

# MANIEMENT DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE

E. PAUTAS

Inserm U-765

Unité Gériatrique Aiguë

Hôpital Charles Foix - AP-HP



# Objectifs pédagogiques

- **Maniement des héparines et héparinoïdes**

  - \* **thrombo-prophylaxie milieu médical**

  - \* **traitement « curatif »**

- **Maniement des AVK**

- **Petit mot sur nouveaux anticoagulants**

# Conflits d'intérêt

- Consultant pour les laboratoires Sanofi, et les laboratoires Léo :

\* mise en place et réalisation de formations sur pathologies

thrombo-emboliques et anticoagulants

\* steering comitee de l'étude IRIS (Léo)

- Interventions dans symposiums ou réunions FMC organisés par Sanofi-

Aventis, Léo, GSK :

\* anticoagulants chez les sujets âgés

---

# HEPARINE ET DERIVES HEPARINIQUES

# Héparine et dérivés hépariniques

## Héparine non fractionnée (HNF)

IV : Héparine Choay<sup>®</sup>

SC : Calciparine<sup>®</sup>

## Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

daltéparine

Fragmine<sup>®</sup>

nadroparine

Fraxiparine<sup>®</sup> , Fraxodi<sup>®</sup>

énoxaparine

Lovenox<sup>®</sup>

tinzaparine

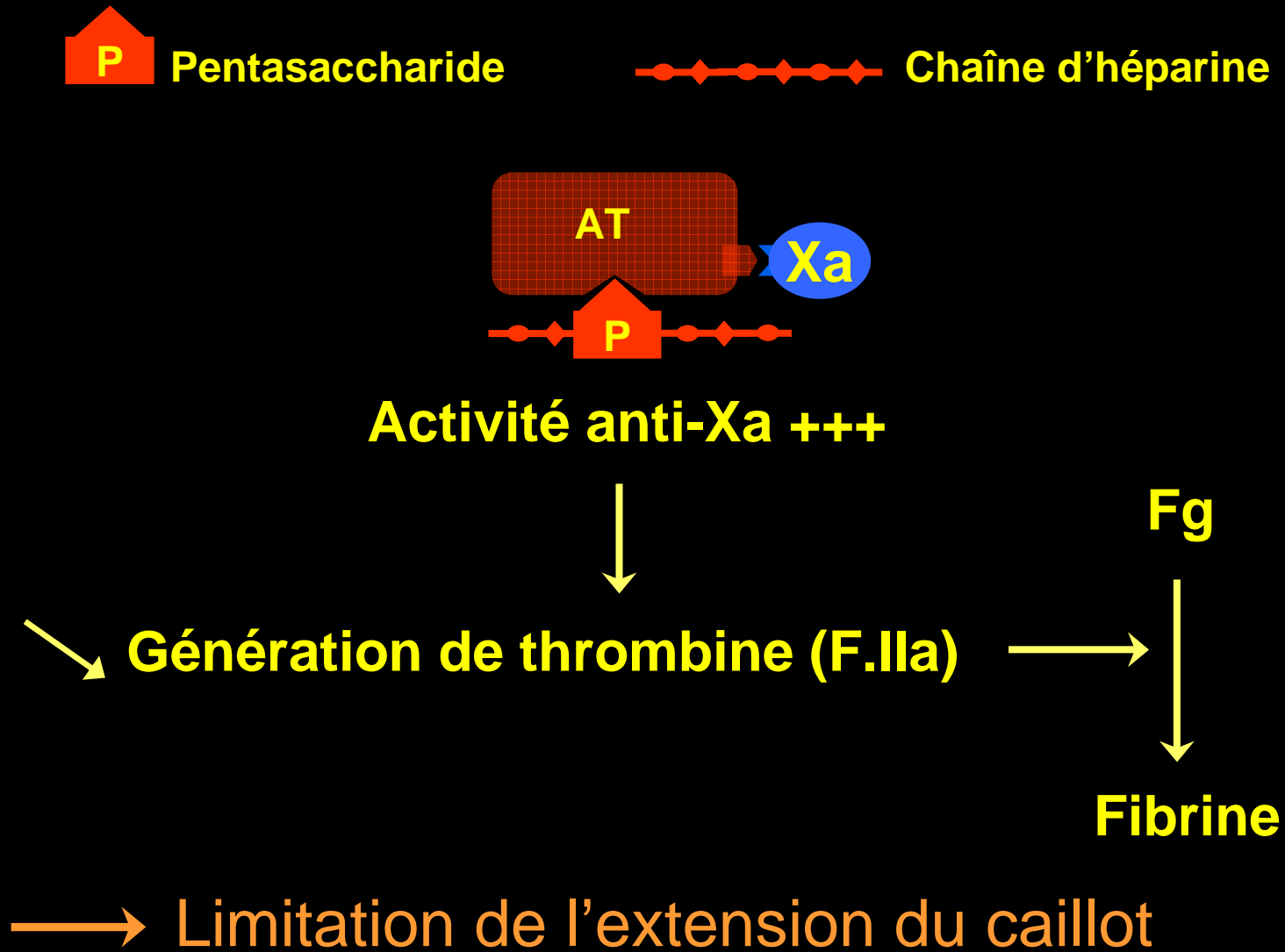
Innohep<sup>®</sup>

## Pentasaccharide

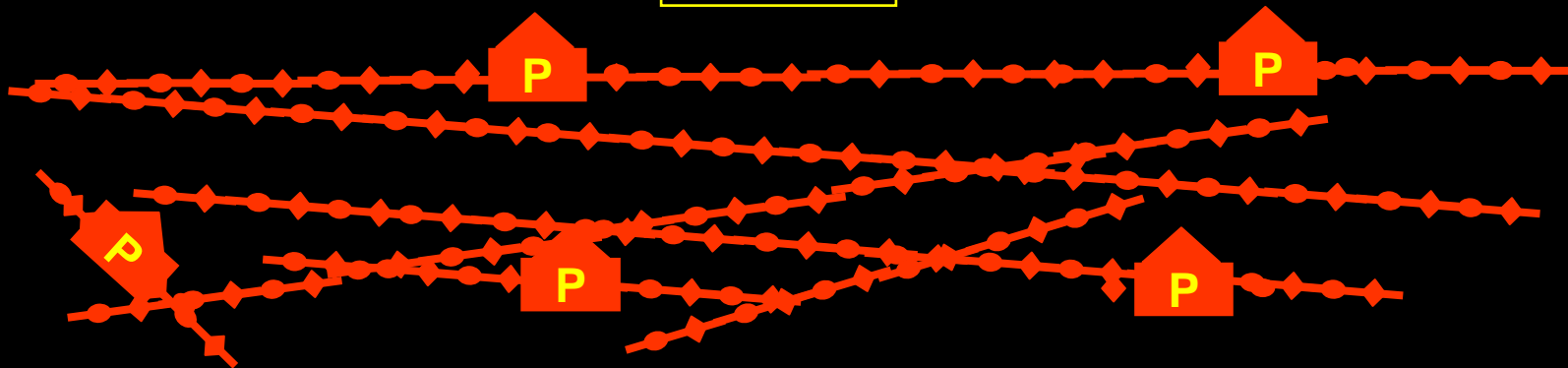
fondaparinux

Arixtra<sup>®</sup>

# Pharmacologie



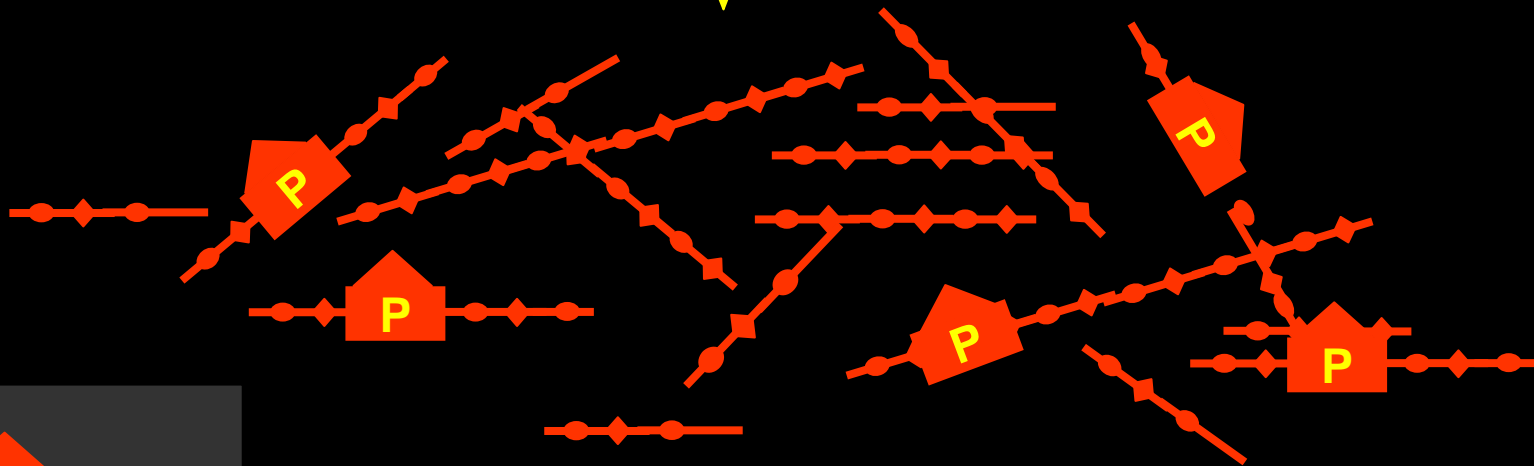
**HNF**



**Dépolymérisation  
chimique**



**Digestion  
enzymatique**



**Pentasaccharide**

**HBPM**

## Héparine non fractionnée : HNF

- Variabilité inter-individuelle de l'effet anticoagulant :
  - => dose à adapter en fonction des résultats biologiques
  - => surveillance biologique 1 x/jour quand traitement curatif
- 2 à 3 inj/jour ou seringue électrique
- Elimination par système réticulo-endothélial et le rein

## HBPM

- Prédicibilité de l'effet anticoagulant :
  - => dose fixe (en fonction du poids)
  - => pas de surveillance bio sauf cas particuliers (sujets âgés, IR)
- 1 ou 2 inj/ jour
- Elimination rénale
- Moindre risque de thrombopénie induite par l'héparine

## Fondaparinux

- Prédicibilité de l'effet => dose fixe et pas de surveillance bio
- 1 inj/ jour
- Elimination rénale
- Pas de thrombopénie induite par l'héparine



---

# **HEPARINE ET DERIVES HEPARINIQUES EN PREVENTIF**

---

# Dérivés hépariniques : traitements préventifs

Nom	Indication	Dose (UI anti-Xa ou mg) 1 x/24h
Fraxiparine® Lovenox® Fragmine® Innohep®	Prévention milieu chirurgical Risque modéré	2 850 UI 2000 UI (20 mg) 2500 UI 2500 UI
Innohep®	Risque majoré	3500 UI
Fraxiparine® Lovenox® Fragmine® Innohep® Arixtra®	Prévention milieu chirurgical Risque élevé	40-60 UI/kg 4000 UI (40 mg) 5000 UI 4500 UI 2,5 mg
Lovenox® Fragmine® Arixtra®	Prévention milieu médical	4000 UI (40 mg) 5000 UI 2,5 mg

# Recommandations prophylaxie orthopédie

## ANAES/SFAR

## ACCP (*Chest 2008*)

**PTH**

**HBPM-fondaparinux  
42 jours**

**HBPM-fondaparinux-AVK  
28 à 35 jours**

**PTG**

**HBPM-fondaparinux  
14 jours ou plus si  
patients à risque ++**

**HBPM-fondaparinux-AVK  
10 à 35 jours**

**Fracture  
de  
hanche**

**HBPM-fondaparinux  
35 jours**

**fondaparinux  
28 à 35 jours**

⇒ **Indications AMM + Consensus**

**enoxaparine (Lovenox®) 40 mg**

**ou daltéparine (Fragmine®) 5000 UI**

**ou fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg**

**traitement prophylactique des TVP**

**chez les patients alités pour une affection médicale aiguë**

**durée < 14 jours**



HBPM déconseillées si CI Créat < 30 ml/mn

Fonda contre-indiqué si CI Créat < 20 ml/mn

1,5 mg conseillé si CI Créat < 50 ml/mn... sur RCP

# Population âgée des études de thromboprophylaxie

**MEDENOX / PREVENT**

**Âge moyen**

**73 ± 10 ans**

**68 ± 10 ans**

**554 > 75 ans**

**(50,2 %)**

**1126 > 75 ans**

**(30,4 %)**

**ARTEMIS**

**Âge moyen**

**74 ± 8 ans**

**439 ≥ 75 ans**

**(51,7 %)**

# MAIS ... en pratique ?

## \* Adéquation de thromboprophylaxie médicamenteuse sur 1373 pts de SSR

Prescrite : 746 patients

Recommandée : 347

⇒ **53,5 % des traitements inadaptés**

*Sellier Arch Intern Med 2006*

## \* Adéquation de thromboprophylaxie médicamenteuse sur 691 pts Ch Foix (115 CS, 222 SSR, 354 SLD)

Prescrite : 50 patients

Recommandée : 44

⇒ **12 % des traitements inadaptés**

*Pautas SFGG 2008*

# Diminution de déambulation = facteur de risque spécifique du sujet âgé?

*Gatt Thromb Haemost 2004*

- 471 sujets institutionnalisés - âge moyen  $85 \pm 8$  ans
- recueil rétrospectif des TVP ou EP diagnostiquées sur 10 ans
- immobilisation = lit ou fauteuil, prolongée > 3 mois

	Mobile	Immuable
<b>No.</b>	<b>348</b>	<b>220</b>
<b>Mean follow-up</b>	<b>3.2 yrs</b>	<b>2.6 yrs</b>
<b>VTE</b>	<b>18 (5%)</b>	<b>8 (4%)</b>
<b>VTE/1000 pt-yrs</b>	<b>16</b>	<b>14</b>

**Chronic immobilization does not increase VTE risk in elderly**

# Thromboprophylaxie en gériatrie

## \* Utilisation d'une HBPM « low dose » empirique sur 1373 pts

Prescrite : 298 patients

Recommandée : 0

Phase pré-intervention	175 pts (24,7 %)
Phase post-intervention	123 pts (18,5 %)

$p = 0,006$

*Sellier Arch Intern Med 2006*

## \* Utilisation d'une HBPM « low dose » empirique sur 691 pts

Prescrite : 3 patients (6%)

Recommandée : 0

*Pautas SFGG 2008*



---

# **HEPARINE ET DERIVES HEPARINIQUES EN CURATIF**

# Dérivés hépariniques : traitements curatifs

HBPM	Indications	Posologie
<b>Schémas à 2 injections SC par jour</b>		
Fragmine®	TVP, angor	100 UI/kg/ <u>12h</u>
Lovenox®	TVP±EP, angor	100 UI/kg/ <u>12h</u>
Fraxiparine®	TVP, angor	85 UI/kg/ <u>12h</u>
<b>Schémas à 1 seule injection SC par jour</b>		
Innohep®	TVP, EP	175 UI/kg/24h
Fraxodi®	TVP	171 UI/kg/24h
Arixtra®	TVP, EP	7,5 mg/24h*

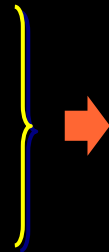
*Angor : angor instable en phase aiguë sans onde Q*

*\* Si patient entre 50 et 100 kg, 5 mg si < 50 kg, 10 mg si > 100 kg*

**Dérives hépariniques en curatif :  
problématique  
du patient âgé et/ou insuffisant rénal**

**Vieillesse physiologique**

**Polypathologie et polymédication**



**Altération  
de la fonction rénale**

**Élimination rénale**

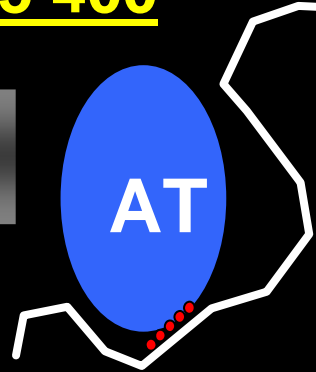


**Risque d'accumulation**

# Elimination des dérivés hépariniques

MM > 5 400

HEPARINE NON  
FRACTIONNEE



*Fixation endothéliale*

Demi-vie variable

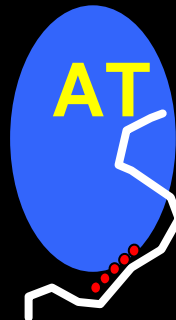


**Grandes variations individuelles**

MM < 5 400

HBPM

pentasccharide



*Elimination rénale*

Demi-vie 3-5 h



**Corrélation avec la fonction rénale**

# Recommandations AFSSaPS *(sept 2002)*

- **Contre-indication pour HBPM en traitement curatif : insuffisance rénale sévère (Cl créat < de l'ordre de 30 mL/min)**
  - *dans ce cas : HNF peut être utilisée*
  - *HBPM curative déconseillée si Cl créat entre 30 et 60 mL/min*
- **Mise en garde sur le risque hémorragique pour :**
  - *sujet âgé*
  - *insuffisant rénal*
  - *traitement curatif prolongé au-delà de 10 jours*
  - *non respect des modalités thérapeutiques conseillées*

**→ surveillance de l'anti-Xa**
- **Précaution d'emploi :**
  - *évaluer systématiquement la fonction rénale des patients > 75 ans par la formule de Cockcroft*

# HBPM

## études pharmacocinétiques chez le sujet âgé

nadroparine (Fraxodi<sup>®</sup>) (171 UI/kg/24h)

*Mismetti et al, Thromb Haemost, 1998*

tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>) (175 UI/kg/24 h)

*Siguret et al, Thromb Haemost, 2000*

énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) (1 mg/kg/12h)

*Chow et al, J Clin Pharmacol, 2003*

énoxaparine (40mg/j) / tinzaparine (4500 UI/j)

*Mahé et al, Thromb Haemost, 2007*



**Suivi de l'activité anti-Xa**

**Dépister : surdosage, accumulation**

# Profils pharmacocinétiques des HBPM chez le patient âgé

- Le retentissement de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des HBPM varie d'une molécule à l'autre.
- La distribution des chaînes d'héparine (PM) est différente pour la nadroparine (PM 4200-4800), l'énoxaparine (PM 3500-5500), la tinzaparine (PM 5800-6750).
- La part relative d'élimination rénale et du système réticulo-endothélial est différente pour chaque préparation.

Pertinence clinique de ces différences pharmacocinétiques?  
Pertinence du cut-off de Cl. Créat. à 30 mL/min ?

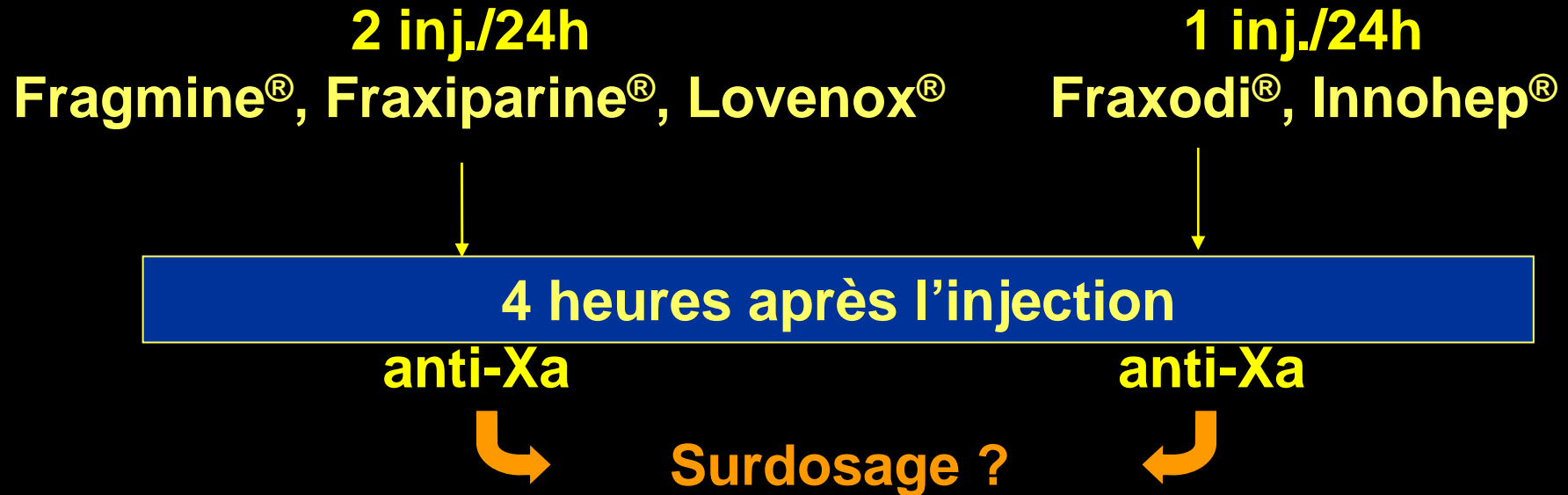
# Améliorer la tolérance chez le patient âgé insuffisant rénal

- ➔ **Respect des modalités d'administration**
  - évaluation de la fonction rénale
  - dose adaptée au poids précis
  - durée de traitement
  - association médicamenteuses dangereuses
  
- ➔ **Réduire d'emblée les doses initiales** **Efficacité ??**

*Collet et al, J Am Coll Cardiol 2003*  
*Montalescot et al, Circulation 2004*
  
- ➔ **Surveiller l'activité anti-Xa (surdosage, accumulation) :**
  - interprétation propre à chaque dérivé héparinique
  - en cas de surdosage, quelle adaptation de dose ?
  
- ➔ **Utiliser HNF : tolérance chez le sujet âgé ?**



# Surveillance biologique HBPM curative



Quand ? Qui ?

- après 2 ou 3ème inj.
- + au delà de 10 jours +++
- chez IR (Cl. Créat < 60 mL/min)
- en cas de saignement
- après 75 ans

# Anti-Xa (UI/mL) au pic : seuil de surdosage

**Deux injections  
par jour**  
*(3 à 4 heures après inj.)*

**Injection unique  
par jour**  
*(4 à 6 heures après inj.)*

**Fraxiparine<sup>®</sup>**

**ND**

**Fraxodi<sup>®</sup>**

**1,8**

**Lovenox<sup>®</sup>**

**1,20**

**Fragmine<sup>®</sup>**

**1,00**

**Innohep<sup>®</sup>**

**1,5**

# Conduite à tenir en cas d'activité anti-Xa supérieure au seuil de surdosage

- Contamination par de l'héparine (tube prélevé après un tube hépariné ou sur le bras perfusé) ?
- Posologie calculée correctement?
  - calcul de la dose en fonction du poids
  - poids précis du patient
- Correspondance entre le volume injecté et la dose à administrer?
- Evaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft?

## Conduite à tenir en cas d'activité anti-Xa basse (< 0.5 UI/ml)

- L'injection a-t-elle été faite?
- Respect de l'heure de prélèvement par rapport à l'heure d'injection?
- Posologie calculée correctement?
  - calcul de la dose en fonction du poids
  - poids précis du patient
- Correspondance entre le volume injecté et la dose à administrer?
- Délai entre le prélèvement et la centrifugation > 2h?

## HNF - Traitement curatif

- Voie IV continue, SC (2 ou 3 inj. /24h)
- Dose initiale chez le sujet > 65 ans : bolus 50 U/kg

puis 300 à 400 UI/kg/24h

*Campbell et al., Arch Int Med, 1996*

- Grande variabilité inter- et intra-individuelle
- Surveillance quotidienne :
  - \* TCA : 1,5 à 3,0 / témoin mais faussé si F.VIII ↑↑
  - \* Activité anti-Xa : 0,3 à 0,7 UI/mL



---

# **LES ANTIVITAMINES K**

# Risque hémorragique et AVK

## Incidence annuelle accidents hémorragiques :

fatals	0,4 - 0,8 %
majeurs	0,5 - 4,2 % études 1,2 - 7,4 % cohortes
mineurs	2 - 24 %

## Localisations :

intra-crâniennes : 0,3 – 0,5% (25-50% mortalité)

les plus fréquentes : hémorragies digestives, hématuries

**Augmentation du risque avec l'âge : x 2 à x 3 chez > 75 ans**

*Pautas et al., Drugs Aging 2006  
Mant et al., BAFTA, Lancet 2007  
Hylek et al., Circulation 2007*



# Risque hémorragique du sujet âgé

## Patient

**Age** ↑ gravité et fréquence

### Antécédents et co-morbidités

saignements gastro-intestinaux

AVC

insuffisance rénale

cardiopathie évoluée

HTA

cancer?

démence?      chuteur?

## Traitement

### Période d'initiation

1er mois = période à haut risque

dose initiale

délai d'obtention de l'équilibre

### Surdosage biologique

risque hémorragique x 1,5 -2 /point d'INR

**Comorbidités** → polymédication → interactions médicamenteuses

→ difficultés d'observance et/ou de surveillance

## Choix de warfarine : pourquoi ?

- AVK à demi-vie longue limite les fluctuations de l'INR
- Warfarine = « *the* » AVK des essais cliniques
- Galénique (2mg bisécable) adaptée aux posologies gériatriques

**Problème... moins connue en France (< 10% des prescriptions)**

## AVK : dose initiale chez le sujet âgé

- **AFSSaPS : diminuer la dose de 50 %** (<http://afssaps.sante.fr>)
- **Guidelines AGS : débuter warfarine  $\leq$  5 mg/j**  
*JAGS 2002*
- **Posologie à l'équilibre pour la warfarine (Coumadine®) :**
  - **4 mg/j à 70 ans** (*Redwood 1991*)
  - **28 patients âge moyen = 84 ans ; 3,1 mg/j** (*Siguret 2001*)
  - **97 patients âge moyen = 85 ans ; 3,5 mg/j** (*Pautas 2001*)

# Algorithme posologique validé en gériatrie

Jour	INR	Posologie quotidienne de warfarine
J0	ND	4 mg
J1	ND	4 mg
J2	ND	4 mg
J3	$< 1,3$ $1,3 \leq \text{INR} < 1,5$ $1,5 \leq \text{INR} < 1,7$ $1,7 \leq \text{INR} < 1,9$ $1,9 \leq \text{INR} < 2,5$ $> 2,5$	5 mg 4 mg 3 mg 2 mg 1 mg Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à $\text{INR} < 2,5$ puis 1 mg
J 6±1	$\text{INR} \leq 1,6$ $1,6 < \text{INR} \leq 2,5$ $2,5 < \text{INR} \leq 3,5$ si poso. warfarine $\geq 2\text{mg}$ si poso. warfarine = 1 mg $> 3,5$	Augmenter la posologie de 1 mg/j Maintenir la même posologie Réduire la posologie de 1 mg/jour Maintenir la posologie à 1 mg par jour Cf gestion des surdosages (HAS 2008)

# Maniement des AVK / Grandes lignes

**\* Médicaments à marge thérapeutique étroite**

**\* Fréquence INR :**

**- tous les 2 à 3 jours jusqu'à équilibre**

**- espacer 1 x/sem → 1 x/15j → mini 1 x/mois**

**- reprendre haute fréquence dès que :**

**pathologie intercurrente**

**toute modification de traitement**

# **Situations cliniques nécessitant un contrôle renforcé d'INR**

- **Infection**
- **Poussée d'insuffisance cardiaque**
- **Déshydratation /troubles digestifs (anorexie, diarrhée)**
- **Dénutrition**
- **Problème d'observance (dépression, troubles cognitifs)**
- **Changement thérapeutique**  
(introduction ou arrêt d'un médicament)

# Maniement des AVK / Grandes lignes

\* **Médicaments à marge thérapeutique étroite**

\* **Fréquence INR :**

- tous les 2 à 3 j jusqu'à équilibre

- espacer 1x/sem → 1x/15j → mini 1x/mois

- reprendre haute fréquence dès que :

pathologie intercurrente

toute modification de traitement

\* **Éducation du patient +++ même âgé (ou entourage)**

# AVK : médicaments potentialisateurs

*Holbrook Arch Intern Med 2005*

## Mécanisme



### **Interaction pharmacocinétique**

Interactions avec les CYP450 => diminution de la clairance

### **Interactions pharmacologiques**

Augmentation du métabolisme des fact. de la coag.

Inhibition des fonctions plaquettaires

Inhibition de la coagulation

Diminution du taux de vit K<sub>1</sub>

destruction de la flore intestinale

inhibition de l'absorption de vit K

**Inconnu**

## Médicaments

Amiodarone, Sulfamides,  
Miconazole, Métronidazole,  
Phénylbutazone

L-thyroxine

Aspirine, AINS, tiénoxyridines, IRS

Héparines

Antibiotiques

Huile de paraffine

Clofibrate, Statine, Paracétamol



# Régime alimentaire ?

*afssaps-sante.fr*

**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 vit K :**

- |            |   |           |
|------------|---|-----------|
| - Abats    | - Choucroute                                  | - Fenouil |
| - Avocat   | - Choux / choux-fleurs/<br>choux de Bruxelles | - Foie    |
| - Brocolis |   | - Laitue  |
| - Carottes | - Epinard                                     | - Tomate  |

# Gestion des surdosages en AVK (INR cible 2,5)

HAS 2008  
ACCP 2008

INR < 4,0

INR < 5,0

INR entre 4,0 et 5,9

réduire doses ultérieures

ou

sauter prise(s)

INR quotidien => INR zone cible

réduire doses ultérieures

INR entre 6,0 et 9,9

INR entre 5,0 et 8,9

interrompre + vitK 1-2 mg *per os*

interrompre + vitK 1-2,5 mg *per os*

INR quotidien => INR zone cible

± renouvellement vitK

réduire doses ultérieures

INR ≥ 10

INR ≥ 9

interrompre + vitK 5 mg *per os*

interrompre + vitK 2,5-5 mg *per os*

INR quotidien => INR zone cible

± renouvellement vitK

réduire doses ultérieures

# Gestion des hémorragies graves sous AVK

HAS 2008

## Au moins 1 critère = hémorragie grave (ou potentiellement grave)

- instabilité hémodynamique  
PAS < 90 mmHg ou -40 mmHg par rapport à PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg,  
ou tout signe de choc
- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels  
nécessité geste hémostatique urgent : chirurgie, radio interventionnelle, endoscopie
- nécessité transfusion de culots globulaires
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - hémorragie intracrânienne et intraspinale, intraoculaire et rétro-orbitaire
  - hémorragie digestive aiguë
  - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
  - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémarthrose

# Gestion des hémorragies graves sous AVK

HAS 2008  
ACCP 2008

Indépendante de

INR cible

INR au moment d'hémorragie +++

Concentré de Complexe prothrombique (CCP) = PPSB

+ vitK 10 mg *po* ou IV

INR à 30 min

objectif antagonisation = INR < 1,5

INR à 6 heures

---

# **LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS**

	<b>dabigatran etexilate</b>	<b>rivaroxaban</b>	<b>apixaban</b>
Prodrogue	Oui	Non	Non
Cible	Anti-IIa direct sélectif	Anti-Xa direct sélectif	Anti-Xa direct sélectif
Biodispo.	6,5%	80%	50%
Pic	1-3h	0,5-4h	1-3h
Demi-vie	7-17h	7-11h	8-15h
Liaison prot.	35%	90-95%	85%
Métabolisme Transport	Non P-gP	CYP3A4, CYP2J2 P-gP	CYP3A4, CYP1A1/2 P-gP
Élimination	80% rénale inchangée 20% fèces (glycuroconjugée)	1/3 rénale inchangée 1/3 rénale métabolisée 1/3 fèces	25% rénale inchangée 75% fèces (inchangée)
Interactions	Inhib P-gp : quinidine, amiodarone, vérapamil	Antifongiques azolés, Inhibiteurs protéases VIH CYP3A4, P-gP	CYP3A4
Antidote	Non	Non	Non

# Nouveaux anticoagulants et FA

	<b>RE-LY dabigatran etexilate</b>	<b>ROCKET AF rivaroxaban</b>	<b>ARISTOTLE apixaban</b>	<b>AVERROES apixaban</b>
Doses / comparateur	150 mg x 2 ou 110 mg x 2 vs warfarine	20 mg (15 mg IR modérée) vs warfarine	5 mg x 2 (2,5 mg x 2 > 80ans poids < 60 kg ou IR) vs warfarine	5 mg x 2 (2,5 mg x 2 > 80ans poids < 60 kg ou IR) vs aspirine
Nb patients	18 113	14 269	18 205	5 600
Age médian	72 ans	73 ans	?	70 ans
CHADS2 médian	2	4	?	2
ATCD AVC/AIT	20%	55%	?	14%
Résultats	<b>NEJM 2009</b>	Présentés	En attente	<b>NEJM 2011</b>

# Remerciements

I. GOUIN-THIBAUT

Laboratoire Hématologie Hotel Dieu - INSERM U765

V. SIGURET

Laboratoire Hématologie HEGP - INSERM U765

JL. GOLMARD

Biostatistiques Pitié-Salpêtrière