

Anticoagulants oraux et iatrogénie.

Agnès Lillo-Le Louët

Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris.

Fédération de Pharmacovigilance d'Ile de France.



Disclosures Dr Agnès Lillo-Le Louët

Research support	No relevant conflict of interest to declare
Employee of APHP	No relevant conflict of interest to declare
Consultant	No relevant conflict of interest to declare
Major stockholder	No relevant conflict of interest to declare
Speakers' Bureau	Sanofi
Grant/Support	No relevant conflict of interest to declare
Scientific Advisory Board	No participation

- Iatrogénie / iatrogénèse : «toute pathologie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute, ou d'une négligence » (Conférence nationale de la santé juin 1998)
- Iatrogénie médicamenteuse : **pathologie induite par un médicament** = ensemble des effets néfastes des médicaments, qu'il y ait ou non caractère évitable ou erreur.

Hospitalisations liées à un Effet Indésirable Médicamenteux (EIM) (1)

En France

- Enquête nationale des CRPV en 1998 incluant plus de 60 services hospitaliers TAS (renouvelée en 2007) : **3,19%** [2,37 – 4,01] d'hospitalisation pour EIM (*BMJ, 2001*):
 - Incidence plus élevée chez les patients âgés (4,1%),
 - EI gastro-intestinaux (27%), médicaments = **anticoagulant oraux**, AINS, anti-arythmiques,
 - 13 % des hospitalisations pour EIM liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié sont évitables,
 - Durée moyenne d'hospitalisation plus longue (9,7 j vs 8,4 j).
- Résultats en 2007 : **3,6%** [2,8-4,4] (*Fundamental & Clinical Pharmacology, 2015*)
 - Au total, environ 150 000 hospitalisations/an pour EIM
 - 12,6% des cas sous AVK
 - 32% des cas « évitables »

Hospitalisations liées à un EIM (2)

Au Royaume-Uni

Enquête prospective (2001-2002) deux hôpitaux. Toutes les admissions sauf âge < 16 ans, et obstétrique/gynécologie : **6.25%** [6.2%-6.9%] hospitalisations pour EIM (*BMJ, 2004*) :

- Incidence plus élevée chez les patients âgés (76 ans /66) et chez les femmes (59%/52)
- EI : hémorragies; insuffisance rénale, hypotension...
- Médicaments : AINS (30%) et diurétiques (28%)
- 72% des EIM observés sont évitables

Risque hémorragique des AVK

- Principale complication du traitement.
- Incidence variable (selon population, période de traitement, définition des hémorragies....).
- Facteurs environnementaux et génétiques
- Poids considérable des hémorragies liés aux AVK dans les effets indésirables médicamenteux:

-étude Suédoise (2003): warfarine = ½ des EIM observés sur 1 an

-étude anglaise (2004) : warfarine en 3^{ème} position /hospitalisations pour EIM.

-études françaises

2001 : complications hémorragiques des AVK 1ère position pour les EIM = 17000 hospitalisations/an

2004 : les anticoagulants, dont les AVK, représentent en terme de iatrogénie 37 % des EIM graves rapportés.

VKA use and safety

FRANCE

- VKA use in the French population x 2 between 2000 and 2011
- Most common drugs associated with severe iatrogenic event (2004 & 2009)
- Overall mortality on VKA due to bleeding = 5 000 to 6000 deaths/year

USA

- Outpatient prescriptions for warfarin: from 21 in 1998 to 31 million in 2004.
- Among the top 10 drugs with largest serious adverse events submitted to the FDA's reporting system.
- 29 000 visits for bleeding in emergency departments (data from 1999 to 2003).

Utilisation des AVK en France et iatrogénèse (1)

■ Étude de pratique dans les pharmacies d'officine (2000)

- Patients âgés, schémas compliqués, traitements au long cours
- 67% sous fluindione, 27% sous acénocoumarol,
- 72% prescriptions de généralistes
- 98% des patients savent qu'ils doivent pratiquer un examen, 75% ont lu la notice, 45% portent une carte, 34% ont un carnet de surveillance.

■ Etude de pratique dans les laboratoires d'analyse (2000)

- 15% des laboratoires ne connaissent pas l'AVK prescrit et 47% ne connaissent pas l'indication
- 30% des INR réalisés sont en dehors de toute zone thérapeutique.

Utilisation des AVK en France et iatrogénèse (2)

Mesures mises en place suite aux enquêtes sur la iatrogénèse des AVK

Outils d'information destinés aux professionnels de santé et aux patients.

Schéma commun pour le R.C.P. des AVK.

Mise à jour du carnet AVK.

Lettre aux professionnels de santé, Campagne de presse et Rapport sur les anticoagulants (2012, 2014 et à venir, Afssaps puis ANSM).

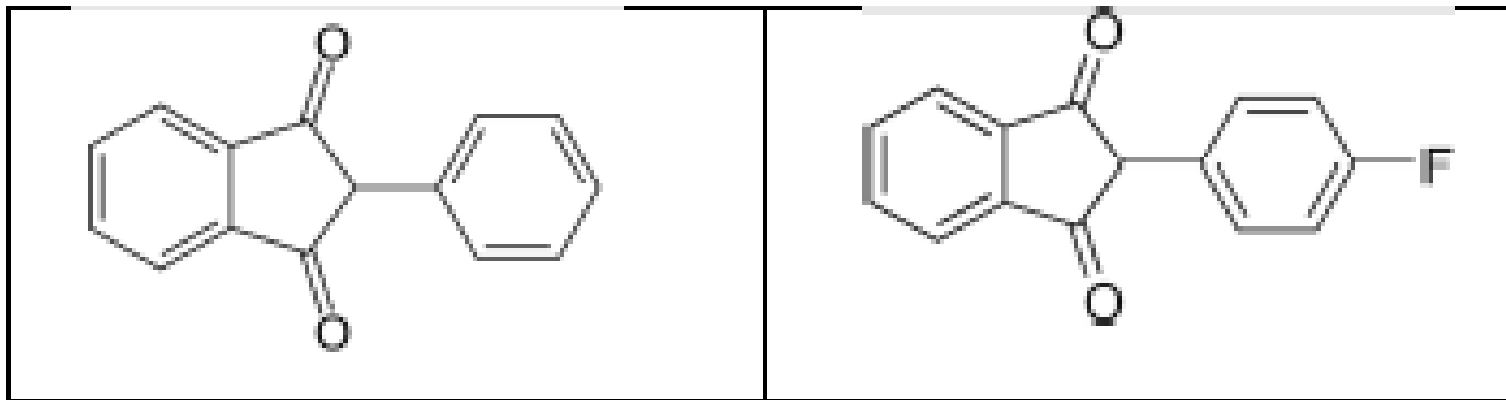
Nouvelles recommandations professionnelles sur la prise en charge des accidents hémorragiques des AVK (HAS, juin 2009).

Convention nationale pharmaceutique : dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par AVK (2013).

CAS PARTICULIER DE LA FLUINDIONE, Médicament « Français »

Fluindione et effets indésirables (1)

- La fluindione représente la majorité des prescriptions d'AVK en France (80% selon le rapport de l'ANSM- 2014)
- Dérivé des phényl-indane-iones, utilisé dans uniquement en France et au Luxembourg
- Retrait de la phénindione en raison d'effets hépatiques et rénaux



Phénindione

Fluindione

Fluindione et effets indésirables (2)

- Enquête officielle de Pharmacovigilance sur les effets indésirables graves hors hémorragiques, des AVK (acénocoumarol, warfarine et fluindione), sur la période 2010-013.
- Confiée au CRPV de **Lyon**, présentée à l'ANSM en mai 2014.
- Objectifs : caractériser et évaluer l'incidence des effets graves non hémorragiques des AVK.
- Résultats : sur 6100 cas enregistrés avec les AVK, 5200 sont des effets hémorragiques. Après exclusion des cas non graves, hors critères cliniques et biologiques, doublons, 243 cas d'intérêt ont été analysés (237 via les CRPV et 213 pour fluindione).

Fluindione et effets indésirables (3)

■ Atteinte hématologique :

- ▶ 30 cas de neutropénie (24 sévères, 28 avec fluindione).
- ▶ Guérison ou amélioration à l'arrêt (28 cas)
- ▶ Pas d'autre cause (13 cas)
- ▶ Une réintroduction positive, relais par dérivé coumarinique bien toléré (14 cas)

■ Atteinte hépatique :

- ▶ 43 cas (37 avec fluindione, 64% atteinte cholestatique ou mixte)
- ▶ Guérison ou amélioration à l'arrêt (32 cas)
- ▶ Pas d'autre cause (13 cas)
- ▶ Une réintroduction positive, relais par dérivé coumarinique bien toléré (9 cas)

Fluindione et effets indésirables (4)

■ Atteinte rénale :

- ▶ 80 cas (gravité avec 77 avec fluindione).
- ▶ Guérison ou amélioration à l'arrêt (28 cas)
- ▶ Pas d'autre cause (59 cas)
- ▶ 8 cas réintroduction positive, relais par dérivé coumarinique bien toléré (14 cas)

■ Atteinte cutanée :

- ▶ 89 cas (70 avec fluindione) ; type DRESS (42) Toxidermie sévère (11) vascularites (27)
- ▶ Pour les DRESS à la fluindione (36) dans 22 cas association à une atteinte rénale ; pas d'autre cause dans 29 cas ; guérison à l'arrêt 19 cas.

Fluindione et effets indésirables (5)

■ Evaluation de l'incidence des Effets indésirables :

- ▶ Fluindione 2,77/ 10 000 patients [2,4-3,2] (770 000 patients incidents)
- ▶ Warfarine 1,9/ 10 000 patients [21,2-2,8] (126 000 patients incidents)
- ▶ Acénocoumarol 1,26/ 10 000 patients [0,5-2,7] (47500 patients incidents)

■ Propositions du Comité technique de Pharmacovigilance

- ▶ Informer les professionnels sur le risque spécifique de la fluindione et sur l'importance d'arrêter le traitement rapidement en cas de signes évocateur, modifier l'information,
- ▶ Favoriser la prescription des coumariniques.

Anticoagulants oraux directs (AOD) et Pharmacovigilance

Rappel

- Depuis 2008, nouveaux anticoagulants actifs par voie orale
 - Dabigatran : Inhibiteur sélectif direct compétitif de la thrombine (IIa), prodrogue.
 - Seconde molécule d'anti-IIa active par voie orale après le Ximélagatran : 1^{er} inhibiteur direct de thrombine per os mis sur le marché au début des années 2000 et retiré en 2006 en raison d'effets indésirables hépatiques (dont un cas d'hépatite fatale lors d'un essai clinique) et sur-risque d'infarctus dans des essais cliniques.
 - Rivaroxaban, apixaban et édoxaban : Inhibiteurs sélectifs directs compétitifs et réversibles du facteur Xa
- Un seul AOD, dabigatran, a un ANTIDOTE disponible depuis fin 2015, Praxbind® (idarucizumab).

Europe et Plan de gestion des risques des AOD (1)

- Depuis 2005, mise en place du dispositif de gestion des risques, obligatoire pour tout nouveau produit mis sur le marché.
- Document rédigé par le laboratoire au cours du développement de son produit ; analysé et revu par les autorités européennes ; évolutif au cours du temps.
- Contient des informations sur les données précliniques ; la population traitée, les risques identifiés, les risques potentiels, les populations non étudiées lors des essais cliniques ; le plan de pharmacovigilance, les études post-AMM et les mesures de minimisation du risque.

Europe : Plan de gestion des risques des AOD (2)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<u>Risques identifiés</u>	hémorragies, troubles digestifs, hypersensibilité, porteurs de valves cardiaques	hémorragies	hémorragies et anomalies transitoires des tests hépatiques
<u>Risques potentiels</u>	Atteinte hépatique, infarctus du myocarde et embolie pulmonaire	Atteinte hépatique, pancréatique, rénale, Toxicité embryofœtale	Atteinte hépatique et erreurs médicamenteuses
<u>Informations manquantes</u>	surdosage (PEC en l'absence d'antidote), utilisation en pédiatrie....	Chirurgies orthopédiques non programmées, Insuffisance rénale < 30 mL/min, PEC des surdosages, Interactions médicamenteuses, Femmes enceintes ou allaitantes, pédiatrie	femmes enceintes ou allaitante, chirurgie orthopédique post traumatique, FA valvulaire et autres indications cardiologiques d'une anticoagulation, pathologie hépatique, patients ayant une IRénale sévère, pédiatrie.

Pharmacovigilance des AOD (1)

Alerte au Japon (été 2011) après l'autorisation en janvier 2011 dans la FA (Pradaxa 220 mg/j) : 6 décès par complication hémorragique dans les 3 semaines après l'introduction du dabigatran; 4 F et 2M, âgés (76 à 100 ans), petits poids : 4 patients < 45 kg, 3 patients insuffisants rénaux, 2 traitements concomitants par aspirine.

↳ Mise au point sur le risque hémorragique et le rôle de la fonction rénale par des agences de santé (Japon, HK, NZ, Australie)

↳ Europe : analyse des cas d'accidents hémorragiques, conduisant à une modification du RCP : nécessité de réévaluer la fonction rénale au cours du traitement (mai 2012).

Une surveillance mise en place dès l'AMM au niveau européen et dès la commercialisation en France

Surveillance en Europe

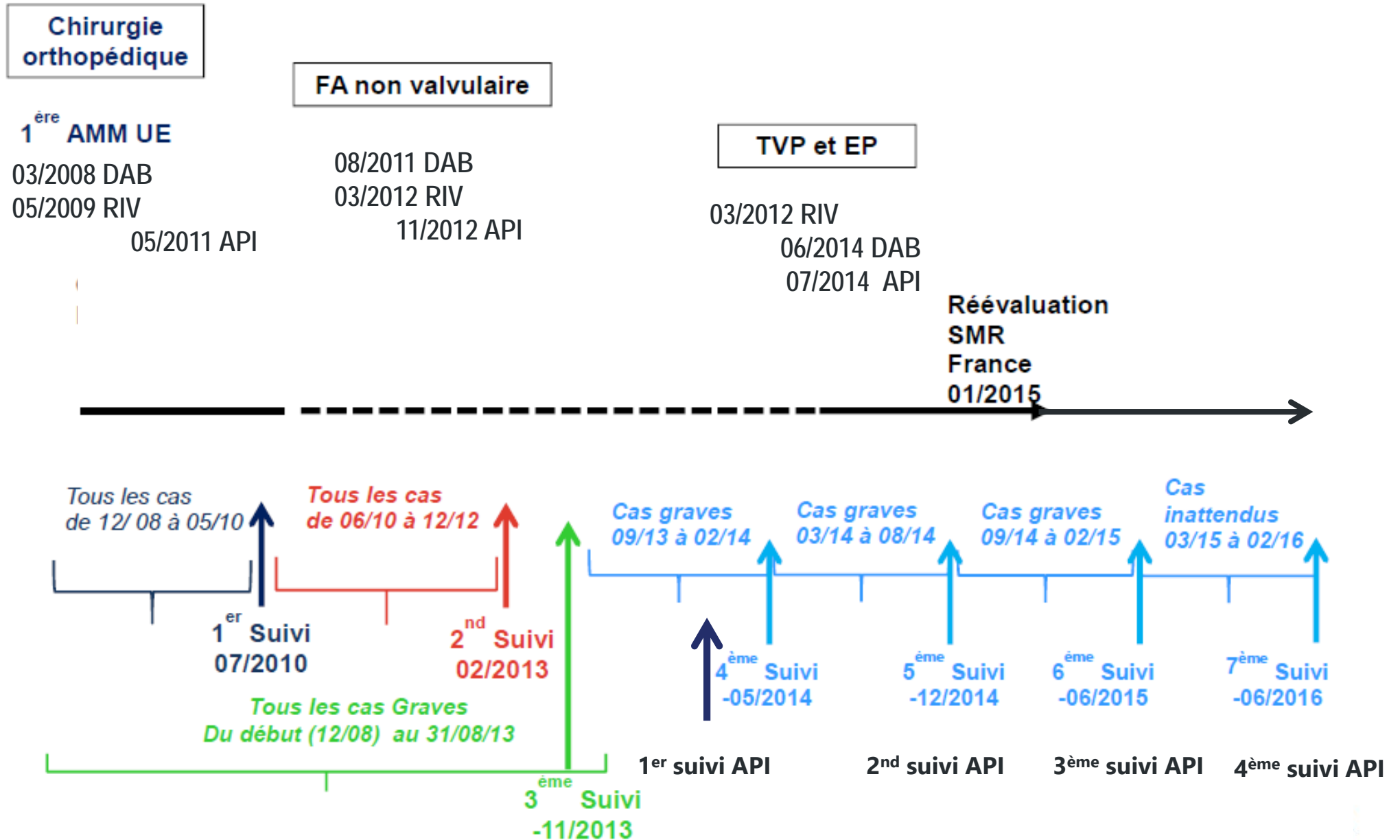
- ◆ Pourquoi ?
 - Des traitements innovants dont il convient de vérifier le profil de sécurité en vie réelle
- ◆ Comment ?
 - Rapports périodiques de sécurité tous les 6 mois
 - Etudes observationnelles pour comparer le profil de sécurité à celui du traitement standard
 - Etudes d'utilisation pour vérifier le bon usage

Surveillance en France

- ◆ Pourquoi?
 - Les anticoagulants sont pourvoyeurs d'effets indésirables graves hémorragiques sévères voire mortels
 - Des médicaments complexes d'utilisation
 - Une exposition de la population potentiellement importante
- ◆ Comment?
 - Un suivi de l'exposition (données de vente)
 - Un suivi national de pharmacovigilance
 - Des études pharmaco-épidémiologiques

Conférence de presse de l'ANSM, de l'HAS et de la CNAM sur les AOD Nov 2013

Chronologie du suivi de Pharmacovigilance en France



Données françaises de Pharmacovigilance – 11/2013

Résultats Globaux

Pradaxa®

- 1624 cas retenus
- 857 F, 755 H, 14 U
- âge moyen 77 ± 10 ans
- Indication conforme à AMM dans 97% des cas (FA 55%)
- Effets inattendus : 34% des cas
- Décès 175 cas (11% des cas) :
indication FA (61%)
hémorragies : 66% des cas
ETE : 12,5% des cas

Xarelto®

- 1566 cas retenus
- 814 F, 748 H, 4 U
- âge moyen 72 ± 14 ans
- Indication conforme à AMM dans 95% des cas (FA 38% TVP/EP 16%)
- Effets inattendus : 32% des cas
- Décès 127 cas (8% des cas) :
indication médicale (77%)
hémorragies : 65% des cas
ETE : 19% des cas

Données françaises de Pharmacovigilance – 11/2013

Effets hémorragiques

Pradaxa®

- 802 cas (55% des cas hors décès)
- F 52,4% ; âge moyen 79 ans \pm 10 ans
- Indication FA : 62%
- 211 associées à une anémie (26% des hémorragies)
- Localisation des hémorragies :
 - ▶ Digestives : 48%
 - ▶ intracrâniennes : 9%
- Hémorragies majeures dans 52% des cas
- Médicaments associés susceptibles d'IAM dans 26% des cas
- Fonction rénale initiale et poids très peu renseignés

Xarelto®

- 809 cas (57% des cas hors décès)
- F 50% ; âge moyen 72 ans \pm 14 ans
- Indication médicale : 71%
- 164 associées à une anémie (20% des hémorragies)
- Localisation des hémorragies :
 - ▶ Digestives : 29 %
 - ▶ intracrâniennes : 10%
- Hémorragies majeures dans 42% des cas
- Médicaments associés susceptibles d'IAM dans 23% des cas
- Fonction rénale initiale et poids très peu renseignés

Données françaises de Pharmacovigilance – 11/2013

Effets Thrombo-emboliques

Pradaxa®

- 356 cas (27% des cas hors décès)
- F 56%; âge moyen 71 ans
- 187 ETE veineux (52% des cas d'ETE)
 - ▶ 61 EP, 47 TVP, 74 TV
 - ▶ Indication chirurgie 77%
- 168 ETE artériels (47%)
 - ▶ 99 AVC ou AIT, 30 IDM, 9 thrombus auriculaires, 14 thromboses autres
 - ▶ Indication FA : 77%
- ETE majeurs dans 79% des cas (168 artériels et 113 veineux)

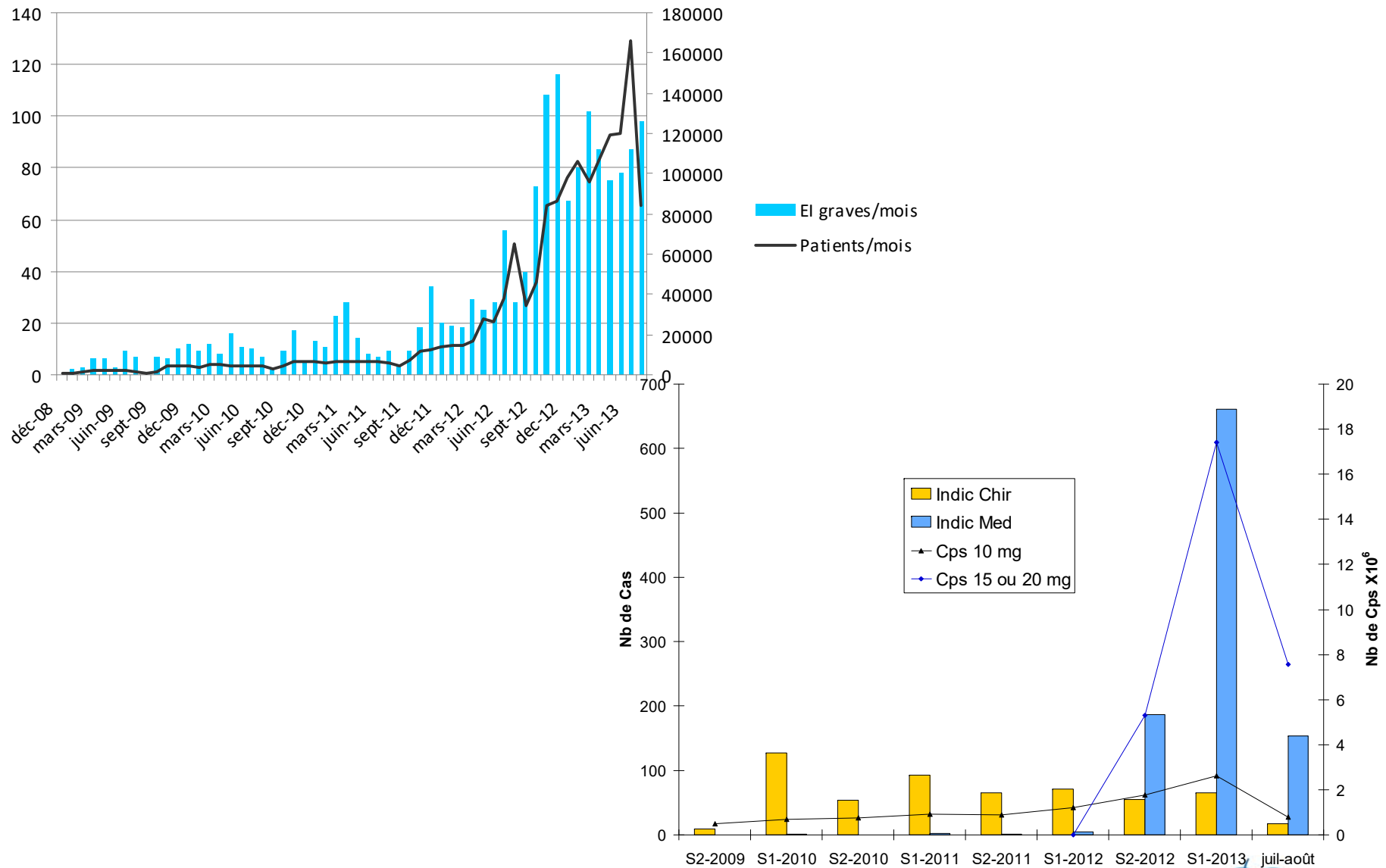
Xarelto®

- 321 cas (22% des cas hors décès)
- F 60% ; âge moyen 71 ± 12 ans
- 254 ETE veineux (79% des cas d'ETE)
 - ▶ 88 EP, 152 TVP, 14 TV
 - ▶ Indication chirurgie 80%
- 64 ETE artériels (20%)
 - ▶ 44 AVC ou AIT, 7 IDM, 1 thrombus auriculaire, 12 thromboses autres
 - ▶ Indication médicale : 89%
- ETE majeurs dans 51% des cas (64 artériels et 101 veineux)

Taux de notification spontanée dans les indications médicales

INDICATIONS MEDICALES	PRADAXA EI gaves du 15/12/2008 au 31/08/2013 115 724 patients-années		XARELTO EI gaves du 06/05/2009 au 31/08/2013 84 095 patients-années	
	Nbre EI	Taux de notification / 10 ³ patients (IC95)	Nbre EI	Taux de notification / 10 ³ patients (IC95)
Tous les cas graves	1122	9.7 (9.1-10.3)	1010	12.0 (11.2-12.8)
Tous les accidents hémorragiques	637	5.5 (5.0-5.9)	663	7.9 (7.3-8.6)
Tous les accidents hémorragiques majeurs	363	3.1 (2.8-3.5)	289	3.4 (3.0-3.9)
Tous les ETE majeurs	174	1.5 (1.3-1.7)	100	1.0 (0.7-1.3)

Evolution de la notification et des ventes.



Pharmacovigilance des AOD hors hémorragie et thrombose (1)

▶ Dabigatran :

- *Effets digestifs bénins ; Pas de signal en terme d'hépatotoxicité*
- *Effets rénaux à surveiller (hors hémorragie)*
- *Publications : des œsophagites desquamatives et des ulcères œsophagiens.*

▶ Rivaroxaban :

- *Thrombopénies ; pancréatites ; effets musculo-squelettiques ; vascularites*
- *Publications : thrombopénie avec rechallenge positif, un NN exposé jusqu'à 19 SA sans malformation.*

▶ Apixaban :

- *Vascularites cutanées et atteintes pulmonaires interstitielles à suivre*

Données françaises de Pharmacovigilance des AOD depuis 11/2013

- Les taux de notification des AOD, calculés à partir des chiffres de vente fournis par les laboratoires sont superposables. Les chiffres de vente du dabigatran diminuent.
- Suivi de l'apixaban ajouté aux deux premiers AOD ; et poursuite du suivi du dabigatran et du rivaroxaban ne présentant plus que les effets hors hémorragie et thrombose.
- Pour Dabigatran et Apixaban, à partir d'informations sur le mésusage (sous-dosage), demande d'information au laboratoires concernés et étude CNAM à venir sur ce point.

Rôle des Pharmaciens

- Alerte ascendante : transmettre à la Pharmacovigilance toute information pertinente concernant la sécurité d'emploi et les modalités d'utilisation des anticoagulants,
- En retour, alerte descendante (retour de la Pharmacovigilance) et éventuellement des autorités,
- Caractère obligatoire et simple de la déclaration de Pharmacovigilance,
- Sites de télédéclaration en région ; simple appel téléphonique,
- Actuellement en France, les pharmaciens sont en seconde position dans les déclarants du système national.



Pharmacovigilance d'Île de France

Signalons Échangeons Communiquons



Grand Public



Professionnels de santé

> Accéder à votre espace de dialogue

Identifiant

Mot de passe

OK

[Inscription](#)

[Mot de passe oublié](#)

[Qui sommes-nous ?](#)

[Effets indésirables médicamenteux](#)

[Informations sur le médicament](#)

[Liens utiles](#)



Professionnels de santé

- > **Créez votre compte**
et bénéficiez d'un espace de dialogue privilégié avec le CRPV
- > **Déclarez un effet indésirable**
- > **Posez une question**



Grand Public

- > **Informez-vous**
- > **Déclarez un effet indésirable**
- > **Posez une question**

Alertes



Modification du dosage du TAMIFLU® (Oseltamivir) suspension buvable
12/11/12



Surveillance biologique de la fonction hépatique et traitement antidépresseur par VALDOXAN® (Agomélatine)
12/10/12



Règles de prescriptions et de délivrances du Chlorhydrate de Méthylphénidate
18/09/12



Le bon usage de SORIATANE® (Acitrétine) chez la femme
12/06/12



Restriction de prescription de la minocycline
12/06/12

[Voir toutes les alertes](#)

Brèves de Pharmacovigilance



Un nouveau calendrier vaccinal en 2013

Publié le 22/05/13

[Lire la suite](#)



Les anticoagulants en France en 2012 (1)

Publié le 04/01/13

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables dans la prise en charge de pathologies thrombotiques (fibrilla...

[Lire la suite](#)