

Maniement des anticoagulants en pratique

Vocabulaire

- doses « iso-coagulantes » = « préventives » = « prophylactiques » de la MTEV
- doses « hypo-coagulantes » = « curatives » (MTEV, Angor , FA..) mais attention
 - FA: doses « curatives » en « prévention » d'embols

Héparines et Héparinoïdes

Surtout les HBPM

Héparine Non Fractionnée

- Voie veineuse (héparine sodique IVSE) OU SC (héparine calcique 2 ou 3 injection/j)
- Quelle que soit la fonction rénale
- Activité anti Xa = activité anti II
- Indications:
 - «Préventif»: accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical; en cas d'affection médicale aiguë, en cas de cardiopathie emboligène circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale pour l'héparine sodique.
 - «Curatif»: TVP/EP, IDM et angor instables , embolies artérielles extra cérébrales, certains cas de coagulopathie ; Valves
- Surveillance:
 - Dosages : TCA ou héparinémie (0.3-0.6) tous les jours **en curatif**
 - Risque de TIH : plaquettes 2 / semaines (préventif et curatif) pendant 21 j , puis 1/sem
- Antidote: sulfate de protamine

HBPM

- SC >> Iv (circuits CEC)
- CI: insuffisance rénale < 30ml/min
- Activité anti Xa > activité anti II
- Indications:
 - « Préventif »: prophylaxie MTVE en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë; anticoagulation des circuits en hémodialyse
 - « Curatif »: TVP/EP constituées, angor instable et de l'IDM à la phase aiguë.
 - Surveillance:
 - plaquettes 2 / semaine en Chirurgie, pas systématique en médecine
 - activité antiXa si risque de surdosage | rénale modérée, obésité, dénutrition, patient âgé , saignement
 - Antidote : sulfate de protamine

Pharmacocinétique HBPM

- Clairance rénale : accumulation en cas d' IR
 - Contre-indication si < 30ml/min
 - Fréquente IR chez le patient âgé
 - Recommandation AFSAPS : évaluer la clairance par la formule de CG
 - Mais attention aux limites de la formule de CG
 - Prudence entre 30 et 60 ml/min
 - Intérêt de l' activité anti Xa

Anti-Xa

- **mesure de l'activité inhibitrice des chaînes d'héparine présentes dans le plasma vis à vis de facteur Xa exogène (réactif)**
 - **Dépister** : surdosage, accumulation
 - **Indications** :
 - complications hémorragiques
 - insuffisants rénaux
 - Obèse
 - >75 ans
 - **Inconvénients** : anti-Xa non directement corrélée à l'activité anti-thrombotique. Cible variable selon l'HBPM.

En pratique chez le sujet âgé

- Attention au mésusage : peser, Cl créat (CG ou MDRD)
- Respect des règles de prescription et de surveillance :
 - Durée du traitement \leq 14 jours
 - Contre-indication si Cl. créat est inférieure à un chiffre «de l'ordre de 30 mL/mn»
 - Plaquettes deux fois par semaine si chirurgie

Arixtra[®] (Fondaparinux)

- Inhibiteur du facteur X
- SC ou IV
- Indications :
 - Thromboprophylaxie en médecine et en chirurgie
 - Angor instable
- Adapter la dose si CI < à 50ml/min, CI si CI inf à 20ml/min
- Pas de surveillance des plaquettes

Incidence de la MVTE et âge

- Si la population de référence est l'adulte de plus de 40 ans les personnes de plus de 70 ans ont un risque multiplié par 1,5 à 5 selon les études
- **DONC LE SUJET AGE EST UNE CIBLE IDEALE DE PREVENTION**

Prévention des thromboses veineuses à l' hôpital

Prophylaxie en milieu médical

MEDENOX

- 1102 patients médicaux (âge > 40 ans, immobilisation ≤ 3 jours) avec Facteur(s) de Risque de MVTE :
 - Soit insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV)
 - Soit insuffisance respiratoire aiguë sans ventilation
 - Soit épisode aigu d' infection ou d' affection rhumatologique + autre facteur de risque de MTEV
(âge > 75 ans, néoplasie, ATCD MTEV, IC ou I.Respi. Chronique, Obésité, insuffisance veineuse, THS)

=> Indication AMM enoxaparine 40 mg
traitement prophylactique des TVP
chez les patients alités pour une affection médicale aiguë
durée < 14 jours

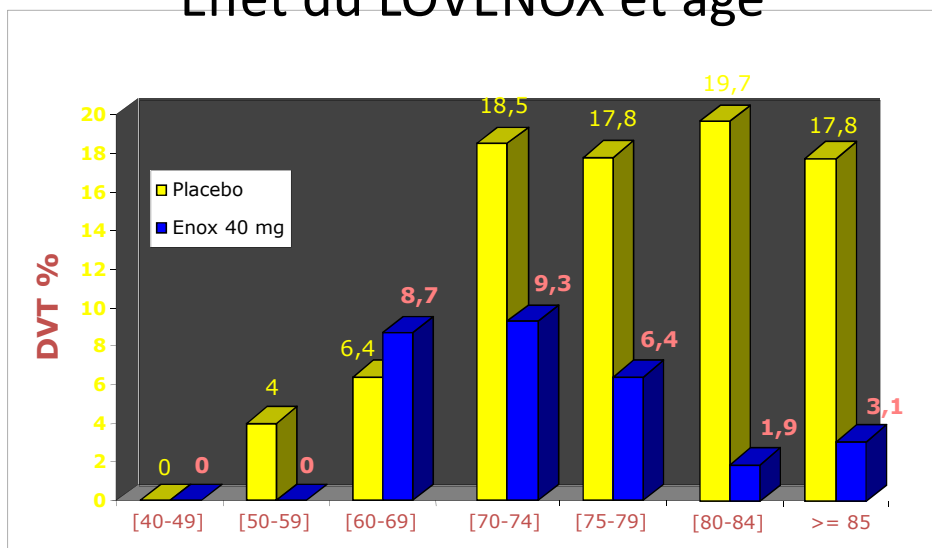
Les études en milieu médical

Large-Scale Randomized Placebo-Controlled Trials of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients

	MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
No. randomized	1102	3706	849
Drug	Enoxaparin	Dalteparin	Fondaparinux
DVT diagnosis	Venogram	Ultrasound	Venogram
Primary end point	VTE	VTE, SCD	VTE
Follow-up	3 mo	90 d	32 d
Reduction primary end point, %	63	45	49
Major bleeding (drug), %	1.7	0.5	0.2
Major bleeding (placebo), %	1.1	0.2	0.2

VTE indicates venous thromboembolism; SCD, sudden cardiac death.

Effet du LOVENOX et âge



L'immobilisation isolée?

- 471 Patients agés institutionalisés: « mobiles » VS « immobiles » (Lit-fauteuil > 3mois)
- Recueil retrospectif 10 ans TV/EP, suivi moyen 3 ans
- **Pas d'augmentation du risque de thrombose**
5% VS 4%, NS

(Gatt *Thromb. Haemost.* 2004)

Les indications reconnues en médecine

- Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ou insuffisance respiratoire
- Ou hospitalisés pour une maladie aigue + immobilisés+ au moins un facteur se risque (cancer actif, atcd de phlébite, sepsis, maladie neurologique aigue, rhumatisme inflammatoire)
- HBPM(Grade 1A), ou HNF (Grade 1A si IR), ou fondaparinux (Grade 1A).

(ACCP 2008)

Faut-il en mettre?

- Mme A, 90 ans: perte d' autonomie progressive, venue aux urgences pour chute et impossibilité de se relever, apyrétique, pas de déficit neurologique
 - Non
- Mr B, 91 ans: grabataire, pneumopathie d' inhalation
 - Oui
- Mr C, 83 ans: dyspnée au moindre effort, crépitants aux deux bases, saturation 95% en AA, Œdème des membres inférieurs, fait quelques pas
 - Oui
- Mr D, 85 ans: HTA, hospitalisé pour une décompensation cardiaque sur passage en FA
 - Efficace
 -
- Mme E, 100 ans: venue aux urgences pour troubles du comportement, calmée par neuroleptiques, CRP 32, apyrétique, BU +
 - Non

Faut-il en mettre?

- Mme F, 90 ans : accident vasculaire cérébral hémorragique, hémiparésie gauche
 - Pas avant 24h , éventuellement après. Contention veineuse.
- Mr G, 91 ans : cancer pulmonaire en phase terminale, alité, troubles de la vigilance, morphine sous-cutané
 - Non
- Mr H, 83 ans : atcd de phlébite post-opératoire, œdème jambe gauche suite à un voyage, dyspnée récente
 - Efficace
- Mr I, 85 ans : décompensation de BPCO sur une surinfection bronchique, va seul au toilette
 - Oui
- Mme J, 88 ans : Lymphome, en Hôpital de jour pour une chimiothérapie
 - Non

Durée ?

- Médecine: jusqu' à la sortie sans dépasser 14 (ou 21) jours
- Chirurgie orthopédique: 10 à 35 jours

Quand et comment prescrire une HBPM en curatif?

- 1 ou 2 injections SC /j
- Indications - durée:
 - TVP/EP : 10 j relais AVK compris
 - Angor instable (SCA ST-) : 8 j max
- Précautions :
 - fonction rénale ++(CI si < 30ml/min)
 - Surveillance anti Xa si RH élevé (pts agés, CG < 50ml/min, > 10 j)

afssaps.sante.fr

Les AVK

Les AVK disponibles

Spécialité	Demi-vie (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Sécabilité
1/2 vie intermédiaire				
Acénocoumarol				
(Sintrom [®])	8-9	2-10	4	4
(Mini-Sintrom [®])			1	1
1/2 vie longue :				
Fluindione	30	20-40	20	4
(Préviscan [®])				
Warfarine				
(Coumadine 2 mg [®])	35-45	2-15	2	2
(Coumadine 5 mg [®])			5	2

Indications

Indication	Remarque	Durée
Ttt de la MVTE	En relais de l' Héparine	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 mois le plus souvent ■ 3-6 mois proposé par certains ■ 4-6 semaines pour TVP distale avec disparition du FdR ■ >6 mois si persistance du FdR

Indications (2)

Indication	Remarque	Durée
Prothèse valvulaire	Fondamental	<ul style="list-style-type: none"> ■ A vie si prothèse mécanique ou si autre facteur de risque (ACFA) ■ 3 mois si bioprothèse et pas d' autre risque

Indications (3)

Indication	Remarque	Durée
Cardiopathies emboligènes ■ FA/Flutter/ tachy atriale		■ A vie ou tant que persiste le facteur ajouté ou que le rapport bénéfice risque est favorable

Indications (4)

Indication	Remarque	Durée
IDM compliqués	En cas de : ■ Anévrysme VG ■ Thrombus intra-cavitaire ■ Dysfonction VG sévère ■ FA ■ Allergie/intolérance aspirine et Plavix®	■ A vie ou tant que persiste le facteur ajouté ou que le rapport bénéfice risque est favorable

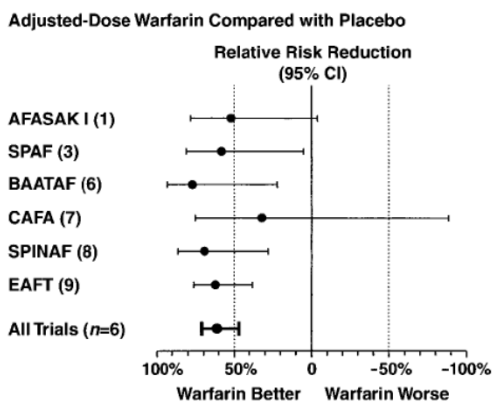
La FA non valvulaire

- Faut-il donner des anticoagulants?
- Peut-on préférer les anti-agrégants plaquettaires?
- Quel niveau de preuve a-t-on pour décider?

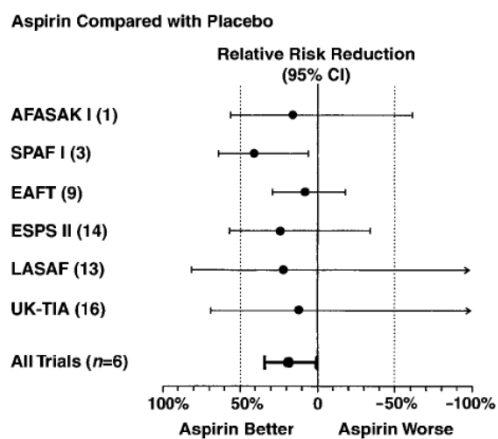
Le risque

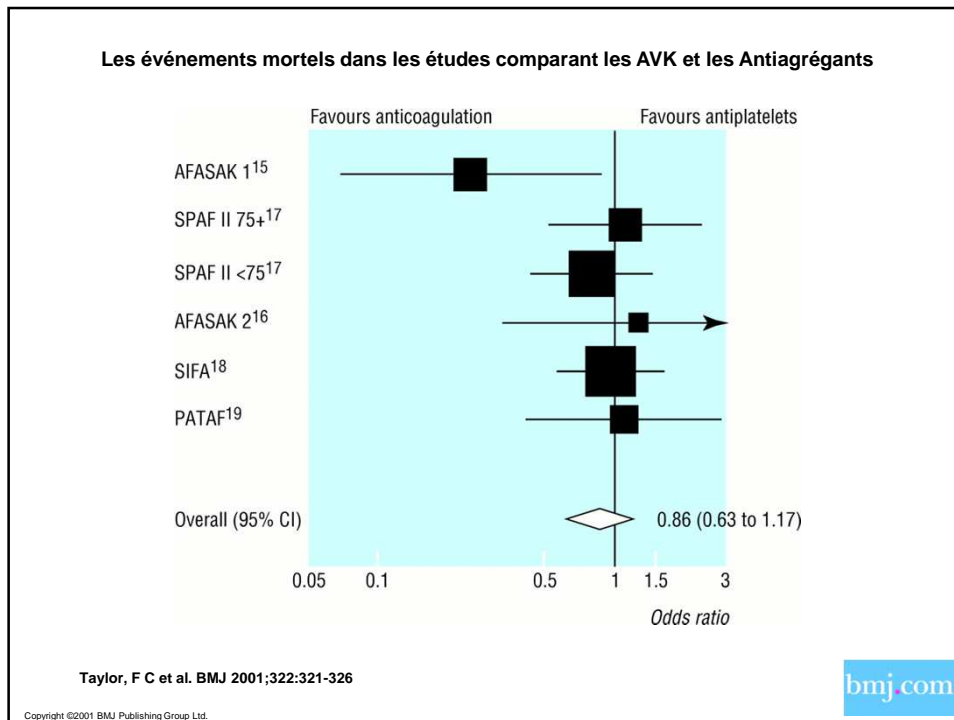
- 10-15% des AVC sont dues à FA
- Ce chiffre passe à 25% chez PA>80 (FA touche 8.8% des PA>80)

Warfarin ou rien dans l' ACFA?



Et l' aspirine





BAFTA

- Age sup à 75 ans (81,5 en moyenne)
- Quand le médecin traitant hésite...
- Bénéfice des AVK, risque hémorragique équivalent

Bénéfice individuel

- Ne pas être grabataire, avoir une vie de relation
- Etre à risque : CHADS2
 - ATCD d'AIT ou d'AVC
 - HTA traitée ou PA syst > 140
 - Diabète
 - Atcd d'ICC
 - Age > 75 ans

Les facteurs moins assurés

- Les troubles de l'équilibre
- La mauvaise compliance aux autres traitements
- La difficulté à organiser les prises de sang
- Les troubles cognitifs
- FACTEUR SUR MAIS A PART: La volonté du patient

AVK dans l' ACFA

- Ttt à visée préventive
- Ttt non-urgent (pas d' HBPM systématique)
- Ttt efficace mais risqué et contraignant
- Peut être suspendu quelques jours
- Doit être interrompu si les risques dépasse les bénéfices


Les CI

- hypersensibilité connue au produit choisi ou à sa famille (dérivés coumariniques ou de l'indanedione) ou à l'un des excipients
- insuffisance hépatique sévère
- allaitement, grossesse
- En association avec :
 - Acide acétylsalicylique $\geq 3g/j$
 - Miconazole (Daktarin®) (voie générale ou gel buccal)
 - Millepertuis (plante utilisée en phytothérapie)
 - Phénylbutazone (Butazolidine®) par voie générale

Les CI relatives

- Cl creat <20
- AINS, Aspirine
- Chloramphénicol, 5FU
- Lésions organiques susceptible de saigner
- Intervention neurochirurgicale, ophtalmo récente
- VO
- HTA maligne (Pad > 120)
- AVC récent

Les interactions médicamenteuses

<u>Mécanisme</u>	<u>Médicaments</u>
Interaction pharmacocinétique Inhibition de la clairance	 Amiodarone, Sulfamides, Miconazole, Métronidazole, Phenylbutazone
Interactions pharmacologiques Augmentation du métabolisme des fact. de la coag. Inhibition des fonctions plaquettaires Inhibition de la coagulation Diminution du taux de vit K destruction de la flore intestinale inhibition de l'absorption de vit K	L-thyroxine Aspirine, AINS, Ticlopidine, IRS Héparines Antibiotiques Huile de paraffine
Inconnu	Clofibrate, Paracétamol

Les interactions médicamenteuses



modification du traitement
dans les 10 jours précédant le surdosage
41/69 = 59%

Augmentin® :	9 cas	Cordarone® :	10 cas
Flagyl® :	7 cas	Triflucan® :	5 cas
Clamoxyl® :	4 cas	Lasilix® :	2 cas
Rocephine® :	4 cas		
Oflozet® :	2 cas		
Rulid® :	2 cas		

Siguret, Presse Med 2003

La surveillance biologique

- Elle repose sur l'INR. Chez le sujet non traité, l'INR vaut 1.
- Sous traitement anticoagulant par AVK, la valeur de l'INR à atteindre dépend de la pathologie traitée. Dans la plupart des cas, l'INR doit être compris entre 2 et 3.
- On fait monter l'INR en augmentant la dose d'AVK, et descendre l'INR en diminuant la dose.
- Il faut 2 à 3 jours pour que l'INR varie après une modification de dose.
- Fréquence INR :
 - tous les 2 à 3 jours jusqu' à l'équilibre
 - espacer 1x/sem → 1x/15j → mini 1x/mois
 - reprendre haute fréquence dès que : pathologie intercurrente, toute modification de ttt
- * Avoir en tête le délai d' action de l' AVK +++

L' éducation du patient

- Prendre le médicament régulièrement, à heure fixe.
- Ne jamais augmenter ou diminuer la dose sans avis médical.
- A chaque résultat d' INR, si vous n' êtes pas sûr, il est indispensable de téléphoner à votre médecin pour adapter la dose.
- En cas d' oubli ou d' erreur de dose, appelez votre médecin.

L' éducation du patient

- Prévenez immédiatement votre médecin:
 - En cas de saignements de nez, de gencives, d'ecchymoses, d' urines rouges, de selles noires ou rouges.
 - En cas de fièvre ou d'éruptions cutanées.
- Evitez:
 - Les situation à risque de traumatisme et activités utilisant des objets tranchants ou contondants (bricolage)
 - Les piqûres quelles qu'elles soient : intramusculaires, injections, acupuncture
- Prévenez:
 - Votre dentiste, votre chirurgien, votre gynécologue et tout nouveau consultant que vous êtes sous traitement anticoagulant
 - Signalez à votre médecin tout médicament que vous prenez (de façon régulière ou non)
 - Appelez votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament

Le régime alimentaire

- Le traitement par AVK ne justifie pas de suivre un régime particulier.
- Ce n'est qu'en cas d'anticoagulation chroniquement mal équilibrée qu'il convient de faire une enquête alimentaire détaillée pour préciser les écarts à éviter, notamment la consommation excessive d'aliments ayant une teneur particulièrement élevée en vitamine K :
 - - Abats - Choucroute - Fenouil
 - - Avocat - Choux / choux-fleurs/ - Foie
 - - Brocolis choux de Bruxelles - Laitue
 - Carottes - Epinard - Tomate

Evaluation du risque thrombo-embolique

CHADS₂

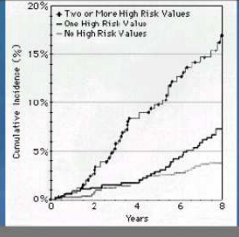
CHA₂DS₂-VASC

**FA non valvulaire: Estimation du Risque d'AVC
score CHADS₂**

C HF	Insuffisance cardiaque : 1 point
H	HTA : 1 point
A	Age ≥ 75 ans : 1 point
D	Diabète: 1 point
Stroke	Antécédents d'AVC ou AIT: 2 points

• **Risque d'AVC par an sans traitement antithrombotique**

- score= 0 risque = 1.9 % par an
- = 1 risque = 2.8 %
- 2 risque = 4 %
- 4 risque = 8.5 %
- 5 risque = 12.5 %
- 6 risque = 18.2 %




Limite: facteurs de risque cliniques seuls pris en compte

**Score clinique de risque thrombo-embolique de la FA non valvulaire
CHA₂DS₂-VASc**

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
→ Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
→ Vascular disease*	1
→ Age 65-74	1
→ Sex category [i.e. female sex]	1
Maximum score	9

Score ≥ 2 : AVK

www.escardio.org 

Evaluation du risque hémorragique

HAS-BLED
HEMORRHAGE

Risques particuliers du sujet âgé

HAS-BLED: Score de risque hémorragique pour les AVK dans la FA

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each) Aspirine ...	1 or 2
		Maximum 9 points

www.escardio.org

Score ≥ 3 : RISQUE ELEVE



Mais peu adapté au sujet âgé, population à risque plus élevé ?

Score HEMORR2HAGES (maximum : 12)

Item	Facteurs de risque	Score
H	Maladie hépatique ou rénale	1
E	Alcoolisme	1
M	Cancer	1
O	Age > 75 ans	1
R	Thrombopénie	1
H	HTA (mal contrôlée)	1
A	Anémie	1
G	Facteurs génétiques	1
E	Risques de chute	1
S	AVC	1
Antécédent d'hémorragie		+ 2

Gage B et al. *Am Heart J.* 2006 ; 151 : 713-719

Risque hémorragique croissant avec l'âge

- Age (interactions médicamenteuses, chutes et troubles de la marche, déclin cognitif...)
 - HTA, diabète, insuffisance rénale
 - ATCD d'hémorragie digestive
 - Leucoaraïose
 - Cancers, anémie
 - Qualité de la surveillance
 - Risque majeur si INR > 4.5
- **Sujet âgé: risque embolique et risque hémorragique élevés.**
 ⇒ Décision individuelle, en analysant les facteurs de risque
 ⇒ INR toujours < 3 (et peut-être à 2.5 aux grands âges)

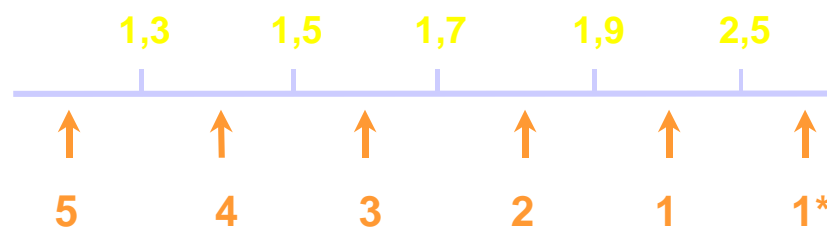
Risque hémorragique des AVK élevé la 1ere année

- Éviter surdosages pendant le relais héparine-AVK
- 1ere année d'AVK:
 - Hémorragie majeure x 3 après 80 ans (13% vs 4.7% avant 80 ans)
 - Arrêt des AVK avant 1 an: 25%
 - Risque +++ dans le 1^{er} trimestre si âge > 80 ans et si surdosage INR > 4
- Éviter AVK + aspirine + clopidogrel (pas de stent actif...)

Active W 2006
Hylek 2007

SCHEMA D' INITIATION DE LA WARFARINE

INR après 3 prises de 4 mg de warfarine



Posologie d'équilibre « prédite » (mg)

* arrêt de warfarine jusqu' à INR < 2,5 puis reprendre à la dose indiquée

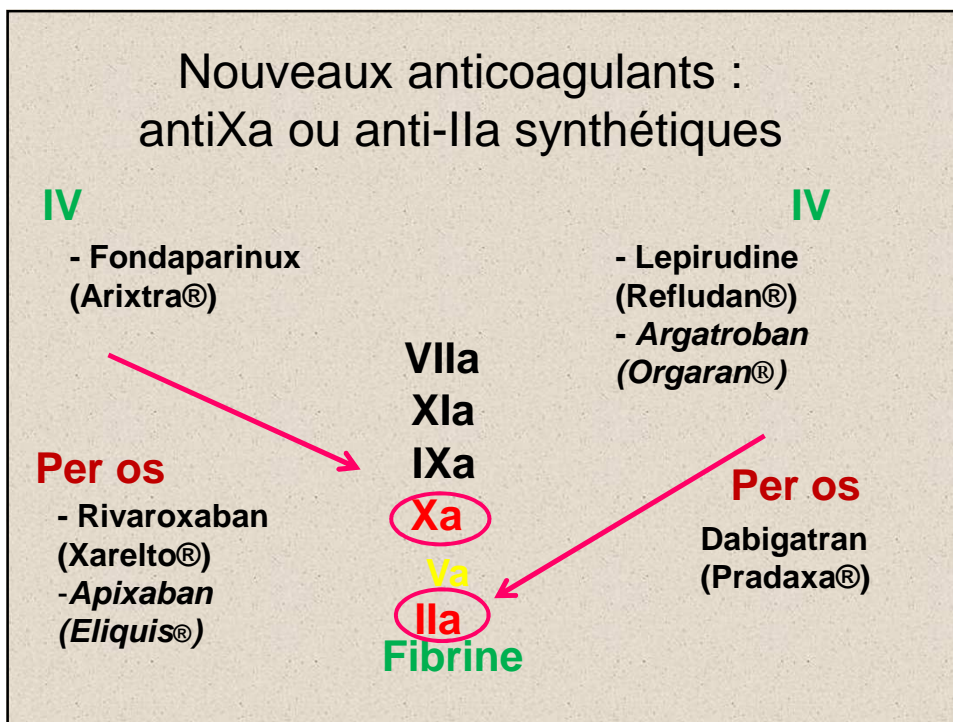
**CONDUITES PRATIQUES EN CAS D' INR TROP ELEVE
asymptomatique ou hémorragie minime**

Circonstances	Conduite à tenir
INR < 4	Pas de saut de prise Pas de Vitamine K
INR entre 4 et 6	Saut d'une prise Pas de vitamine K

**CONDUITES PRATIQUES EN CAS D' INR TROP ELEVE
asymptomatique ou hémorragie minime**

Circonstances	Conduite à tenir
INR entre 6 et 10	Arrêt des AVK Vitamine K 1 à 2mg PO
INR >10	Hospitalisation Arrêt des AVK Vitamine K 5 mg PO

CONDUITES PRATIQUES EN CAS DE COMPLICATION	
HEMORRAGIQUE GRAVE	
Circonstances	Conduite à tenir
Qq soit l'INR	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation - PPSB - Vitamine K IV ou PO - Arrêt des AVK
Saignement majeur	<p>Hospitalisation</p> <p>PPSB (Kaskadil®) et(ou) si besoin, perfusions de plasma frais congelé (PFC).</p> <p>vitamine K1 10 mg en IV , à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures selon le degré d'urgence, et</p> <p><small>Après traitement par de fortes doses de vitamine K1, un délai sera observé avant le retour à l'efficacité des AVK. Dans ce cas, il faudra utiliser de l'héparine en attendant que les AVK soient efficaces, et surtout éviter de trop augmenter la posologie de ces derniers.</small></p>



Nouveaux anticoagulants

- anticoagulant oraux : anti Xa (Rivaroxaban, Apixaban) ou anti II a (Dabigatran)
- Indications AMM: prevention MVTE, curatif FA , curatif MTVE(Rivaroxaban) curatif MTEV
- CI : Insuf rénale (++ anti II a), interactions spécifiques
- Pas de surveillance biologique, pas d'antidote
- Efficacité: non infériorité

