

## Réflexions sur l'usage du dabigatran dans quatre ordonnances de médecine de ville représentatives .

Il m'a paru intéressant d'analyser 4 ordonnances prises au hasard dans le lot d'ordonnances arrivant au quotidien dans une officine du point de vue limité mais professionnel du pharmacien ?.

Je voulais répondre à une question principale : comment est prescrit ce nouvel anti coagulant ? Celle-ci se décompose en 2 sous questions : les règles de prescription sont – elles suivies ? ces ordonnances comportent elles des facteurs de risque à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice /risque. Avec quelles conséquences ?

Puis il m'a semblé utile de m'interroger sur le rôle potentiel du pharmacien sur la diminution des risques, du point de vue de leur prévention .Quelles seraient les mesures qu'il pourrait préconiser ?

### **L'analyse et le commentaire des 4 ordonnances.**

Ces quatre prescriptions présentent des points communs généraux :

- 1) L'âge des malades : supérieur à 75 ans
- 2) Deux femmes et deux hommes.
- 3) L'indication thérapeutique commune probable semble ciblée parmi celles de l'AMM : « la prévention des AVC cérébraux et des embolies systémiques chez des adultes ayant une F.A. non valvulaire (non appareillé), avec FEVG < 40%, insuffisance cardiaque, atcdt AVC, AIT ou embolie, présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, diabète, coronaropathie, HTA.)
- 4) Les posologies, conformes aux RCP, sont de 150mg, deux fois par jour, dans trois cas et 110mg deux fois par jour dans l'autre cas. ces posologies semblent la aussi conformes à l' AMM dans cette indication : 2x150mg/J est la posologie optimale du point de vue de l'efficacité anti thrombotique (supérieure à celle des AVK ) et 2x 110mg/j d'une efficacité égale.
- 5) Les malades semblent supporter le traitement. *Mais le rapport B/R de ces traitements est-il sécurisé en présence de facteurs de risque ? La perte de l'équilibre thérapeutique est-elle cachée puisqu'il n'y a pas de suivi biologique de la mesure de l'efficacité et du risque autre que clinique*

Ces quatre ordonnances présentent des facteurs de risque différents qui apparaissent quand on replace l'usage du dabigatran dans le contexte objectif de leur cas.

Bref rappel des caractéristiques principales du dabigatran :

Après administration orale l'éthéxilate, prodrogue est transformé par hydrolyse en dabigatran actif ;c'est un inhibiteur , direct , compétitif et réversible de la Thrombine.

Sa biodisponibilité est faible (8%), son temps de demi vie d'élimination de 14 à 17h et son élimination à **80% rénale**. Son élimination est étroitement corrélée à la mesure de la clairance de la créatinine : au desous de 30ml/mn : contre indication ; entre 30 et 50ml/mn : adaptation posologique. Du point de vue des interactions pharmacocinétiques il n'interfère pas avec le cytochrome P 450 mais c'est un substrat pour les inhibiteurs de la glycoprotéine P : des inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) des anti arythmiques (amiodarone, quinidine ), des anti fongiques(kétokonazole),des antibiotiques 'macrolides). Son association à des médicaments qui diminuent la filtration rénale (diurétiques, sartans, IEC, AINS) peuvent augmenter sa concentration plasmatique.. Du point de vue pharmacologique, le risque hémorragique est augmenté en cas d'association à des molécules qui augmentent les risques de saignement, tels l'aspirine, l'ibuprofène, les IRSS. L'âge supérieur à 75 ans et la diminution de la clairance de la créatinine sont des facteurs de risque hémorragiques majeurs. Le risque hémorragique est dose/dépendant. On ne pratique pas d'examen biologique de contrôle (indisponible en pratique courante) ;il n'y a pas d'antidote en cas d'hémorragie sévère.

#### **Analyse et commentaire de l'ordonnance 1 :**

**Risperdal 1mg,1 matin et soir**  
**Lepticur 10 mg,1 comp matin et midi et soir**  
**Sectral 200mg ½ matin et soir**  
**Flécaine LP 100mg 1 gélule le soir**  
**Nisis 80 mg 1 comp le matin**  
**Pradaxa 150 mg 1 matin et soir**  
**1 mois femme de 76 ans**

La présence du flécaïnamide, anti arythmique de classe 1 c et de l'acébutolol place probablement cette prescription dans le cadre du traitement des troubles du rythme( risque de FA et FV),avec risque d'AVC cérébral et d' embolie . L'usage du dabigatran à posologie maximale est théoriquement justifié.

Mais je relève des facteurs de risque relatif à cet usage :

- 1)-Age supérieur à 75 ans avec une fonction rénale inconnue et peut être inférieure à 60ml/mn ?
- 2)-Présence du *valsartan 80mg/J* qui peut altérer la fonction rénale d'élimination.
- 3)-Psychologie à tendance psychotique qui peut faire douter de la capacité d'observance au niveau exigé par la présence du dabigatran.

*L'ordonnance comporte donc trois facteurs de risques liés au contexte.*

#### **Commentaire de l'ordonnance 1 du point de vue du pharmacien officinal :**

Questions ?

Puis-je envisager une recommandation de diminution de la posologie à 2\*110mg/J ?

Je ne le pense pas car j'ai une méconnaissance clinique de l'évaluation du risque thrombotique.

Que puis-je faire ? Recommander des mesures de précaution :

1)-**suivi renforcé de la fonction rénale**. Si celle-ci descendait en dessous de 50ml/mn il serait recommandé de diminuer la posologie, car la diminution de l'élimination rénale du dabigatran ferait monter dangereusement la concentration plasmatique.

2)-**éviter** certaines interactions pharmacodynamiques (usage AINS et Anti agrégant plaquettaires, surtout en auto médication), et pharmacocinétiques (médicaments ayant une incidence sur la fonction rénale d'élimination)

3)-**renforcer** ces précautions dans toutes les situations de déshydratation potentielles.

4)-**personnalisation=faire un profil patient pour évaluer la capacité d'observance et adapter une conduite.**

*B/R relatif au cas ? Celui-ci est grevé de 3 facteurs de risque dont les conséquences sont difficilement prévisibles (surtout l'observance)*

Analyse et commentaire de l'ordonnance 2 :

Adalate LP20mg 1 comp ; matin et soir  
Ténormine 50mg 1/8 comp. Matin et soir  
Nisis 80mg 1 comp. Le matin  
Amiodarone 200mg 1 comp. /J  
Pradaxa 150mg 1 matin et soir  
Crestor 20 mg 1 comp. Le soir  
Velmetis 50mg/1000mg 1 matin et 1 le soir  
Lantus 100U :24 U le matin  
Durée 1 mois Homme de 75 ans

Le contexte diabétique, l'usage de la cordarone et de l'aténolol ainsi que d'une statine oriente vers une probable F.A. consécutive à un IDM ? coronaropathie ? ;le risque thrombotique est majeur et la prescription du dabigatran à posologie maximale est conforme à l'AMM.

**Mais je relève des facteurs de risque relatif dans ce cas :**

1)-Age supérieur à **75 ans**. L'âge renforce la gravité des hémorragies.

2)-Présence du **valsartan 80mg** (cf supra)

3)-présence de **l'amiodarone** :celle-ci est un inhibiteur de la P-gp :elle est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique du dabigatran dans des proportions mal définies.

4) **Altération** possible de la fonction rénale consécutive au diabète.

5) difficulté d'observance à cause de la lourdeur de la prescription et de l'âge du patient

*L'ordonnance comporte **cinq** facteurs de risque liés au contexte.*

### **Commentaire de l'ordonnance 2 du point de vue du pharmacien officinal :**

Question ? :

Puis- je envisager de recommander une adaptation posologique ? oui, diminution à 110mg 2/J ? .vue du seul point de vue des risques..Mais qu'en est-il du rapport **B/R** (évaluation du bénéfice)? ma méconnaissance du terrain clinique limiterait ma démarche à une question. (cf supra)

#### Que puis-je faire ? recommandations de précautions d'emploi.

1).**suivi +++de la fonction rénale** ;un passage sous les 50ml/mn devrait inciter à réduire la posologie ; un passage en dessous des 30ml/mn contre indiquerait l'usage du dabigatran.

*Ne pas hésiter à poser la question au malade et au prescripteur.*

2)-Eviter +++ les mêmes interactions que dans le cas 1.prendre les mêmes précautions *en cas de déshydratation potentielle.*

3)-**gérer l'interaction avec la cordarone** ;les particularités sont liées à la très longue demi vie de celle-ci, variable selon les individus mais toujours supérieures à un mois. Une augmentation ou une réduction de sa posologie peut affecter longtemps celle du dabigatran avant de revenir à l'équilibre. Quid de cette période intermédiaire. *Donc pas mal d'incertitude* .sans critère biologique .Faut-il prendre amiodarone et dabigatran en même temps ?

4)-mêmes recommandations que dans le cas 1.

5)-*Ne pas hésiter à proposer un entretien au patient.*

Ce patient est éligible à une **éducation thérapeutique** et à une prise en charge pluridisciplinaire.;il doit être informé par le médecin sur le suivi des signes cliniques de saignement interne :fatigue, anémie etc....

*B/R relatif au cas ? Celui-ci est diminué par la présence de cinq facteurs de risque dans des proportions difficiles à évaluer compte tenu de l'importance du risque thrombotique.*

### **Analyse et commentaire de l'ordonnance 3**

Cardensiel 2,5mg : 1 comp. Le matin  
Pravastatine 20mg, 1 comp. Le soir  
Pradaxa 150mg deux fois par jour ;  
Venlafaxine LP 75 mg 1 gélule le matin  
Oméprazole 10mg 1 le soir  
Pour une femme 79 ans 2 mois

Sans dossier clinique l'indication est plus difficile à cerner. et, la vérification de la conformité de la posologie à l'AMM aussi. Je note qu'il s'agit de la posologie maximale.

Mais je relève des facteurs de risque :

-Age atteignant presque les 80 ans.

-**présence étonnante de la Venlafaxine** chez une malade de cet âge. Je me rappelle que cet anti déprimeur est un inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonine et de l'adrénaline. Cette double propriété lui confère les propriétés cardiotoxiques : palpitations ; a forte dose : allongt QT, HTA. (son usage est donc étonnant en association au cardésiel ?) et des risques d'allongement du temps de saignement..

-les recommandations +++ du suivi de la fonction rénale sont majorées.

-(présence d'un RGO , traité mais facteur de risque d'hémorragie digestive.

*La balance bénéfique/risque est incertaine ; ce cas est atypique.*

La prudence m'inciterait à revenir au prescripteur pour lui exposer mes interrogations et demander une ré évaluation éventuelle du traitement avec une réduction *de la posologie à 110mg 2 fois par jour* compte tenu de l'âge.

En tous les cas je dégagerais ma responsabilité *car je ne comprends pas bien cette prescription.*

#### **Analyse et commentaire de l'ordonnance 4 :**

Flécaine LP 200mg, 1 gélule le soir

Ténormine 50 mg, ½ comp. Le matin

Lasilix 10 1comp le matin et ½ à midi pendant 5 jours puis 1 le matin.

Pradaxa 110mg 1 comp 2 fois par jour

Pariet 20mg 1 comp. Le soir

Lévothyrox 125 µg /J

Pour une Homme 83 ans ;durée 1 mois

Je retrouve l'association flécaïnamide /aténolol du cas 1 avec une différence dans les posologies ;200mg/J flécaïnamide versus 100mg toujours sous forme LP et aténolol 25mg/J versus 50mg.. l'indication reste sensiblement identique :prévention d'AVC cérébral en présence de troubles du rythme auriculaire( avec risque d'entraînement ventriculaire), dans un contexte d'oedèmes (insuffisance cardiaque ? l'usage de la flécaïnamide n'est pas recommandé à cause de ses propriétés inotrope moins ? ) connoté par la présence de furosémide.

L'adaptation posologique tient compte de l'âge du patient, et est donc conforme à l'AMM.

Mais je relève des facteurs de risque

:

- 1)-l'âge **supérieur à 80 ans** (augmentation du risque hémorragique pas forcément réduit par la diminution de la posologie)
- 2)-la présence d'un **diurétique** le furosémide pouvant diminuer passagèrement l'élimination rénale du dabigatran surtout en cas de déshydratation.
- 3)**capacité d'observance** en question pour un médicament dont le rapport B>R dépend de la bonne observance sous la seule responsabilité du patient ?
- 4)- présence probable d'un RGO facteur de **risques de saignement digestifs**.  
Mais prévenu par le rabéprazole. Celui-ci est-il dénué de potentialité d'interactions ?

*Ce cas présente **quatre** facteurs de risque hémorragique liés au contexte.*

### **Commentaire de l'ordonnance du point de vue du pharmacien officinal..**

Question : quelle personnalisation dans la prise en charge ?

Aucune recommandation d'adaptation posologique car je ne peux évaluer le risque thrombotique ..

#### **Que puis je faire ? recommandations de précautions d'emploi.**

1) **Suivi +++ de la fonction rénale** ; un passage sous les 30ml/mn contre indique la prescription de dabigatran et une diminution dans l'intervalle 30-50 pourrait inciter dans ce contexte à proposer de descendre à 75mg\*2 fois/J.

2) Eviter les mêmes interactions que dans le cas 1

3) Prendre les mêmes précautions en ce qui concerne les situations à risque de déshydratation.

4) Suivi clinique des saignements digestifs cachés

4) Etablir un profil patient en vue d'une éventuelle éducation thérapeutique ou d'une assistance pour la prise des médicaments (suivant contexte familial). Actualiser un plan de prise pour favoriser l'**observance** ;expliquer....

*Le rapport B/R est **grévé** par la présence de 4 facteurs de risque dont l'impact est difficile à évaluer..*

Commentaire de ces quatre analyses comparatives.

A la question : le dabigatran est-il prescrit conformément aux recommandations de l' AMM, la réponse est oui dans la mesure où le pharmacien peut en juger ;.

A la question : les prescriptions renfermant du dabigatran sont elles sans risque ? la réponse est non. La dabigatran reste un médicament à marge thérapeutique étroite.

Ces analyses mettent en évidence la grande différence entre les conditions des études lors d'essais clinique et celles de la réalité concrète une fois l'AMM accordé. Pourquoi ? : parce que dans la réalité concrète des cas cliniques, il y a polypathologie, polyprescription, âge, affections intercurrentes, une observance difficile à contrôler, qui sont autant de facteurs de risque potentiels.

Dans le Guide prescription du laboratoire, au paragraphe 4 : population à risques, un tableau présente les facteurs de risque et les conduites recommandées. La difficulté commence lorsque l'on **dénombre un cumul de facteurs**. Le Guide évoque le cas d'une insuffisance rénale modérée (entre 30 et 50 ml/mn) couplée avec l'usage de l'amiodarone. A ce propos il mentionne la possibilité de descendre à 75mg\*2/J.

A partir de 75 ans on peut réduire à 2\*110mg2/J ; si le risque embolique est faible et le risque hémorragique élevé. Par exemple, on pourrait maintenir la posologie maximale dans le cas 2 et diminuer la posologie dans le cas 1 ????

A la question : y a-t-il « personnalisation des posologies » dans ces cas ? la réponse est non sauf dans le cas 4 à cause de l'âge du patient. Il y a donc adaptation lorsque l'AMM le préconise : Age > 80 ans .et clairance créatinine à risque ?

Dans les RCP (interactions avec l'amiodarone par exemple ) les recommandations sont floues et laissées à l'appréciation du prescripteur qui peut prendre la responsabilité de « personnaliser » la posologie .Il doit alors apprécier le rapport entre le risque thrombotique et le risque hémorragique.

Dans la réalité concrète des cas, cela n'est pas si simple. Quel **rôle du pharmacien d'officine** pour diminuer les risques du dabigatran ?

Ce rôle de **veilleur** de pharmacovigilance pourrait sans doute contribuer à réduire les risques à **condition** qu'il soit programmé dans un **parcours** et qu'il ait été précédé d'une **formation**. Il serait sans doute raisonnable lors de la mise sur le marché d'un tel médicament, qui comporte de mettre en place simultanément un réseau de formations obligatoires pour tous les acteurs de santé de façon à encadrer les risques.

Il demeure une grande inconnue : **l'observance**. J'ai montré son importance dans les exemples .Il existe un Carnet de Surveillance édité par le laboratoire. Le pharmacien a sûrement un rôle à jouer, mais qui restera limité s'il n'est pas encadré dans un programme d'éducation de santé multidisciplinaire. La diminution des risques, en aval de l'AMM ,dépend d'une profonde modification des circuits du médicament dans la société.

D. Han-Dupont Docteur en Pharmacie, Présidente Adapco  
Analyse et commentaire de 4 ordonnances comportant du Dabigatran.  
23/10/2013 ; [handupont.danielle@neuf.fr](mailto:handupont.danielle@neuf.fr)

---

D. Han-Dupont Docteur en Pharmacie, Présidente Adapco  
Analyse et commentaire de 4 ordonnances comportant du Dabigatran.  
23/10/2013 ; [handupont.danielle@neuf.fr](mailto:handupont.danielle@neuf.fr)

---