

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur l'anticoagulation...

Françoise Boehlen & Melissa Dominicé Dao
SMPR, 8 juillet 2009

Objectifs du colloque

- **Revoir les problèmes courants liés à l'anticoagulation par AVK en ambulatoire**
 - **Messages à donner en début de traitement**
 - **Management d'un INR non thérapeutique et causes potentielles**
 - **Sintrom et geste chirurgical ou invasif**
 - **Autres problèmes courants**

Vignette 1

- **Vous venez de diagnostiquer une embolie pulmonaire chez Mme E. M'boli, 35 ans. Et vous décidez donc de débiter une anticoagulation par Sintrom® ...**

Avant de débiter...

- **Quels messages devez-vous donner à un patient que vous décidez d'anticoaguler ?**

Premier conseil

- ❑ **Explications +++ sur l'indication au traitement**
- ❑ **Avertir que traitement très particulier**
 - **Doses différentes selon les patients**
 - **Suivi strict nécessaire pour adapter les doses**
 - **Suivi par INR**
 - ✓ INR visé
 - ✓ Si INR trop bas ⇒ risque thrombotique
 - ✓ Si INR trop élevé ⇒ risque hémorragique

Education thérapeutique des patients

- **Impact positif des programmes de formation**
- **Attention à l'illettrisme**
 - touche 15% de la population suisse (pas seulement dû aux problèmes linguistiques)
- **Attention aux informations données par écrit**
 - matériel et moyens d'éducation à adapter en fonction du patient
 - ne pas avoir peur de répéter ou faire répéter au patient

Conseils

- Prendre le médicament régulièrement, à **horaire fixe**
- Ne pas prendre de **nouveaux** médicaments (y compris phytothérapie, vitamines etc.) sans avis médical
- Ne jamais modifier la **dose** sans avis médical
- En cas d'**oubli** ou d'erreur de dose, appelez votre médecin pour adapter la dose
- Eviter les **sports** violents et activités utilisant des objets tranchants ou contondants (bricolage)
- Consulter en urgence en cas d'**hémorragie**

Alimentation et AVK

- Le traitement par AVK ne justifie pas de suivre un régime particulier → **régime alimentaire équilibré**
- Alcool: éviter ou **< 2 verres / jour**
- En cas de modifications de régime alimentaire: effectuez un contrôle de l'INR
- En cas d'anticoagulation chroniquement mal équilibrée → **enquête alimentaire détaillée** pour préciser les écarts à éviter

www.afssaps.sante.fr (2004)

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Alimentation riche en vitamine K

- tomates
- choux
- chou-fleur
- choux de Bruxelles
- brocoli
- épinards
- laitue
- persil
- avocats
- foie, abats
- jaune d'œufs
- lentilles
- algues sèches
- thé vert

Avant de débiter...

- **Quelles sont les contre-indications à commencer une anticoagulation ?**

Contre-indication aux AVK

- **Antécédents d'hypersensibilité à l'acénocoumarol...**
- **Grossesse (6-12^{ème} SA principalement)**
- **Problème majeur de compliance**
- **Risque hémorragique très élevé**
 - hémorragie active (ulcère, SNC, etc.)
 - chirurgie récente (neurochirurgie, etc.)
 - traumatisme important récente
 - HTA mal contrôlée
- **Insuffisance hépatocellulaire**
- **Thrombopénie sévère**

Contre-indication aux AVK

- **Bien poser l'indication et analyser la contre-indication**
 - formelle ?
 - relative ?
- **Réévaluation annuelle de l'indication à l'anticoagulation aux long cours**
- **Tenir compte**
 - stabilité de l'anticoagulation
 - compliance
 - effets secondaires hémorragiques

Place de l'héparine dans la MTEV ?

❑ TVP / EP

- **état hypercoagulable lors de l'introduction des AVK**
 - ✓ chute rapide de la protéine C
 - ✓ risque d'aggravation de la thrombose
- **introduction des AVK sous héparine**
 - ✓ fondaparinux, HBPM ou HNF
- **recommandation = fondaparinux ou héparine**
 - ✓ 5 jours minimum et...
 - ✓ 2 INR thérapeutiques à 24 h d'intervalle
- **reprise de l'héparine si INR infra-thérapeutique**

Place de l'héparine dans la FA ?

❑ FA = place moins claire

- possible d'introduire la warfarine sans héparine
- aucune recommandation pour les autres AVK

Ca y est, on débute!

- **Comment débiter un traitement par Sintrom®?**
 - A quelle dose commencer?
 - A quelle fréquence allez vous faire des contrôles?
 - Quelles normes visez-vous?

AVK – susceptibilité individuelle

- Facteurs génétiques**
- Facteurs somatiques ; sensibilité aux AVK**
 - ↑ si hypoalbuminémie, malnutrition, tr. du transit, insuffisance hépatique
 - ↓ si régime riche en vit. K
- Interactions médicamenteuses (cave alcool...)**

Contrôler systématiquement l'INR si modification du traitement ou affection intercurrente

Variabilité génétique

- ❑ Liée pour 10-15% au cytochrome CYP2C9
- ❑ Liée pour 30-40% au VKORC1
- ❑ Autres gènes : PROC, EPHX1, GGCX, ORM1, ...

Krynetskiy et al. J Pharmacol Exp Ther 2007:322:427

❑ En pratique

- pas de dosage en routine pour l'instant
- développement d'algorithmes
- voir coût-bénéfice sur
 - ✓ le temps d'obtention de la zone cible
 - ✓ le risque hémorragique

Dose de départ des AVK ?

❑ Sintrom®

- pas de dose de charge (~~6 - 4 - 2~~ mg)
- commencer avec les doses de maintien
 - ✓ généralement 2 ou 3 mg
 - ✓ 1 cp = 1 mg (ou 4 mg)

❑ Contrôles fréquents de l'INR

- 1x/j ou 4x durant la 1ère semaine
- 1x/semaine pdt 4-6 semaines
- 1x/mois minimum après cela si stabilité

Sintrom® – introduction du traitement

□ Patient < 65 ans et Quick > 85% et poids > 50 kg

- J1 (soir) 3 mg
- J2 (soir) 3 mg
- J3 (matin) INR

Sintrom® – INR rapprochés

J1 3 mg
J2 3 mg
J3 3 mg
J4 INR = 8,9

J1 3 mg
J2 3 mg
J3 INR = 2,3 → 1 mg
J4 INR = 3,2

J1 3 mg
J2 3 mg
J3 INR = 1,4 → 3 mg
J4 INR = 2,5 → 3 mg
J5 INR = 2,7 → 3 mg

} Idem
J5 INR = 4,7 → 1 mg

Sintrom® – introduction du traitement

- ❑ **Commencer avec 2 mg pendant 2 jours si**
 - âge \geq 65 ans
 - Quick 70-85%
 - poids \leq 50 kg
- ❑ **Commencer avec les doses habituelle si doses de Sintrom® connues**
- ❑ **Attention si interaction médicamenteuse probable...**
- ❑ **Pas de Sintrom® avant investigations si Quick < 70%**

Age et AVK

- **↑ du risque d'accidents hémorragiques**
 - âge
 - co-morbidités
 - médicaments fréquemment associés
 - sensibilité accrue aux AVK (carence en vit. K, ...)
 - possibles altérations des fonctions cognitives
- **Recommandations**
 - doses initiales plus faibles (\downarrow de 50% de la dose ?)
 - INR à la limite inférieure de la fourchette préconisée
 - surveillance plus rapprochée

Suivi de l'anticoagulation – INR

~~Quick~~

INR (International Normalized Ratio)

$$= (\text{Quick du patient} - \text{Quick du témoin en sec})^{\text{ISI}}$$

ISI = Index de Sensibilité International (varie selon les thromboplastines utilisées pour effectuer le Quick)

Valeurs d'INR

- 2,0-3,0 dans la majorité des cas
- 2,5-3,5
 - ✓ certaines valves cardiaques
 - ✓ certains syndromes antiphospholipides

Vignette 2

- Depuis 3 mois vous suivez M. I. Mitral pour une HTA et une dyslipidémie. Il est porteur d'une valve mécanique et donc anticoagulé par Sintrom®.
- Son INR s'avère très difficile à régler!

Pendant le traitement...

- **Lors du dernier contrôle, son INR est mesuré à 1.2, que faire?**

Questions à poser

- **Observance thérapeutique**
- **Modification des apports en vitamine K ?**
 - lors des changement de saisons
 - au cours de voyages
 - régime
- **Prise de préparations vitaminées ?**

Résistance aux AVK

- Besoins individuels différents (pas de résistance si doses journalières < 10 mg de Sintrom®)
- Mauvaise compliance
- Interaction médicamenteuse
- Apport en vitamine K trop important
- Véritable résistance très rare

Observance thérapeutique

- Première cause d'INR fluctuants
 - Etude prospective de 136 patients pendant 32 semaines (système boîte électronique)
 - 92% des patients ont eu ≥ 1 oubli ou prise supplémentaire
 - 36% ont oublié > 20% des prises
- ⇒ association significative entre observance thérapeutique et fluctuation de l'INR

Kimmel et al. Arch Int Med 2007;167:229

- Patients non compliant moins capables de donner la raison de leur traitement (OR 4.4, 95% CI 1.4-14.2)

Arnsten et al. Am J Med 1997;103:11

INR infra-thérapeutique

- **Si oubli, dire au patient de ne pas doubler la dose**
 - ✓ attitude en fonction du risque thrombotique
- **Adapter la dose**
- **Contrôler l'INR dans les 48-72h**
- **Eventuellement mettre HBPM / fondaparinux**

Pendant le traitement...

- **Trois semaines plus tard, son INR est mesuré à 6. Que faire?**

- **Et s'il était à 10?**

INR supra-thérapeutique

- **4 < INR ≤ 6**
 - Diminution de la dose de Sintrom® du soir voire saut d'une dose
 - Pas de vitamine K
 - Contrôle de l'INR 24h plus tard
- **6 < INR ≤ 10**
 - Saut d'une dose de Sintrom®
 - Eventuellement vitamine K (Konakion® 0,5-1 mg po)
 - Contrôle de l'INR 24h plus tard
- **INR >10**
 - Arrêt des AVK
 - Vitamine K (Konakion® 2-5 mg po ou IV)
 - Contrôle de l'INR 8-12h et 24h plus tard
 - Si nécessaire, administration d'une nouvelle dose de vitamine K
- **INR supra-thérapeutique et hémorragie: ad SAU !**

Causes d'INR trop élevé

- **Etude rétrospective de 120 patients (âge moyen = 60,2 ans) suivis pendant 1 an (warfarine)**
 - **603 INR > 4,0**
 - ✓ changement de l'état médical
 - ✓ changement de dose, erreur de dose
 - ✓ interaction médicamenteuse
 - ✓ alimentation, alcool
 - ✓ **cause indéterminée (43,0%)**

Wittkowsky & Devine. *Pharmacotherapy* 2004;24:1311

Interactions médicamenteuses

Potentialisateurs	Inhibiteurs
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----

Toute introduction d'un nouveau médicament
Toute modification de posologie
⇒ **contrôles rapprochés de l'INR**

Attention aux « médicaments anodins »

- Paracétamol**
 - antalgique généralement autorisé
 - modification de l'INR possible dans les 48 h
 - ✓ importance variable selon les patients et les conditions alimentaires et pathologiques
 - vérifier l'INR 1-2x/sem
- AINS**
- Phytothérapie**
 - millepertuis, ginseng, thé vert, etc.
- Alcool!**

Si INR toujours fluctuants...

⇒ Faire appel au spécialiste (hémostasie) !

Options:

- Changer d'AVK
 - plus longue $\frac{1}{2}$ vie
 - ✓ peser avantages / inconvénients
 - ✓ inertie lors de changements de doses
- Supplémenter en vitamine K...
- Rapprocher les contrôles d'INR
 - auto-contrôle / auto-gestion de l'ACO

Un mot sur le « Coaguchek »

- Quand peut-on s'y référer ?
- Quand doit-on absolument obtenir un INR veineux?
- A quoi être attentif?

CoaguChek

- Contrôle de l'INR par voie capillaire
- Seulement pour anticoagulation stable
- Après 2 « doubles contrôles » veineux et capillaires (variabilité tolérée +/- 0.3)
- C-I: héparine, polyglobulie, hypertriglycémie
- En auto-contrôle: dans certains cas, après avis du spécialiste



Appareil = 1'260
Frs
Prix INR = 5,90
Frs

Pendant le traitement...

- M. I. Mitral doit subir une colonoscopie. Comment modifiez-vous son traitement de Sintrom?
- Et s'il devait subir une PTH, comment modifieriez-vous son traitement ?

Dilemme en cas de chirurgie

- ❑ Indications à l'anticoagulation = fréquentes (~ 1,5% de la population suisse est sous AVK)
- ❑ Balance entre risque thrombotique et risque hémorragique

« To bridge or not to bridge ? »

- ❑ Comment moduler l'anticoagulation avant un geste invasif / une chirurgie ?

Attitudes « extrêmes »

- ❑ « Minimaliste »
 - ✓ stop AVK quelques jours avant la chirurgie
 - ✓ reprise des AVK quelques jours post-op
- ❑ « Maximaliste »
 - ✓ stop AVK quelques jours avant la chirurgie
 - ✓ hospitalisation pour héparine IV
 - ✓ relais héparine - AVK en milieu hospitalier

Malheureusement...

- ❑ **Pas de consensus pour la gestion de l'anticoagulation péri-opératoire**
 - ✓ sauf rares situations à haut risque thrombotique
- ❑ **Recommandations de grade 2C (ACCP 2008)**
 - ✓ risque – bénéfice pas clair
 - ✓ pas d'études randomisées
 - ✓ recommandations pour la warfarine

⇒ suggestions d'experts
⇒ appréciation individuelle

Prendre en compte

- ❑ Risque **thromboembolique** si arrêt de l'AC

- ❑ Risque **hémorragique** si poursuite de l'AC

Prendre en compte

- ❑ **Risque thromboembolique si arrêt de l'AC**
 - ✓ risque annuel de complications thromboemboliques sans AC
 - ✓ taux de complications thromboemboliques péri-opératoires (études observationnelles)
- ❑ Risque hémorragique si poursuite de l'AC

Risque thromboembolique annuel

Indications	Sans AVK	↓ risque sous AVK
MTEV récidivante	15%	80%
Valve mécanique	4-22%*	75%
FA	5%	66%

* Risque plus haut si ancienne valve ou multiples valves

Prendre en compte

- ❑ Risque thromboembolique si arrêt de l'AC
 - ✓ risque annuel de complication thromboembolique sans AC
 - ✓ taux de complications thromboemboliques péri-opératoires (études observationnelles)
- ❑ Risque **hémorragique** si poursuite de l'AC

Risque hémorragique

- ❑ **Lié au patient**
 - anomalie sous-jacente de l'hémostase
 - thrombopénie
 - médicaments influençant la coagulation
- ❑ **Lié à la chirurgie**
 - localisation et importance de l'intervention chirurgicale
 - possibilité de faire une hémostase locale
 - compétence du chirurgien

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Faible ou négligeable			
Intermédiaire			
Elevé			

Risque hémorragique

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Faible ou négligeable	A	A	A
Intermédiaire			
Elevé			

Risque hémorragique

A = continuer les AVK ;

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque hémorragique	Faible ou négligeable	A	A
	B		
	Elevé	B	

A = continuer les AVK ; **B** = diminuer / stopper les AVK sans relais par héparine ;

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque hémorragique	Faible ou négligeable	A	A
	B	B or C	C
	Elevé	C	C

A = continuer les AVK ; **B** = diminuer / stopper les AVK sans relais par héparine ; **C** = relais AVK / héparine

Situation clinique 1

- **Patient de 65 ans avec FA chronique**
 - ✓ HTA
 - ✓ AVC il y a 2 ans
 - ⇒ CHADS₂ = 3
 - ⇒ anticoagulation par Sintrom® (INR à 2,2)
- ➔ **Extraction dentaire prévue dans 1 semaine**

Pas d'arrêt des AVK

Score de CHADS₂

	Points
C ardiac failure	1
H ypertension	1
A ge (> 75 y-old)	1
D iabetes	1
S troke	2

Score	Risque annuel d'AVC / AIT (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Gage et al. *JAMA* 2001;285:2864

Fibrillation auriculaire

Risque thrombo-embolique	Situation
Elevé	CHADS ₂ 5-6 AVC ou AIT < 3 mois Maladie valvulaire rhumatismale
Modéré	CHADS ₂ 3-4
Faible	CHADS ₂ 0-2 (sans atcd d'AVC / AIT)

Douketis et al (ACCP). *Chest* 2008;133:299S

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque hémorragique Faible ou négligeable	A	A	A
Intermédiaire	B	B or C	C
Elevé	B	C	C

A = continuer les AVK ; **B** = diminuer / stopper les AVK sans relais par héparine ; **C** = relais AVK / héparine

Poursuite de l'ACO possible

- **Pas d'augmentation du risque de saignement majeur si INR entre 2,0-3,0 en cas de**
 - ✓ extraction dentaire
 - ✓ opération de la cataracte (anesthésie topique)
 - ✓ intervention dermatologique mineure
- **Mais prudence...**

- ⇒ avertir / discuter avec chirurgien / dentiste
- ⇒ contrôler INR 24-72 h avant le geste
- ⇒ éviter les AINS / antiagrégants plaquettaires

Situation clinique 2

- **Patient de 76 ans avec FA (CHADS₂ = 1)**
 - ✓ Sintrom® avec INR entre 1,9 et 2,7
- ➔ **Opération hernie inguinale prévue dans 3 semaines**

Stop AVK sans relais par héparine

« To bridge or not to bridge »

Risque thrombotique

	Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque hémorragique Faible ou négligeable	A	A	A
Intermédiaire	B	B or C	C
Elevé	B	C	C

A = continuer les AVK ; B = diminuer / stopper les AVK sans relais par héparine ; C = relais AVK / héparine

Situation clinique 2bis

- Patient de 76 ans avec **valve Carbomedics® aortique**
 - ✓ Sintrom® avec INR entre 2,4 et 3,2
- Opération hernie inguinale prévue dans 3 semaines

Stop AVK sans relais par héparine



Modélisation

- **Modèle d'analyse décisionnelle avec analyse QALE (« quality-adjusted life expectancy »)**

« Only a potential annual stroke rate above 5.6% supports a full-dose substitution of anticoagulant treatment during the peri-operative period »

Dunn et al. Med Decis Making 2005;25:387



Ce qui implique que...

- ❑ **Pour la majorité des patients avec**
 - valve mécanique aortique
 - FA
- ➔ **QALE équivalent entre arrêt de l'anticoagulation orale**
 - ✓ sans relais par anticoagulation parentérale
 - ✓ avec relais par traitement anticoagulant full-dose

Situation clinique 3

- Patient de 68 ans avec **valve Medtronic® mitrale** sous **Sintrom® (INR à 3,0)**

- ✓ pas de FA
- ✓ pas d'atcd d'AVC
- ✓ pas d'insuffisance rénale

→ Résection endoscopique de la prostate dans 15 j

Stop AVK et relais par héparine

Chirurgie prostatique et ACO

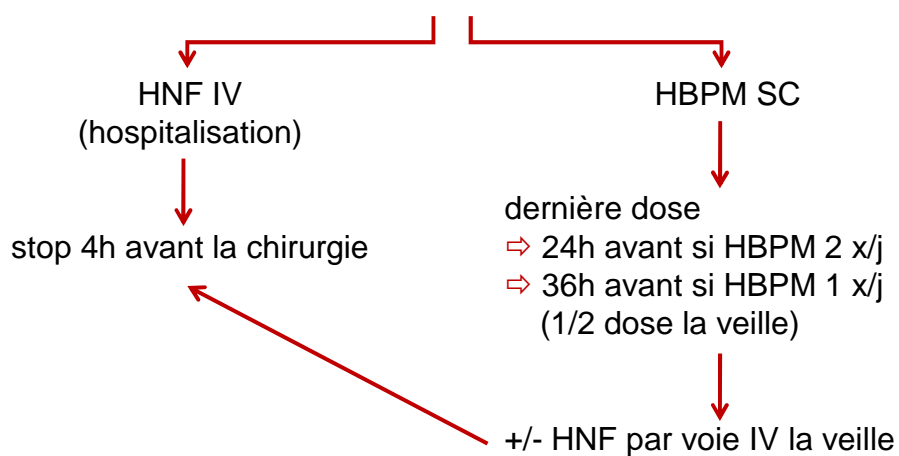
- Ablation transurétrale par laser
 - possible sous ACO
- Résection transurétrale endoscopique
 - arrêt de l'ACO souhaité ++ par les urologues
- Résection transvésicale
 - arrêt obligé de l'ACO

Valve cardiaque mécanique

Risque thrombo-embolique	Situation
Elevé	Valve mitrale Valve aortique ancienne (caged-ball, tilting disk) AVC / AIT < 6 mois
Modéré	Valve aortique (bileaflet) + 1 élément suivant : FA Atcd d'AVC / AIT ou embolie systémique HTA, diabète, IC Age > 75 ans
Faible	Valve aortique (bileaflet) sans FA et sans autre FR d'AVC

Pré-op (2 stratégies)

Stop Sintrom® J-3 avant l'intervention



Reprise des AVK en post-op

□ Reprise des AVK

- dès J0-J1 si risque hémorragique **faible**
- dès J2-J3 si risque hémorragique **élevé**

□ MAIS études faites avec la **warfarine**

⇒ prudence avec le Sintrom®

⇒ relais (ambulatoire) HBPM → Sintrom® entre J5-J7 si risque hémorragique élevé

Situation clinique 4

- **Patient de 69 ans avec TVP - EP diagnostiquées il y a 10 jours**
 - ✓ chute de l'Hb de 125 g/l à 75 g/l
 - ✓ mise en évidence d'une tumeur colique

→ **Colectomie en « urgence »**

Stop AVK et mise en place d'un filtre sur la VCI

Grossesse et Sintrom®

- ❑ **Malformations embryonnaires congénitales**
- ❑ **Compendium**
 - ne doit pas être employé pendant la grossesse
 - méthode contraceptive pendant le traitement
- ❑ **Pratiquement**
 - à voir selon l'indication à l'anticoagulation
 - ✓ contre-indiqué de 6-12 SA sauf...
 - ✓ reprise parfois possible entre 13 et 34-36 SA
 - suivi strict +++ quelque soit l'anticoagulant
- ❑ **Passé dans le lait en faible quantité**
 - allaitement possible
 - ✓ par prudence, vitamine K1 1 mg/sem au nouveau-né

Conclusion – AVK

- **AVK = médicaments difficiles à manier**
 - ✓ Variabilité individuelle importante, la génétique jouant un rôle majeur
 - ✓ Variabilité dans le temps due à de nombreux facteurs (interactions, alimentation, etc.)
- **Les contrôles de l'INR doivent être fréquents**
- **L'explication du traitement est primordiale pour la compliance au traitement et la sécurité du patient!**

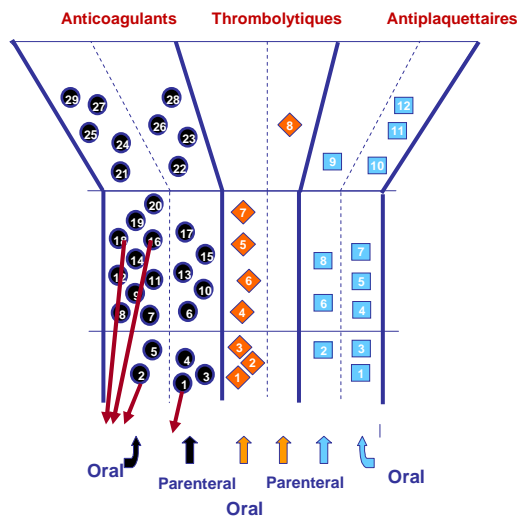
Conclusion – AVK et chirurgie

- Relais HBPM chez patients à haut risque thromboembolique
- Pas de relais HBPM chez patients à faible risque thromboembolique
- Certaines interventions peuvent se faire sans interruption de l'ACO
- Gestion **ambulatoire** possible dans la majorité des cas mais approche multidisciplinaire parfois nécessaire

« New antithrombotics » pipeline

Anticoagulants

- 1 Idraparinux
- 2 Dabigatran etexilate
- 3 ART-123
- 4 Tifacogin
- 6 SR-123781
- 7 AZD-0837
- 8 MCC-977
- 9 SSR-182289
- 10 TGN-255
- 11 Odiparcil
- 12 TTP-889
- 13 rNAPc2
- 14 YM-150
- 15 DX-9065a
- 16 Rivaroxaban
- 17 XRP-0673 (otamixaban)
- 18 Apixaban
- 19 LY-517717
- 20 DU-176b
- 21 TGN-167
- 22 AVE-5026
- 23 SCH-530348
- 24 KFA-1982
- 25 EMD-503962
- 26 SSR-126517
- 27 Oral heparins
- 28 ARC-183



Antiplaquettaires

- 1 Prasugrel (CS-747)
- 2 Ecraprost
- 3 S-18886
- 4 NCX-4016
- 5 AZD-6140
- 6 Cangrelor
- 7 NM-702
- 8 Liprostin
- 9 INS-50589
- 10 CLB-1309
- 11 Xemilofiban
- 12 SL-650472

Thrombolytiques

- 1 Amediplase
- 2 Alfimeprase
- 3 Desmoteplase
- 4 AZD-9684
- 5 V-10153
- 6 Microplasmin
- 7 HTU-PA (Hybrid-B PA)
- 8 PAI-749

Juillet 2006

Merci de votre attention !