
MANIEMENT DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE

I. GOUIN-THIBAUT, E. PAUTAS



**Laboratoire d'hématologie
Unité Gériatrique Aiguë**

Hôpital Charles Foix - AP-HP

HEPARINE ET DERIVES HEPARINIQUES

HEPARINE 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[®]

INDICATIONS

Incidence de la MTEV et âge

- traitement « préventif » MTEV : patients médicaux / chirurgicaux

- traitement « curatif » initial de référence pour la MTEV

	40-60	50-59	65-69	> 70-75	85-89
<i>Kniffin</i> <i>Arch Intern Med 1994</i>			1	----->	x 1,5
MTE artérielle					
<i>Hanson</i> <i>Arch Intern Med 1997</i>		1	----->		x 4
<i>Anderson</i> <i>Arch Intern Med 1991</i>	1	----->			x 5
<i>Oger</i> <i>Thromb Haemost 2000</i>	1	----->			x 5 à 6

Dérivés hépariniques : traitements préventifs

Nom	Indication	Dose (UI anti-Xa ou mg) 1 seule injection/24h
Fraxiparine® Lovenox® Fragmine® Innohep® Innohep®	Prévention milieu chirurgical Risque modéré Risque majoré	2 850 UI 2000 UI (20 mg) 2500 UI 2500 UI 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

PROPHYLAXIE CHIRURGIE FRACTURE DU COL

Geerts WH Chest 2001

	nbe essais	nbe patients (phlébo)	prévalence TVP (%)	réduction RR (%)
Placebo / Contrôles	9	381	48	-
Aspirine	3	171	34	29
HNF	2	59	27	44
HBPM / danaparoïde	5	437	27	44
Warfarine	5	239	24	48

PROPHYLAXIE CHIRURGIE HANCHE PTH

Geerts WH Chest 2001

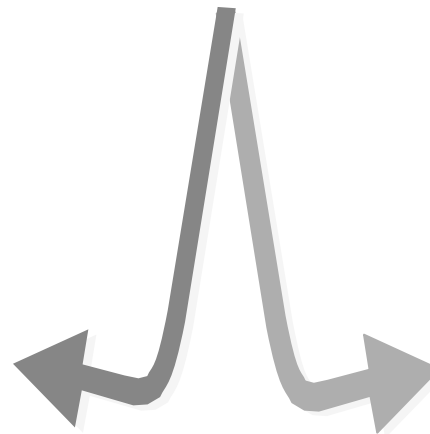
	nbe essais	nbe patients (phlébo)	prévalence TVP (%)	réduction RR (%)
Placebo / Contrôles	12	626	54	-
Aspirine	6	473	40	26
HNF	11	1016	30	45
HBPM	30	6216	16	70
Warfarine	13	1828	22	59

Résultats : méta-analyse fondaparinux en préventif – chir orthopédique

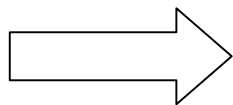
Turpie, Arch Int Med, 2002

**7344 / 5385 patients évalués
(dont 1790 ≥ 75 ans)**

**VTE (phlébo J11)
Arixtra vs enoxaparine
6,8% vs 13,7%
RRR 55%, p< 0,001**



**Hém. majeures
Arixtra vs enoxaparine
2,7% vs 1,7%
p=0,008
“relevant”
0,3% vs 0,2%**



**Respect impératif de la 1^{ère} injection SC à partir
de la 6^{ème} h post-op**

RECOMMANDATIONS PROPHYLAXIE ORTHOPEDIE

	ANAES/SFAR	ACCP (<i>Chest 2004</i>)
PTH	HBPM-fondaparinux 42 jours	HBPM-fondaparinux-AVK 28 à 35 j
PTG	HBPM-fondaparinux 14 jours ou plus si patients à risque ++	HBPM-fondaparinux-AVK Au moins 10 j
Fracture de hanche	HBPM-fondaparinux 35 jours	fondaparinux 28 à 35 jours

PROPHYLAXIE MILIEU MEDICAL

Mismetti P Thromb Haemost 2000
Geerts WH Chest 2001, 2004

	nbe essais	nbe patients (phlébo)	prévalence TVP (%)	réduction RR (%)
IDM				
contrôles	4	214	24	
HNF LD	4	165	7	71
HNF HD	2	70	4	86
AVC isch				
contrôles	8	346	55	-
HNF LD	5	364	24	56
HBPM	3	158	23	58
danaparoïde	4	203	10	62
« Médical »				
contrôles	4	528	16	-
HNF LD	4	633	6-22	60
HBPM	5	2218	3-6	60
Oncologie	trop hétérogène : chir / chimios / infectés / inflammatoires / alités			

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET PATIENTS AGÉS HOSPITALISÉS EN FRANCE

Etude multicentrique dans services de SSR :

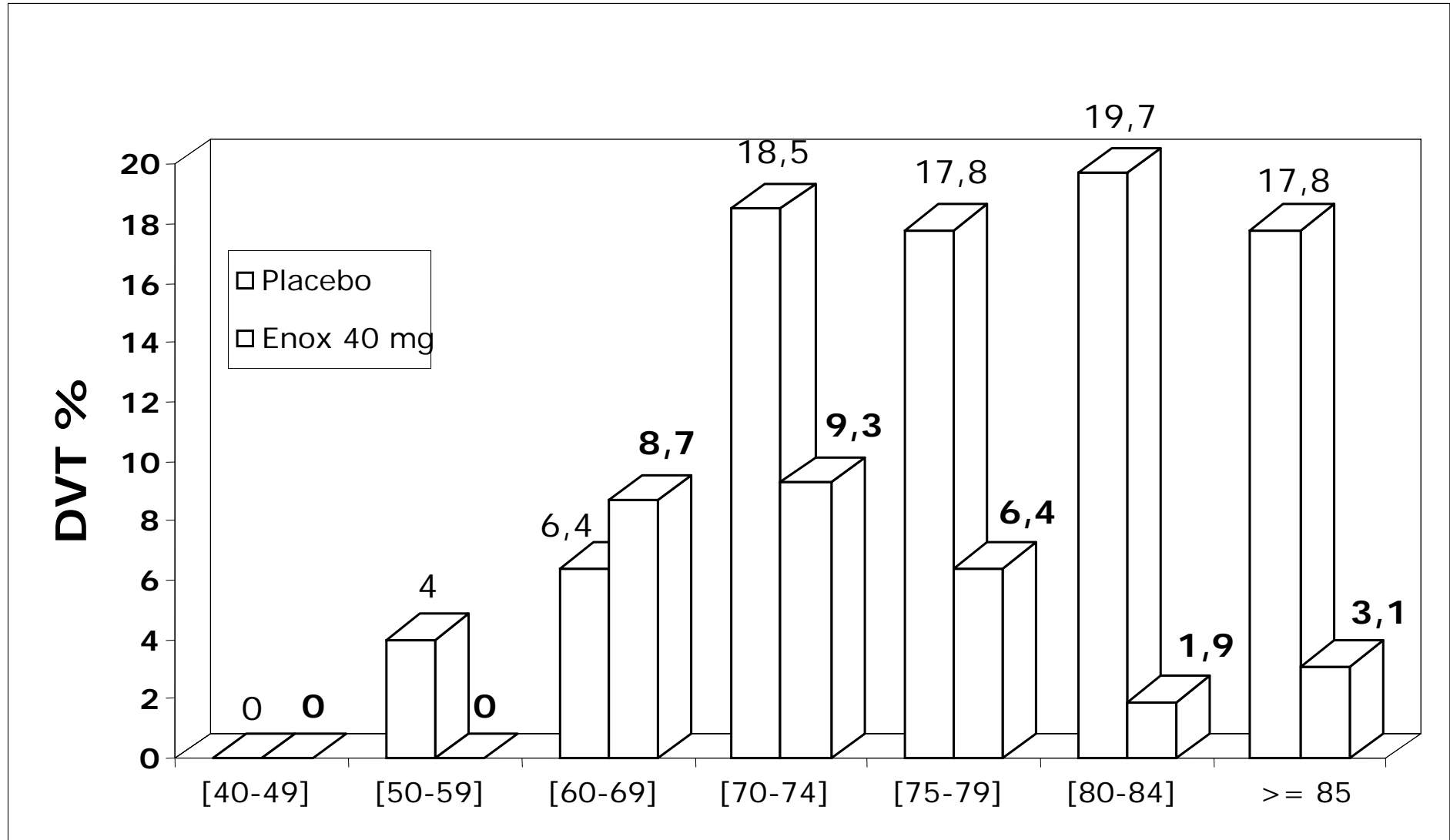
- **Inclus : 852 patients > 64 ans (âge moyen 82 ans)**
- **Écho-doppler systématique**
- **TVP chez 135 patients : prévalence de 15,8%**
 - **50 patients (5,9%) : proximale**
 - **55 patients (6,4%) : surale isolée**
 - **30 patients (3,5%) : veine musculaire**

Bosson et al., Arch Int Med, 2003

MEDENOX (n = 1102)	PREVENT (n= 3706)	ARTEMIS (n=849)
énoxaparine 20 / 40 mg / placebo	daltéparine 5000UI / placebo	fondaparinux 2,5 mg / placebo
1 inj SC / j, 14 j		
73 ± 10 ans ≥ 75 ans : 554	68 ± 10 ans ≥ 75 ans : 1126	74 ± 8 ans ≥ 75 ans : 439
I cardiaque (NYHA III/IV) I respiratoire aiguë Infection Episode inflammatoire rhumato ou digestif + ≥1 FdR associé (> 75 ans, cancer, ATCD MTEV, obésité, varices, ttt hormonal, I card ou resp chronique)		I cardiaque (NYHA III/ IV) I respiratoire aiguë sur maladie pulmonaire chronique Épisode aigu, infectieux ou inflammatoire

<p style="text-align: center;">MEDENOX énoxaparine</p>	<p style="text-align: center;">PREVENT daltéparine</p>	<p style="text-align: center;">ARTEMIS fondaparinux</p>
<p>TVP phlébographie</p> <p>TVP, EP sympto.</p>	<p>TVP proximale échodoppler</p> <p>TVP, EP sympto.</p>	<p>TVP phlébographie</p> <p>TVP, EP sympto.</p>
<p>Placebo : 15%</p> <p>Énoxaparine 20 mg : 15%</p> <p>Énoxaparine 40 mg : 5,5%</p> <p>⇒ - 63% / placebo</p>	<p>Placebo : 4,96 %</p> <p>Daltéparine : 2,77 %</p> <p>⇒ - 45% / placebo</p>	<p>Placebo : 10,5 %</p> <p>Fondaparinux : 5,6 %</p> <p>⇒ - 47% / placebo</p>

Medenox : TVP (%) / âge



Age

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

- 471 sujets institutionnalisés - âge moyen 85 ± 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

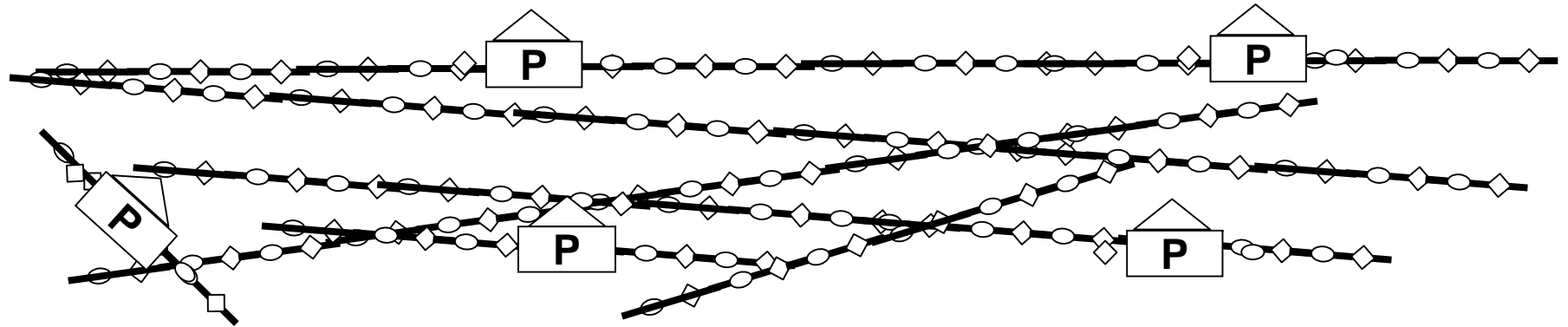
Dérivés hépariniques : traitements curatifs

HBPM	Indications	Posologie
<i>Schémas à 2 injections SC par jour</i>		
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>
<i>Schémas à 1 seule injection SC par jour</i>		
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*

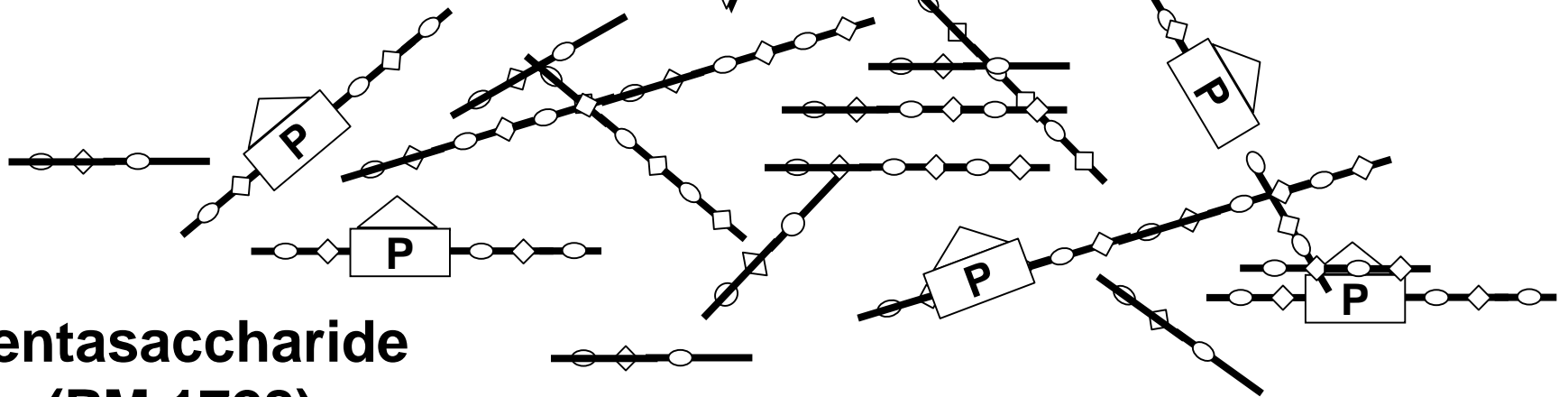
HNF (PM 15 000)




Dépolymérisation
chimique



Digestion
enzymatique

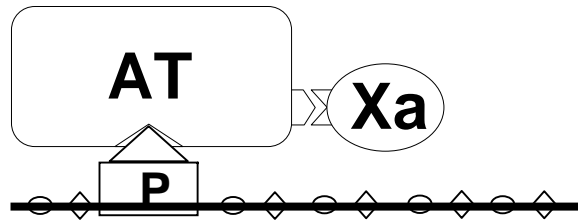


 Pentasaccharide
(PM 1728)

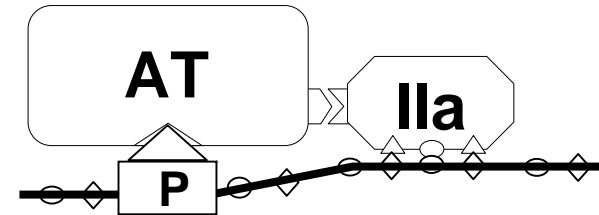
HBPM (PM < 8000)

PHARMACOLOGIE

- Chaînes longues (> 5400 Da) : élimination SRE ++

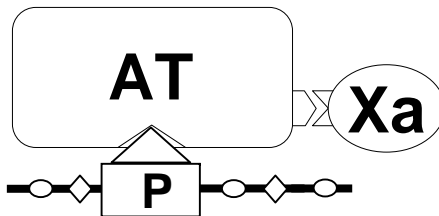


Anti-Xa +++

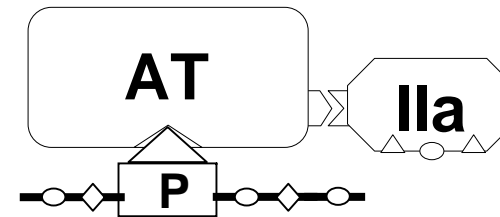


Anti-IIa +++

- Chaînes courtes (< 5400 Da) : élimination rénale +++



Anti-Xa +++

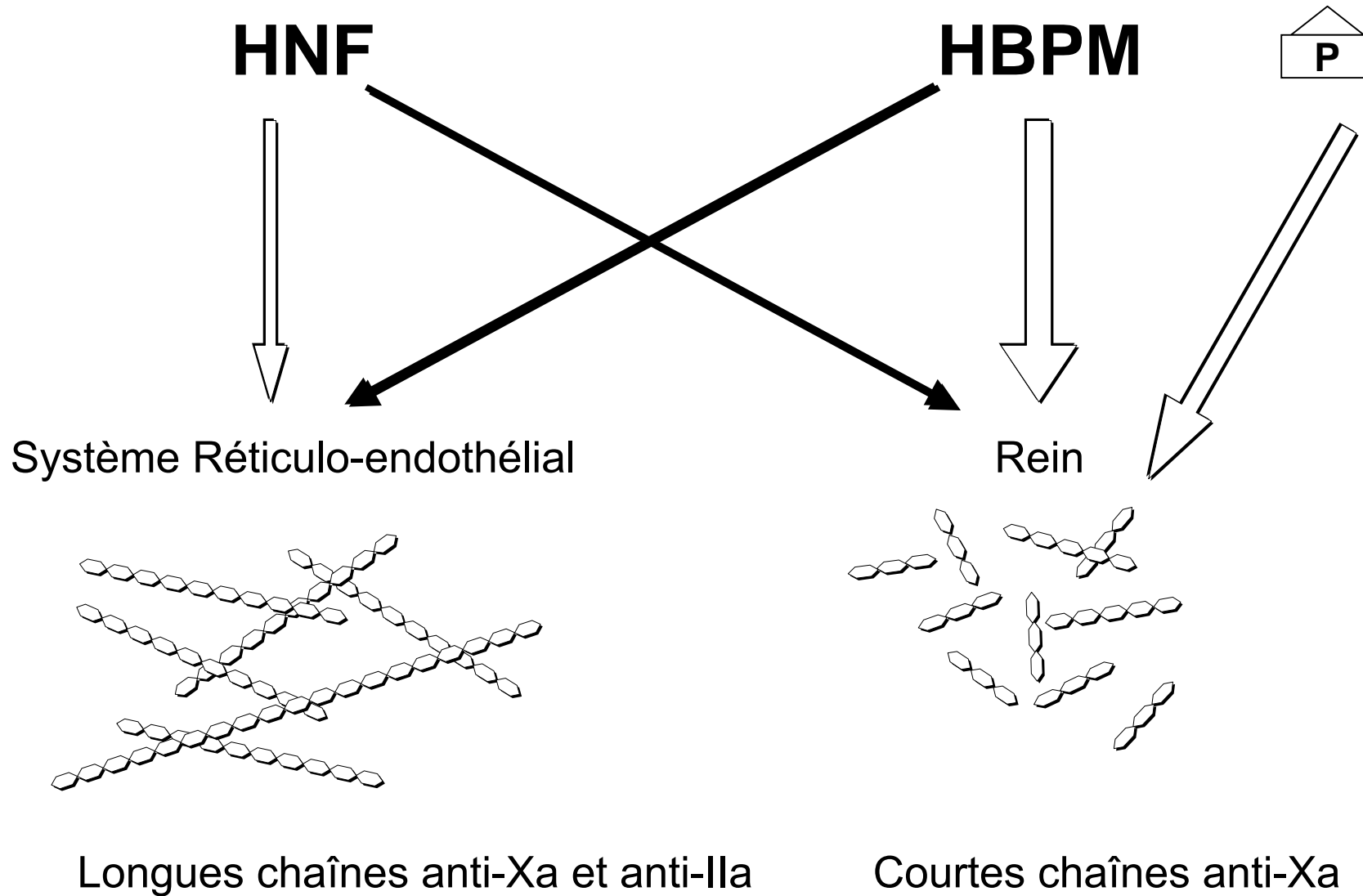


Anti-IIa = 0

Pentasaccharide

Chaîne d'héparine

ELIMINATION DES DERIVES HEPARINIQUES



FONDAPARINUX (Arixtra®)

Pentasaccharide de synthèse : inhibiteur indirect du FXa

- Pharmacocinétique : voie SC, 1 inj/j
 - Demi-vie : 15 h, biodisponibilité 100%, non métabolisé
 - Ne se fixe pas au facteur 4 plaquettaire => pas de TIH
 - Elimination exclusivement rénale
 - Contre-indication : ClCr < 30 mL/min (curatif)
 ClCr < 20 mL/min (préventif)

- Produit synthétique à marge thérapeutique large
dose fixe : ⚡ risque d'erreur sur les posologies
pas de surveillance des plaquettes

- Peu de données chez le patient âgé (bénéfice /risque)

FONCTION RENALE / PATIENT ÂGÉ

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

Elimination rénale des HBPM => risque d'accumulation

Hirsh Chest 2004

Formule de Cockcroft :

$$\text{Cl. Créat (ml/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (}\mu\text{M)}} \times k$$

(k = 1,04 femmes ; 1,23 hommes)

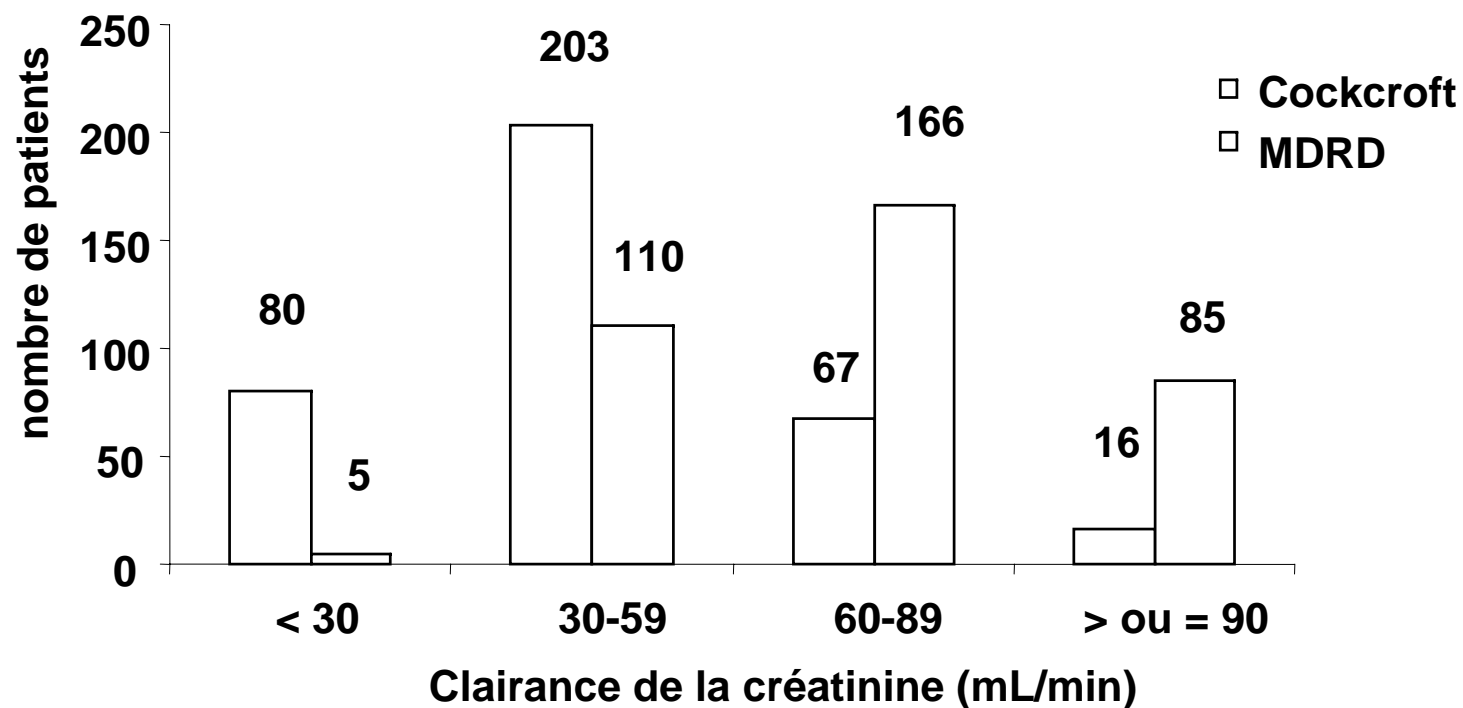
EVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE MDRD /COCKCROFT

Gouin-Thibault, J. Gerontol Med Scien,2007

- $\text{ClCr (mL/ min/1,73 m}^2) = 186,3 [\text{Créatininémie (mg/dL)}]^{-1,154} \times [\text{âge}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si F}] \times [1,212 \text{ si Noir}]$
- 366 patients hospitalisés traités par HBPM :
 - ✓ tinzaparine (175 UI/kg/24h) : 229
 - ✓ énoxaparine (4000 UI/24h) : 137
- Age moyen : 86 ± 7 ans

EVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE MDRD /COCKCROFT

ClCr moy : Cockcroft = 46 ± 22 mL/min
 MDRD = 76 ± 33 mL/min/1,73 m²



	Seuils	
Cockcroft (mL/min)	30	60
MDRD (mL/min/1,73 m ²)	63	80

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 A DOSE CURATIVE : ETUDES PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LE SUJET AGÉ

- nadroparine (Fraxodi[®]) (171 UI/kg/24h) :
Mismetti *et al*, Thromb Haemost, 1998
- énoxaparine (Lovenox[®]) (1 mg/kg/12h) :
Chow *et al*, J Clin Pharmacol, 2003
- tinzaparine (Innohep[®]) (175 UI/kg/24 h) :
Siguret *et al*, Thromb Haemost, 2000



Suivi de l'activité anti-Xa

PROFILS PHARMACOCINETIQUES 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 ?

COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES CHEZ LE SUJET ÂGE TRAITÉ PAR HBPM

- **Nombreux cas : enquêtes de pharmacovigilance** *AFSSaPS 2000*
Cestac, Drug Safety 2003
- **6 hématomes rétropéritonéaux**
Melde, Ann Pharmacother, 2003, Chan-Tack, South Med J, 2003
Vaya et al., Thromb Res, 2003, Power et al., Anaesth Int Care, 2002, Uthamalingam, 2004
- **1 hémorragie majeure du rectum** *Gutknecht, N Engl J Med, 2003*
- **1 hématome pariétal et intra-péritonéal** *de Maistre, Am J Med, 2002*

- IR modérée ou sévère, fonction rénale non évaluée
- associations médicamenteuses : aspirine, AINS, IRS
- mésusage
- pas de surveillance de l'activité anti-Xa

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* ⇒ **surveillance de l'anti-Xa**
 - *insuffisant rénal*
 - *traitement curatif prolongé au-delà de 10 jours*
 - *non respect des modalités thérapeutiques conseillées*

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

AMELIORER LA TOLERANCE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ INSUFFISANT RENAL

- ⇒ 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

AMELIORER LA TOLERANCE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ INSUFFISANT RENAL

- ⇒ 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 ?

MESURE DE L'ACTIVITE ANTI-Xa *EX VIVO*

« 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 (sujets âgés)**

**Surveillance biologique HBPM curative
Activité anti-xa**

2 inj./24h
Fragmine[®], Fraxiparine[®], Lovenox[®]

1 inj./24h
Fraxodi[®], Innohep[®]

4 heures après l'injection

anti-Xa

anti-Xa

SURDOSAGE ?

Arixtra[®] : aucune surveillance préconisée

ACTIVITES ANTI-Xa MOYENNES (UI/mL) POUR DIFFERENTES HBPM AU PIC

Deux injections par jour <i>(3 à 4 heures après inj.)</i>		Injection unique par jour <i>(4 à 6 heures après inj.)</i>	
Fraxiparine[®]	0,9	Fraxodi[®]	1,3
Lovenox[®]	1,0		
Fragmine[®]	0,6	Innohep[®]	0,8

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[®]

ND

Fraxodi[®]

1,8

Lovenox[®]

1,25

Fragmine[®]

1,00

Innohep[®]

1,5

AMELIORER LA TOLERANCE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ INSUFFISANT RENAL

- ⇒ 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 ?

Héparine non fractionnée

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 pour adaptation posologique :
 - * TCA : 1,5 à 3,0 / témoin mais faussé si ACC ou F.VIII↑↑
 - * Activité anti-Xa : 0,3 à 0,7 UI/mL

HNF / ENOXAPARINE CHEZ PATIENTS INSUFFISANTS RENAUX HOSPITALISES

Thorevska et al, Chest 2004

Etude de cohorte rétrospective

620 patients hospitalisés, Cr.Cl moy. 38 mL/min

⇒ 375 patients > 75 ans

	HNF	Enoxaparine
Nombre de patients	331	250
Saignements majeurs / 1000 patients-jours	26,3	20,7 (NS)

⇒ Degré IR, sexe féminin et traitement prolongé

THROMBOPÉNIES INDUITES PAR L'HÉPARINE

- Quelle que soit l'héparine : HNF ou HBPM
- Quelle que soit la dose
- • suspicion : si ↘ brutale 30% plaquettes ou < 100G/L
 - pic de fréquence : 9^{ème} jour (entre 5^{ème} et 21^{ème})
 - incidence : HNF : 1%, 0.1% pour HBPM (*Warkentin, 1999*)
 - complications : thromboses veineuses et/ou artérielles
 - tests : anticorps anti-PF4-héparine, agrégation...
laboratoire spécialisé
 - traitement : arrêt de l'héparine,
substitution par danaparoïde (Orgaran[®])
ou lépirudine (Refludan[®])

2 fois par semaine le premier mois
1 fois par semaine ensuite

LES ANTIVITAMINES K

Les AVK en France : un problème de santé publique

Les AVK en France 1 % de la population # 600 000 patients:

- 17 000 hospitalisations/an pour accident hémorragique**
- 1 500 hémorragies SNC/an**
- 4 000 à 5 000 décès /an**

AVK EN GÉRIATRIE

principales indications des AVK

=

pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge

- **Thrombose veineuse profonde**
- **Embolie pulmonaire**

- **ACFA**
prévention des AVC

INDICATIONS DES AVK ET INR CIBLES

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

RISQUE HEMORRAGIQUE DU SUJET AGE

Patient

Age ↑ gravité et fréquence

Antécédents et co-morbidités

saignements gastro-intestinaux

AVC

insuffisance rénale

cardiopathie évoluée

HTA

cancer?

démence?

Traitement

Période d'initiation

1er mois = période à haut risque

dose initiale

décali d'obtention de l'équilibre

Surdosage biologique

risque hémorragique x 2 /point d'INR

Durée

Comorbidités → polymédication → interactions médicamenteuses

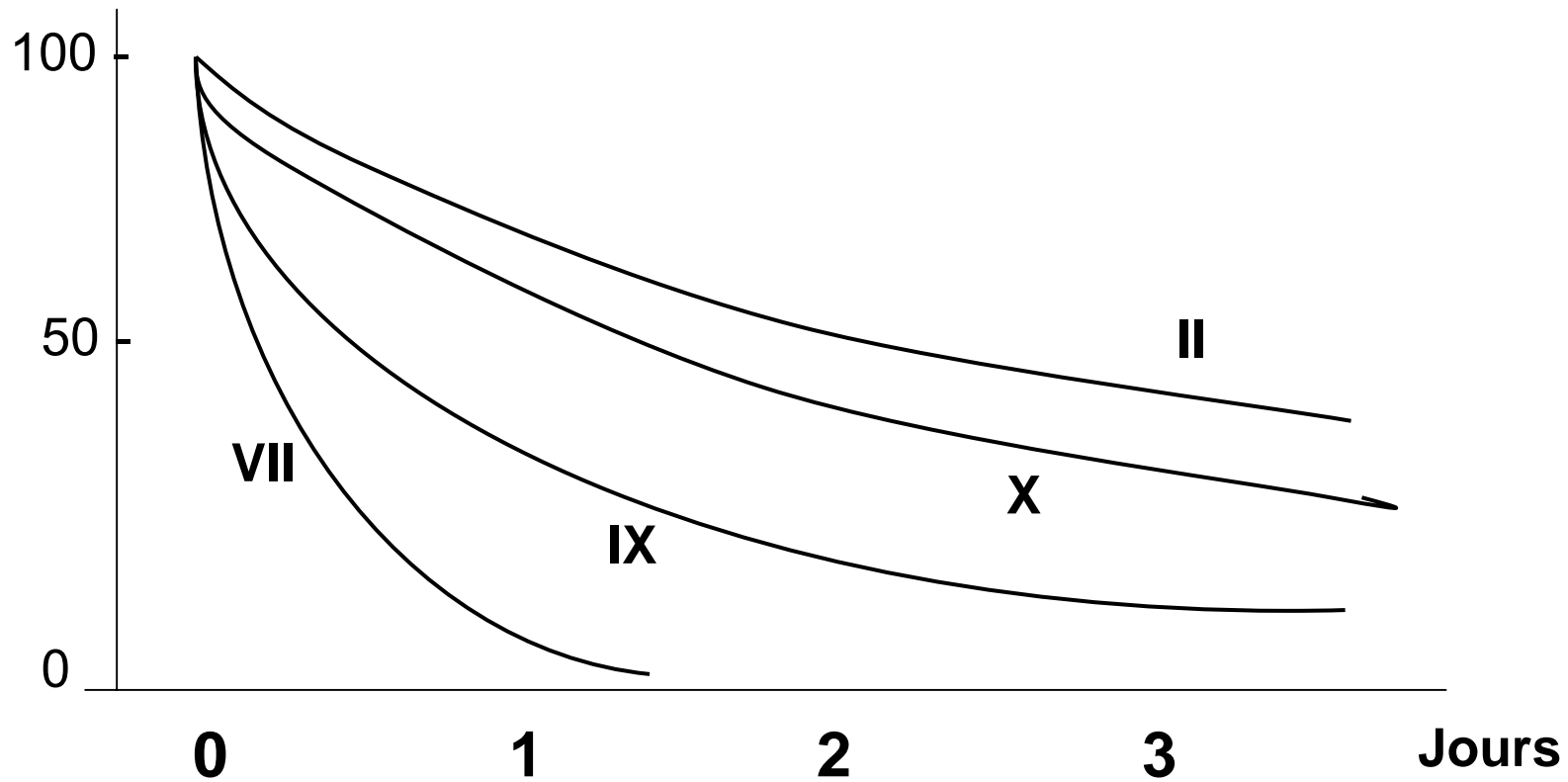
→ difficultés d'observance et/ou de surveillance

CARACTERISTIQUES DES AVK LES PLUS UTILISES EN FRANCE

	1/2 vie heures	Durée d'action heures	Dose/ cp mg
Demi-vie courte			
SINTROM	10	24-48	4 (quadrisécable)
MINI-SINTROM (acénocoumarol)			1 (nonsécable)
Demi-vie longue			
PREVISCAN (fluindione)	30	72	20 (quadrisécable)
COUMADINE (warfarine)	35-45	96-120	2 ou 5 (bisécable)

LATENCE DE L'EFFET ANTICOAGULANT DES AVK

Taux plasmatique (%)



CHOIX DE WARFARINE : POURQUOI ?

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

Problème : moins connue en France (10% des prescriptions)

=> nécessite « éducation » des prescripteurs

COMMENT INITIER LE TRAITEMENT AVK CHEZ LE SUJET ÂGÉ : RELAIS HÉPARINE-AVK

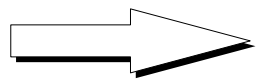
- Dès le début du traitement héparinique, à dose réduite (1/2 dose)
- 1^{er} INR : 48 à 72 h après la 1^{ière} prise avec adaptation posologique
- Contrôles ultérieurs de l'INR :
 - tous les 2 à 4 jours jusqu'à obtention de l'équilibre :
 - un INR dans la zone thérapeutique 2 jours consécutifs
- Arrêt du traitement héparinique dès l'obtention de l'équilibre

(<http://afssaps.sante.fr>)

COMMENT INITIER LE TRAITEMENT AVK CHEZ LE SUJET ÂGÉ : DOSE A L'ÉQUILIBRE

Posologie à l'équilibre pour la warfarine (Coumadine®) :

- 4 mg/j à 70 ans *(Redwood 1991)*
- 97 patients âge moyen = 85 ans ; 3,5 mg/j *(Pautas 2001)*
- en moyenne, -13% par décennie *(Gage, 2001)*



schémas posologiques propres au sujet âgé

SCHEMA D'INITIATION DE LA WARFARINE CHEZ LES PATIENTS > 70 ANS

**Objectif : validation prospective multicentrique d'un
algorithme de prescription de la warfarine (INR cible 2-3) :**

- **concordance entre dose prédite et dose réelle à l'équilibre défini par :**
 - deux INR dans cible à 48-72h intervalle
 - sans modification de dose depuis au moins 4 j.
- **surdosages (INR \geq 4,0), hémorragies majeures**

TP initial normal

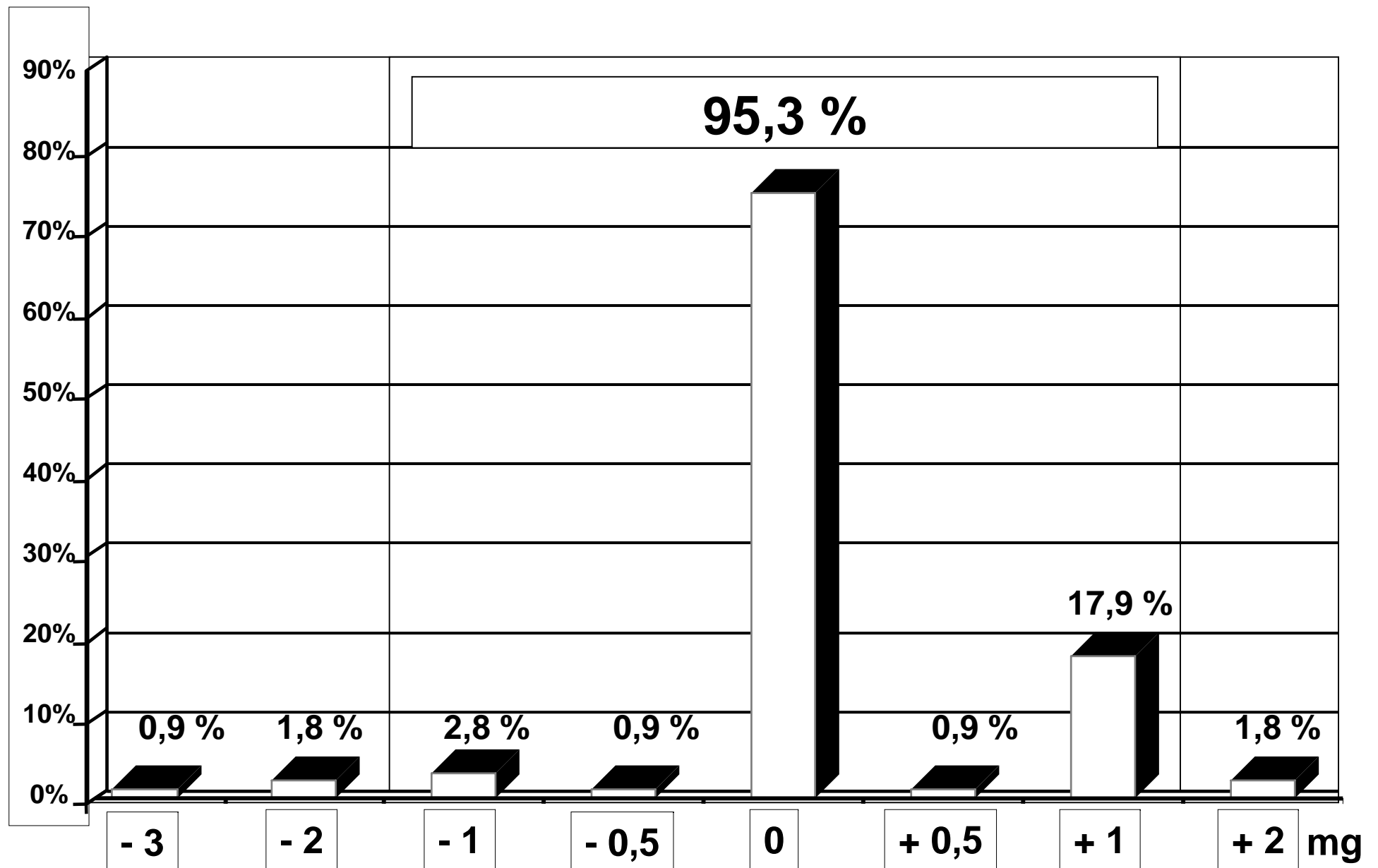
Jour	INR	Dose (mg)
J0	ND	4
J1	ND	4
J2	ND	4
J3	< 1,3	5
	$1,3 \leq \text{INR} < 1,5$	4
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,7$	3
	$1,7 \leq \text{INR} < 1,9$	2
	$1,9 \leq \text{INR} < 2,5$	1
	$\text{INR} \geq 2,5$	0 puis 1*

*** Arrêt jusqu'à INR < 2,5 puis 1 mg**

RESULTATS

- **106 patients hospitalisés inclus, 85 ± 6 ans (71-97 ans)**
- **Dose prédite : $3,1 \pm 1,6$ mg / $3,2 \pm 1,7$ mg dose réelle**
- **Temps moyen pour $\text{INR} \geq 2$: 6,7 jours**
- **Temps moyen pour l'équilibre : 9 jours (med. 6 jours)**

DIFFÉRENTIEL DOSE EFFECTIVE - DOSE PRÉDITE



RESULTATS : TOLERANCE

- **Aucun surdosage (INR > 4) jusqu'à obtention de l'équilibre**

- **Un accident hémorragique fatal :**

femme de 71 ans

thrombose veineuse profonde

AVK + HBPM (nadroparine) sans surveillance anti-Xa

INR à J6 = 2,1

hémorragie intracérébrale à J9 de warfarine (INR 2,13)

AVK : MEDICAMENTS POTENTIALISATEURS

Mécanisme



Interaction pharmacocinétique

Inhibition 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

destruction de la flore intestinale

inhibition de l'absorption de vit K

Inconnu

Médicaments

Amiodarone, Sulfamides,
Miconazole, Métronidazole,
Phenylbutazone, IPP

L-thyroxine

Aspirine, AINS, Ticlopidine, IRS

Héparines

Antibiotiques

Huile de paraffine

fibrates, Paracétamol

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



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

Augmentin[®] : 9 cas

Flagyl[®] : 7 cas

Clamoxyl[®] : 4 cas

Rocephine[®] : 4 cas

Oflozet[®] : 2 cas

Rulid[®] : 2 cas

Cordarone[®] : 10 cas

Triflucan[®] : 5 cas

Lasilix[®] : 2 cas

AVK et alimentation

- **Vitamine K : apports moyens : 1 à 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$
soit 50 à 250 $\mu\text{g}/\text{j}$ (variations saisonnières)**
- **Vitamine K et aliments : pour 100 g**
 - 40 à 100 μg : salade verte, choux, brocolis, épinards
 - 5 à 40 μg : petits pois, carottes, huile de soja
 - < 5 μg : tous les autres

+ 100 μg vitK (4 jours) \Rightarrow réduction de l'INR de **0,2 !!!**

Khan Br J Haematol 2004

\Rightarrow **Patient sous AVK :**
Recommander un régime équilibré en vitamine K

SURVEILLANCE DES AVK / GRANDES LIGNES

* Laboratoire identique pour INR

* Éducation du patient ++++

* Fréquence INR :

- tous les 2 à 3 jours jusqu'à 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 +++

CONSENSUS TRAITEMENT CURATIF MTEV

6 sem à 3 mois

- TVP distale avec facteur déclenchant

-> HPDM initiale de 1ère intention + relais précoce AVK

3 à 6 mois

- 1er épisode de MTEV avec FdR transitoire

au moins 6 mois

- 1er épisode de MTEV idiopathique

- MTEV avec déficit prot C-S, facteur V Leiden

12 mois voire à vie

- 1er épisode + { Kc évolutif
déficit AT
anticardioline

- épisodes récurrents { sans facteur déclenchant
avec thrombophilie

TRAITEMENT OPTIMAL DU SUJET AGE

C'est un traitement

*** qui tient compte des recommandations**

*** adapté au risque hémorragique évalué individuellement**

*** surveillé et ré-évalué régulièrement +++**

GESTION DES SURDOSAGES EN AVK

*Chest, 2004
affsaps, 2003*

INR < 5,0
pas de saignement ou minime

supprimer prochaine(s) dose(s)
INR/j, reprise AVK quand INR zone cible
réduire doses ultérieures

INR entre 5,0 et 9,0
pas de saignement ou minime

supprimer doses ± vit K 1-2 mg *per os*
INR/j => INR zone cible
réduire doses ultérieures

INR > 9,0
saignement même minime
ou suivi douteux

hospitalisation
supprimer doses + vit K 5-10 mg *per os*
INR/12h ± renouvellement vitK
puis INR/j => INR zone cible
réduire doses ultérieures

Saignement majeur
ou INR > 20

hospitalisation
supprimer doses + vit K 10mg IV
INR/12h ± renouvellement vitK
selon urgence : PPSB (Kaskadil®), PFC

Les Cliniques des Anticoagulants

- Réseaux (ville-hôpital) de conseils et d'aides à la prescription des traitements antithrombotiques
- Structure d'éducation du patient
- Aide dont l'efficacité a été démontrée dans d'autres pays européens (Hollande, Italie), en cours d'évaluation en France.