abdominal, saignements, augmentation des enzymes hépatiques (ALT/AST [†])	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Le dabigatran n'est pas métabolisé par les cytochromes, mais est un substrat de la glycoprotéine P* ⊙ Contre-indications : grossesse, allaitement, âge < 18 ans, insuffisance rénale, Cl_{cr} < 30 ml/min (mais données américaines et européennes indiquent 75 mg, 2 f.p.j., lorsque Cl_{cr} entre 15 ml/min et 30 ml/min), prise de kétoconazole, manifestations hémorragiques ou lésions associées à un risque de saignement important, comme un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des six derniers mois, un ulcère gastrique en évolution avec saignement récent ⊙ Si poids ≤ 48 kg : ↑ exposition au médicament de 25 %, aucun ajustement posologique, mais à utiliser avec prudence ⊙ Si poids ≥ 120 kg : ↓ exposition de 20 %

* La glycoprotéine P est une protéine de transport présente notamment à la surface des cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, du foie, du rein et des cellules endothéliales des capillaires du cerveau. Elle peut expulser les substances et empêche les médicaments de s'accumuler. † : ALT/AST : alanine amino transférase/asparate amino transférase

Tableau IV**Score de HAS-BLED⁷**

Facteurs de risque	Points
Hypertension (PA syst. \geq 160 mm Hg)	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 ou 2
Antécédents d'AVC	1
Antécédents de saignement	1
RIN labiles ou instables	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments ou alcool	1 ou 2

Traduit de : Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et coll. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 (5) : 1093-100. Reproduction autorisée.

bleau III). Le dabigatran devrait être envisagé avant la warfarine, sauf chez les personnes souffrant de dyspepsie, de saignements gastro-intestinaux ou ayant des facteurs de risque de maladie coronarienne². Dans cette dernière population, la prudence est de mise étant donné la tendance vers une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde dans l'étude RE-LY⁶ (significative au départ, mais non significative après révision du nombre d'accidents).

Le passage d'une antivitamine K au dabigatran doit se faire lorsque le rapport international normalisé (RIN) du patient est inférieur à 2. Dans les cas où le patient doit revenir à un anticoagulant par voie parentérale, il faut attendre douze heures après l'arrêt du dabigatran pour en commencer l'administration.

Que faire avant une intervention chirurgicale

- ☉ Arrêter le dabigatran au moins 24 heures avant l'intervention.
- ☉ En cas d'intervention chirurgicale présentant un risque élevé de saignement et nécessitant une hémostase complète, arrêter le dabigatran de deux à quatre jours avant l'intervention.
- ☉ Si la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) est inférieure à 30 ml/min ou en cas d'insuffisance rénale aiguë, arrêter le dabigatran cinq jours avant l'intervention.

Comment mesurer l'efficacité du dabigatran

Le temps de céphaline activé (TCA, équivalent anglais d'APTT : *activated partial thromboplastin time*)

Tableau V**Estimation du risque de saignement en fonction du score de HAS-BLED⁷**

Score de HAS-BLED	Taux de saignement important (%/année)
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50

Traduit de : Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et coll. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 (5) : 1093-100. Reproduction autorisée.

peut être utile, malgré sa sensibilité limitée, pour évaluer l'intensité de la coagulation. Un TCA de plus de 80 secondes tout juste avant la prochaine dose est associé à un risque plus élevé de saignement. Il est important de noter que le RIN n'est d'aucune utilité.

**Les pièges à éviter**

Prescrire un anticoagulant sans évaluer les risques de saignement

Il faut évaluer le risque de saignement chez tous les patients avant de prescrire une anticoagulothérapie. Un outil créé récemment, le score de HAS-BLED⁷, permet d'estimer le risque annuel d'hémorragie (*tableaux IV et V*)⁷.

Dabigatran pour tous vos patients atteints de fibrillation auriculaire ?

À ce jour, aucune étude n'a évalué l'efficacité et l'innocuité du dabigatran dans le traitement de la fibrillation auriculaire valvulaire (sténose mitrale) ou chez les porteurs de valvules cardiaques artificielles. De plus, certains experts estiment que les patients ayant un faible risque de saignement à des doses stables de warfarine depuis longtemps ne devraient pas nécessairement changer d'anticoagulant.

Saviez-vous que...

Il n'existe à ce jour aucun antidote spécifique pouvant renverser l'effet du dabigatran.

Tableau VI

Les interactions entre le dabigatran et d'autres médicaments

Classe	Médicaments	Conduite à tenir
Inhibiteurs de la glycoprotéine P = ↑ concentrations sériques de dabigatran	Vérapamil Amiodarone Quinidine Clarithromycine	La prudence est de mise, et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. La monographie recommande d'administrer le dabigatran au moins deux heures avant le vérapamil ou la quinidine, si possible, afin de réduire au minimum les risques d'interactions. On peut effectuer des tests de TCA afin de détecter toute activité anticoagulante excessive.
	Kétoconazole	L'administration concomitante de dabigatran et de kétoconazole est contre-indiquée.
Inducteurs de la glycoprotéine P = ↓ concentrations sériques de dabigatran	Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Ténofovir	Si possible, l'administration concomitante est à éviter.
Médicaments qui augmentent le pHgastrique = ↓ concentrations sériques de dabigatran	Antiacides	Administrer le dabigatran au moins deux heures avant la prise d'un antiacide.
	Pantoprazole	Aucun ajustement de dose n'est recommandé. (Dans l'étude RE-LY, l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons n'a que légèrement réduit la concentration après la dose (-11 %).
Médicaments qui augmentent les risques de saignement	Acide acétylsalicylique (AAS), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), clopidogrel	Aucune interaction pharmacocinétique, mais interactions pharmacodynamiques. La prudence est de mise (dans l'étude RE-LY, l'incidence de saignement important a doublé dans les deux groupes (dabigatran et warfarine) lorsque l'AAS était administré de façon concomitante).



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Malgré un taux d'abandon légèrement plus élevé après deux ans dans l'étude RE-LY⁵ (21 % contre 17 %), la plupart des effets indésirables du dabigatran ressemblent à ceux des antivitamines K, à l'exception d'une incidence de saignement souvent moindre. Les saignements importants étaient significativement moins nombreux dans le groupe prenant 110 mg de dabigatran que dans celui sous warfarine et était similaire entre le groupe prenant 150 mg de dabigatran et celui sous warfarine. L'incidence des saignements intracrâniens et des saignements légers était inférieur avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Seuls les saignements gastro-intestinaux se sont accrues chez les patients recevant 150 mg de dabigatran et l'incidence de dyspepsie a doublé dans les deux groupes sous dabigatran. Certaines hypothèses semblent indiquer que l'acide tartrique contenu dans les capsules pourrait être en partie responsable de cet effet indésirable et de l'augmentation des saignements gastro-intestinaux.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Le *tableau VI* résume les principales interactions médicamenteuses du dabigatran ainsi que la conduite à tenir.



Et le prix ?

En prévention des AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le coût mensuel du dabigatran est d'environ 125 \$. Il est toutefois important de mentionner que le coût total lié à la prise d'antivitamine K, y compris le coût des suivis, est d'environ 1000 \$ par mois.



Est-ce sur la liste ?

Le dabigatran est un médicament d'exception à la RAMQ. Il est couvert pour les personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant besoin d'une

anticoagulothérapie chez qui l'anticoagulation par la warfarine ou la nicoumalone ne permet pas d'atteindre l'écart thérapeutique visé ou chez qui l'utilisation d'antivitamines K n'est pas possible ni disponible. 

Bibliographie

1. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du dabigatran (Pradax). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association : 2011.
2. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S et coll. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Site Internet : [www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(10\)00008-5/abstract](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(10)00008-5/abstract) (Date de consultation : le 18 février 2011).
3. Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvalvular atrial fibrillation. Dans : *UpToDate*. 11/11/2010 ; Version 17,3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 18 février 2011).
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et coll. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 ; 31 (19) : 2369-429.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et coll. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (12) : 1139-51.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et coll. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (19) : 1875-6.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et coll. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 (5) : 1093-100.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.