

# **MANIEMENT DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE**

**E. PAUTAS** Unité Gériatrique Aiguë

**I. GOUIN-THIBAUT, V. SIGURET** Laboratoire d'hématologie

**Inserm U-765**

**Hôpital Charles Foix - AP-HP**



---

## **HEPARINE ET DERIVES HEPARINIQUES**

## Héparine et dérivés hépariniques

### Héparine non fractionnée (HNF)

IV : Héparine Choay®  
SC : Calciparine®

### Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

daltéparine	Fragmine®
nadroparine	Fraxiparine®, Fraxodi®
énoxaparine	Lovenox®
tinzaparine	Innohep®


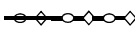
### Pentasaccharide

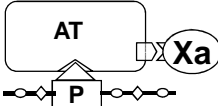
fondaparinux	Arixtra®
--------------	----------

## HBPM / pentasaccharide : indications

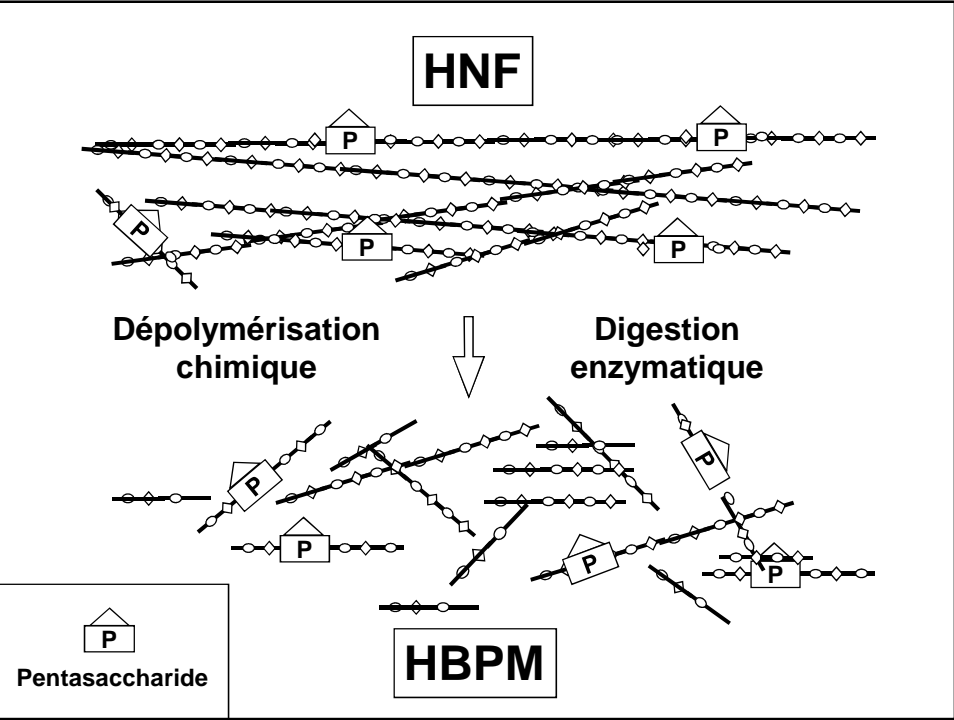
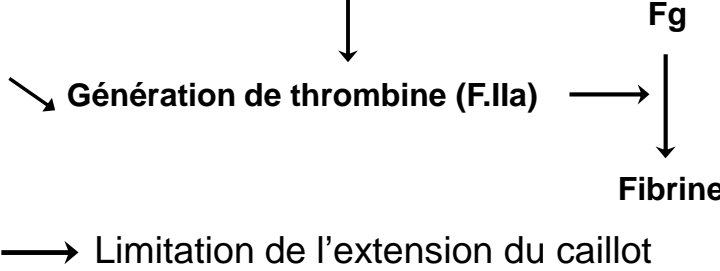
- Traitement « préventif » MTEV : patients médicaux / chirurgicaux
- Traitement « curatif » initial de référence pour la MTEV
- MTE artérielle pour certaines molécules

# Pharmacologie

 Pentasaccharide     
  Chaîne d'héparine



Activité anti-Xa +++



- HNF**
- Variabilité inter-individuelle de l'effet anticoagulant :
    - => dose à adapter en fonction des résultats biologiques
    - => surveillance biologique quotidienne
  - 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® Pradaxa® (po)	Prévention milieu chirurgical Risque élevé	40-60 UI/kg 4000 UI (40 mg) 5000 UI 4500 UI 2,5 mg 150 mg (> 75 ans ou CI 30-50 ml/min)
Lovenox® Fragmine® Arixtra®	Prévention milieu médical	4000 UI (40 mg) 5000 UI 2,5 mg

### Recommandations prophylaxie orthopédie

	ANAES/SFAR	ACCP ( <i>Chest 2008</i> )
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 “médicales” de thromboprophylaxie

**ALITEMENT AIGU pour :**

- I cardiaque (NYHA III / IV)  
**ou**
- I respiratoire aiguë sur maladie pulmonaire chronique  
**ou**
- Épisode aigu, infectieux ou inflammatoire

**OU**

- IDM récent
- AVC récent

**=> 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**

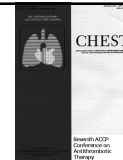
**durée < 14 jours**



HBPM déconseillées si CI Créat < 30 ml/mn

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

1,5 mg conseillé si CI Créat < 30 ml/mn... sur RCP



## **Population âgée des études de thromboprophylaxie**

<b>MEDENOX / PREVENT</b>		<b>ARTEMIS</b>
<b>Âge moyen</b>		<b>Âge moyen</b>
<b>73 ± 10 ans</b>	<b>68 ± 10 ans</b>	<b>74 ± 8 ans</b>
<b>554 &gt; 75 ans (50,2 %)</b>	<b>1126 &gt; 75 ans (30,4 %)</b>	<b>439 ≥ 75 ans (51,7 %)</b>

### **Traitement préventif de MTEV chez les patients âgés “médicaux”**

**Problématique très fréquente**

**Etudes solides avec nombreux patients âgés**

**Pas de raison objective de ne pas respecter les indications**

## 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	Immobile
No.	348	220
Mean follow-up	3.2 yrs	2.6 yrs
VTE	18 (5%)	8 (4%)
VTE/1000 pt-yrs	16	14

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

---

## 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/12h
Lovenox®	TVP±EP, angor	100 UI/kg/12h
Fraxiparine®	TVP, angor	85 UI/kg/12h
<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

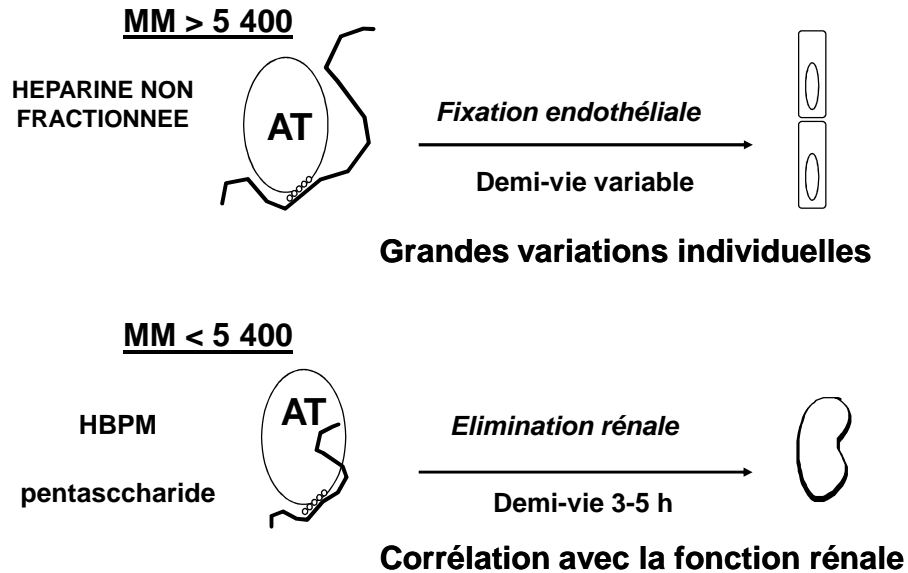
Vieillesse physiologique  
Polypathologie et polymédication } ⇒ Altération  
de la fonction rénale

Élimination rénale



Risque d'accumulation

## Elimination des dérivés hépariniques



## 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

## Problématique du patient âgé

- **Nombreux patients âgés exclus des essais cliniques :**

- **risque hémorragique élevé chez patients > 80 ans**

- **Cl. créat. < 30 mL/min :**

20% d'une série de 200 patients à Ch. Foix (*Pautas, Drug Safety 2002*)

30% d'une série de 125 patients à Toulouse (*Cestac, Drug Safety 2003*)

- **autres comorbidités, causes d'exclusion**

- **consentement difficile à obtenir**

## HBPM

### études pharmacocinétiques chez le sujet âgé

nadroparine (Fraxodi®) (171 UI/kg/24h)

Mismetti *et al*, Thromb Haemost, 1998

tinzaparine (Innohep®) (175 UI/kg/24 h)

Siguret *et al*, Thromb Haemost, 2000

énoxaparine (Lovenox®) (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 ?

*Nagge J et al Arch Intern Med 2002*

## **HBPM / sujet âgé / risque hémorragique**

**Qu'en est-il réellement du bénéfice / risque des HBPM  
chez le patient âgé ?**

- **Pas d'évidence pour une incidence ↑ des saignements majeurs liée à l'âge pour les patients inclus dans les essais cliniques**

*Merli, Clin Geriatr Med 2001*

- **Enquête française de pharmacovigilance (2000) :**  
**=> accidents hémorragiques chez des patients âgés**

- **Cas cliniques mais associations antithrombotiques, pas de détails sur IR, pas de surveillance anti-Xa**

*Gouin-Thibault I et al Drug Safety 2005*

**Méta-analyse :**  
**HBPM et saignements**  
**chez les patients insuffisants rénaux non dialysés**  
**avec clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/min**

*Lim, Ann Intern Med 2006*

- Enoxaparine à dose curative :
  - augmentation du risque hémorragique (RR 3,88)
  - activité anti-Xa augmentées
  - adaptation « empirique » des doses ?
  
- Autres molécules ?

**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

**2 inj./24h**  
Fragmine<sup>®</sup>, Fraxiparine<sup>®</sup>, Lovenox<sup>®</sup>
**1 inj./24h**  
Fraxodi<sup>®</sup>, Innohep<sup>®</sup>

4 heures après l'injection

anti-Xa

anti-Xa

Surdosage ?

**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

### Activités anti-Xa moyennes (UI/mL) pour différentes HBPM au pic

**Deux injections  
par jour**

*(3 à 4 heures après inj.)*

**Injection unique  
par jour**

*(4 à 6 heures après inj.)*

**Fraxiparine<sup>®</sup>    0,9**

**Fraxodi<sup>®</sup>        1,3**

**Lovenox<sup>®</sup>        1,0**

**Fragmine<sup>®</sup>        0,6**

**Innohep<sup>®</sup>        0,8**

*Boneu B. et al., STV, 2003*

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

<b>Deux injections par jour</b> <i>(3 à 4 heures après inj.)</i>		<b>Injection unique par jour</b> <i>(4 à 6 heures après inj.)</i>	
<b>Fraxiparine®</b>	<b>ND</b>	<b>Fraxodi®</b>	<b>1,8</b>
<b>Lovenox®</b>	<b>1,20</b>		
<b>Fragmine®</b>	<b>1,00</b>	<b>Innohep®</b>	<b>1,5</b>

### 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)**

**Réponse**

- 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





## Indications des AVK et INR cibles

- ▷ Prophylaxie de MTEV chirurgie hanche
  - ▷ Traitement TVP et EP
  - ▷ Prévention des embolies systémiques :
    - prothèses valvulaires biologiques
    - FA
  - ▷ Prévention des embolies systémiques :
    - prothèses valvulaires mécaniques
    - valvulopathies mitrales
- } Cible = 2,5  
(2,0-3,0)
- } Cible = 3,7  
(3,0-4,5)

## Évaluation Bénéfice / Risque

### - Sous-prescription des AVK étudiée pour la FA :

population USA 1999-2000 41% ss AVK

patients âgés institution USA < 50% ss AVK

*Fang Arch Intern Med 2004  
Lau JAGS 2004  
Gentric Revue Med interne 2005*

### - 1ère cause d'hospitalisation pour iatrogénie :

17000 H en France en 2002 - 4000 à 5000 décès /an

### - Incidence annuelle accidents hémorragiques :

fatals 0,4 - 0,8 %

majeurs 1,2 - 7,4 % cohortes

0,5 - 4,2 % études

mineurs 2 - 24 %

*Schulmann NEJM 2003  
Pautas Drugs Aging 2006*

## Évaluation Bénéfice / Risque

- Facteurs de risque embolique en cas de FA = score CHADS

FdR	RR	nbe points
Cardiac failure	1,4	1
Hypertension	1,6	1
Age > 75	1,4	1
Diabetes	1,7	1
Stroke	2,5	2

*Fuster. ACC/AHA/ESC. Circulation 2006  
Gage. JAMA 2001*

## Évaluation Bénéfice / Risque

- Incidence annuelle d'AVC en fonction de CHADS

Score CHADS	RR	Incidence annuelle
1	2,8	< 5 %
2	4,0	
3	5,9	5 - 10 %
4	8,5	
5	12,5	> 10 %
6	18,2	

*Fuster. ACC/AHA/ESC. Circulation 2006  
Gage. JAMA 2001*

## 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)

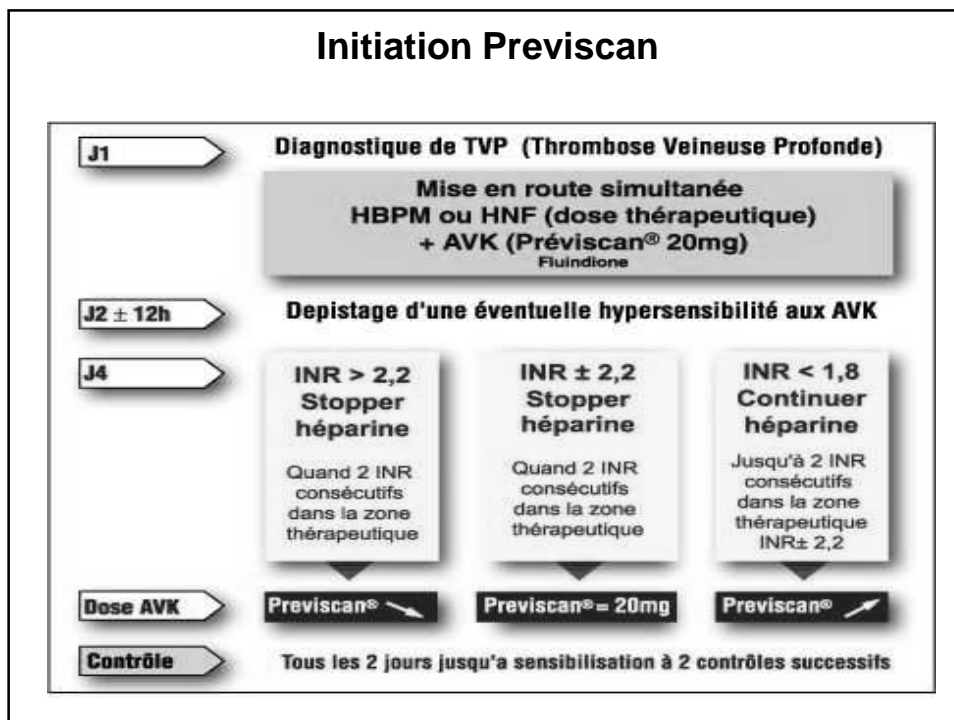
## Schéma d'initiation de la warfarine Charlie Fox Hospital – INR cible 2-3 - TP > 70%

*Siguret Am J Med 2005*

Jour	INR	Dose (mg)
J0	ND	4
J1	ND	4
J2	ND	4
J3	< 1,3	5
	$1,3 \leq \text{INR} < 1,5$	4
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,7$	3
	$1,7 \leq \text{INR} < 1,9$	2
	$1,9 \leq \text{INR} < 2,5$	1
	$\text{INR} \geq 2,5$	0 puis 1*

\* Arrêt jusqu'à INR < 2,5 puis 1 mg

## Initiation Previscan



## 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)

## 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)

## AVK : médicaments potentialisateurs

*Holbrook Arch Intern Med 2005*

<u>Mécanisme</u>		<u>Médicaments</u>
<p><b>Interaction pharmacocinétique</b> Interactions avec les CYP450 =&gt; diminution de la clairance</p>		Amiodarone, Sulfamides, Miconazole, Métronidazole, Phenylbutazone
<p><b>Interactions pharmacologiques</b> Augmentation du métabolisme des fact. de la coag. Inhibition des fonctions plaquettaires Inhibition de la coagulation Diminution du taux de vit K<sub>2</sub> destruction de la flore intestinale inhibition de l'absorption de vit K</p>		L-thyroxine Aspirine, AINS, tiénopyridines, IRS Héparines Antibiotiques Huile de paraffine
<b>Inconnu</b>		Clofibrate, Statine, Paracétamol

## Gestion des surdosages en AVK

Chest 2008  
HAS 2008

<b>INR &lt; 4,0 pas de saignement</b>	réduire doses ultérieures
<b>INR entre 4,0 et 6,0 pas de saignement</b>	sauter prise(s) INR/j => INR zone cible réduire doses ultérieures
<b>INR entre 6,0 et 10,0 saignement même minime</b>	hospitalisation interrompre + vitK 1-2 mg <i>per os</i> INR/12h ± renouvellement vitK puis INR/j => INR zone cible réduire doses ultérieures
<b>INR &gt; 10</b>	hospitalisation supprimer doses + vitK 5 mg <i>per os</i> INR/12h ± renouvellement vitK
<b>Saignement majeur</b>	PPSB (Kaskadil®) + vitK 10 mg <i>po</i> ou IV INR à 30 min

## 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  |



## **Traitement optimal du sujet âgé**

### **C'est un traitement**

- \* qui tient compte des recommandations**
- \* adapté au risque hémorragique évalué individuellement**
- \* surveillé et ré-évalué régulièrement +++**

## **Nouveaux anticoagulants : vers l'antithrombotique « idéal » ?**

- **Actif par voie orale**
- **Efficacité au moins équivalente**
- **Meilleure tolérance :**
  - Marge thérapeutique large
  - Absence d'interactions avec protéines plasmatiques, médicaments associés, alimentation
  - Absence d'influence de facteurs génétiques
  - Élimination rénale non exclusive
  - Délai d'action rapide et réversible
  - Surveillance réduite
  - Coût acceptable

## Place des nouveaux anticoagulants / anciens

