

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 56, août 2010

Bips : Pharmacie : 79 593 58
Gérontopharmacologie : 75 565 60

ANTICOAGULATION DU SUJET ÂGÉ

La prescription d'une anticoagulation chez une personne âgée ou ayant des maladies chroniques requiert une individualisation posologique et un suivi attentif en raison de l'index thérapeutique étroit des anticoagulants et de la fréquence élevée, chez les personnes âgées, de dysfonction d'organes conduisant à des altérations de la concentration et de la réponse aux médicaments ainsi que des mécanismes de régulation homéostatique.

Les recommandations qui suivent sont destinées à faciliter la prise en charge des patients âgés, polymorbides et polymédiqués nécessitant une anticoagulation. Elles sont résumées sur la carte « Anticoagulation chez le sujet âgé » disponible au lien suivant (pour l'imprimer en livret, faire Imprimer/Gestion de la page/Mise à l'échelle: **impression en livret**/Face(s) du livret: **Recto/Verso**) : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/AnticoagCarte.pdf>.

I. INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT

- Il s'agit en premier lieu d'évaluer l'indication à une anticoagulation:

Pathologie de base	INR cible* pour traitement par anti-vitamine K	Durée
Thrombose veineuse profonde (TVP) Embolie pulmonaire (EP)	2,5	<ul style="list-style-type: none"> 1^{er} épisode, cause connue et réversible (trauma, chirurgie) : 3 mois ; 1^{er} épisode, cause inconnue : 3 mois minimum ; TVP/EP à répétition, facteurs de risque persistants (ex : cancer) : au long cours (mais indication à réévaluer annuellement).
Fibrillation auriculaire (FA) (CHADS ₂ Score >1) paroxystique ou permanente	2,5	Au long cours avec réévaluation annuelle
Prothèse valvulaire :		
Mécanique		
-Aortique	2,5	Au long cours
-Mitrale	3,0	Au long cours
Biologique	2,5	Maximum 3 mois après la mise en place
		Attention : -Intervalle thérapeutique et adjonction d'acide acétylsalicylique (Aspirine) à discuter en fonction d'autres facteurs de risque éventuels (voir avec le cardiologue). -Valves "caged ball" (Starr) ou "caged disk" : INR cible à 3.0

* Dans la plupart des indications, l'INR visé est de 2,5 avec un intervalle acceptable de 2,0 à 3,0.

- Evaluer la compréhension et la compliance du patient et/ou de son entourage (prise du traitement, importance du contrôle de l'INR, précautions alimentaires).
- Evaluer le risque hémorragique :
 - Problème: les patients ayant le plus grand bénéfice d'une anticoagulation sont souvent aussi à plus haut risque hémorragique.
 - Rechercher la présence d'une coagulopathie ou d'une hémorragie active, d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'une anomalie préexistante de la crase et d'une malnutrition.
 - Evaluer la clearance de la créatinine (Cl_{Cr}) selon l'équation d'estimation de Cockcroft-Gault (précaution importante pour les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux et les nouveaux anticoagulants).
- Bilan sanguin de base minimal : Hb, Ht, plaquettes ; Quick, PTT, fibrinogène ; créatinine, clearance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (le poids est indispensable) ; albumine (évaluation de l'état nutritionnel).
- Rechercher les co-médications augmentant le risque hémorragique et les interactions pharmacocinétiques (voir carte des cytochromes P450 : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>).
- Si possible arrêter tout traitement augmentant le risque hémorragique (AINS, etc.) ou le risque d'interactions médicamenteuses. En cas de maladie coronarienne stable et en l'absence de stent, l'anticoagulation orale seule, sans acide acétylsalicylique (Aspirine), suffit.

II. ANTICOAGULATION THÉRAPEUTIQUE

A. Anticoagulation thérapeutique par antagoniste de la vitamine K de type acénocoumarol (Sintrom) et aspects pratiques

Administration : les antagonistes de la vitamine K (AVK) s'administrent par voie orale (po).

Action : l'acénocoumarol agit sur les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) et sur deux inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S.

Durée d'action : jusqu'à 48h (demi-vie: 8 à 12h).

Attention : les AVK sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses (par exemple, inhibition du métabolisme de l'acénocoumarol par l'amiodarone, induction par la rifampicine, voir carte des cytochromes P450 : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>).

➤ **Suivi du traitement anticoagulant à visée thérapeutique par acénocoumarol**

- Se fait par la mesure d'un temps de prothrombine standardisé, l'INR ou *International Normalized Ratio*.
- Prévoir le premier INR après les deux premières doses d'acénocoumarol, puis répéter cette mesure une fois par jour jusqu'à obtention de deux INR thérapeutiques à 24h d'intervalle, puis deux à trois fois par semaine jusqu'à stabilité, puis au minimum une fois par semaine pendant six semaines. Ces recommandations de suivi correspondent à l'algorithme qui guide la prescription informatisée de l'acénocoumarol aux HUG et qui tient compte de l'âge du patient, de son poids et de l'INR.
- Par la suite, contrôler l'INR en fonction de sa stabilité mais au minimum une fois par mois (prévoir des contrôles plus rapprochés en présence d'un risque hémorragique augmenté).

- Mesurer l'INR de façon plus rapprochée (une à trois fois par semaine) en cas de:
 - problème médical intercurrent (ex. gastroentérite, insuffisance cardiaque, état fébrile) ;
 - modification de diète, nutrition parentérale, complément vitaminique ;
 - prise d'alcool ;
 - introduction d'un nouveau médicament ou modification de dosage d'un médicament déjà prescrit, y compris phytothérapeutique : vérifier chaque fois les possibles interactions (voir carte des cytochromes P450 : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>).

Attention : le risque hémorragique dépend de nombreux facteurs dont l'intensité de l'anticoagulation : **il augmente de façon exponentielle lorsque l'INR est supérieur à 4,0.**

➤ En cas de passage d'une anticoagulation parentérale à l'acénocoumarol

- L'acénocoumarol peut être introduit dès que l'anticoagulation parentérale est efficace (à savoir, dès le premier jour, au minimum trois heures après la première injection de fondaparinux ou d'héparine de bas poids moléculaire par exemple).
- Chez les patients de plus de 65 ans (ou avec un Quick aux environs de 70 à 85% ou un poids inférieur à 50 kg), commencer avec **2 mg/j** (à donner en une seule prise le soir) et faire un contrôle de l'INR le matin après les deux premières doses d'acénocoumarol.
- Garder l'anticoagulation parentérale pendant au minimum cinq jours.
 - En cas d'INR supra-thérapeutique dans cet intervalle de cinq jours, réévaluer la posologie de l'anticoagulation parentérale et adapter les doses d'acénocoumarol.
- N'arrêter l'anticoagulation parentérale qu'après obtention de deux INR thérapeutiques à 24h d'intervalle
 - En cas d'INR à nouveau infra-thérapeutique les jours suivants : réintroduire l'anticoagulation parentérale.

➤ En cas d'anticoagulation suprathérapeutique par acénocoumarol (Sintrom)

1) INR supra-thérapeutique en l'absence de saignement

4 < INR ≤ 6	Saut d'une dose d'acénocoumarol Pas de vitamine K Contrôle de l'INR 24h plus tard
6 < INR ≤ 10	Saut d'une dose d'acénocoumarol Vitamine K (Konakion 0,5-1 mg po) selon le risque hémorragique Contrôle de l'INR 24h plus tard
INR > 10	Arrêt des AVK Vitamine K (Konakion 1-2 mg po ou iv) Contrôle de l'INR 8 à 12h et 24h plus tard Si nécessaire, administration d'une nouvelle dose de vitamine K

Remarques :

- Dans tous les cas, faire une enquête étiologique (erreur de prise, changement de dose, interaction médicamenteuse, changement alimentaire, prise d'alcool, pathologie intercurrente, etc.) de façon à adapter les doses suivantes.

- La dose suivante d'acénocoumarol doit être décidée en fonction de l'INR effectué 24h après le constat de l'INR supra-thérapeutique.
- Rapprocher les contrôles d'INR. En cas de sur-correction de l'INR et en fonction de l'indication à l'anticoagulation, rajouter éventuellement une héparine de bas poids moléculaire. En effet, après administration de vitamine K, on observe souvent une certaine résistance à l'effet des AVK, parfois de manière prolongée (une semaine et plus).
- La vitamine K (Konakion) est efficace en 4 à 6h par voie intra-veineuse (iv) et en 12 à 24h par voie orale (po).

2) INR supra-thérapeutique avec hémorragie

La gravité de l'hémorragie dicte les modalités de la prise en charge.

Par hémorragie grave, on entend une hémorragie extériorisée non contrôlable, la présence d'une instabilité hémodynamique, une localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, la nécessité d'un geste hémostatique et/ou de transfusion en urgence.

- **En cas d'hémorragie grave** : Utiliser les facteurs II, VII, IX et X (Prothromplex NF) à raison de **30 UI/kg iv** pour passer à un Quick supérieur à 80%. Attention, ce traitement a un effet rapide mais de courte durée et doit être associé à de la vitamine K.
- Vitamine K (Konakion) **2 à 10 mg po ou iv** en fonction de l'importance de l'hémorragie.
- Arrêt des AVK (cf. ci-dessous pour réintroduction).

Bilan de contrôle :

- Contrôler l'INR 15 minutes (min) après la perfusion de Prothromplex puis 6 à 12h et 24h plus tard. Le but du traitement est d'obtenir rapidement un Quick supérieur à 80% et un INR inférieur à 1,5.
- La reprise de l'anticoagulation sera à déterminer en fonction du risque de récurrence de l'hémorragie et de l'indication à la poursuite des AVK (bien peser le risque/bénéfice de leur réintroduction).

B. Anticoagulation thérapeutique par héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée

Traitement : Enoxaparine (Clexane) aux HUG

Action : anti-Xa (+ anti-IIa faible)

Précaution : insuffisance rénale

Dosage : **1mg/kg 2 fois par jour en sous-cutané** si clearance de la créatinine ≥ 30 ml/min (à calculer selon la formule adaptée de Cockcroft-Gault).

- ➔ En cas de clearance à la créatinine entre 30-50 ml/min, voir le tableau de la section IV : *Anticoagulation et insuffisance rénale*.
- ➔ En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) :
 - Les héparines de bas poids moléculaire sont théoriquement contre-indiquées. On leur préférera l'héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue.
 - Dans certaines situations (courte durée prévisible du traitement), l'énoxaparine (Clexane) peut être utilisée mais avec un contrôle de l'activité anti-Xa (HBPM):
1mg/kg 1x/j sc ou **0,5 mg/kg 2x/j sc** à adapter en fonction du contrôle de l'activité anti-Xa (HBPM) à faire 4 heures après la 2^{ème} dose puis au minimum 2x/semaine.

Remarque : en cas d'hémorragie majeure, la protamine n'a qu'une efficacité très modérée. Il est recommandé de contacter le médecin de garde du service d'angiologie et d'hémostase (<http://intranot.hcuge.ch/ardoise>) pour évaluer l'indication à des facteurs VIIa recombinant (Novoseven).

➤ **Monitoring de l'activité anti-Xa (HBPM) en cas de traitement par héparine de bas poids moléculaire à doses thérapeutiques**

Indications : poids <50Kg ou >100Kg, insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30ml/min), hémorragie, récurrence de maladie thromboembolique veineuse sous traitement par héparine de bas poids moléculaire.

Méthode : anti-Xa (HBPM) 4 h après l'injection.

Intervalle : en thérapeutique 0,5-1,0 UI anti-Xa/ml (pour des injections effectuées 2x/j).

Autres contrôles : contrôler les plaquettes deux fois par semaine en cas de traitement par héparine de bas poids moléculaire.

En effet, il existe un risque de thrombopénie à l'héparine survenant généralement cinq à dix jours après l'introduction du traitement, mais pouvant survenir dès le 1^{er} jour en cas d'exposition préalable. En cas de suspicion, doser les anticorps anti-PF4-Héparine en hémostase spéciale.

C. Anticoagulation thérapeutique par fondaparinux (Arixtra) sous-cutané

Indication : premier choix pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

En effet le risque de thrombopénie induite approche zéro et le suivi des plaquettes n'est pas nécessaire. De plus, c'est un produit de synthèse dont la pureté est mieux contrôlée que celle des héparines naturelles. Il comporte ainsi un moindre risque de réaction allergique.

Action : anti-Xa indirect (via l'antithrombine).

Précaution : insuffisance rénale.

Dosage : **7.5 mg 1x/j sc** [5 mg si poids < 50 kg, 10 mg si poids > 100 kg].

Contre-indication : clearance de la créatinine < 30 ml/min.

Remarque : en cas d'hémorragie majeure, contacter le médecin de garde du service d'angiologie et d'hémostase (<http://intranot.hcuge.ch/ardoise>) pour évaluer l'indication au facteur VIIa recombinant (Novoseven). La protamine est inefficace.

D. Anticoagulation thérapeutique par héparine non fractionnée intraveineuse

Action : Anti-Xa + anti-IIa.

Bolus : (si nécessaire, comme par exemple en cas d'embolie pulmonaire aiguë ou de syndrome coronarien aigu) bolus de **80 UI/kg**, généralement **2'500 UI** ou **5'000 UI** (dose max) selon le poids du patient, puis

Perfusion intraveineuse continue : dose de départ **18 UI/kg/h** soit entre **400-600 UI/kg/24h iv**

Table de conversion dose-débit et dose initiale proposée en fonction du poids : <http://pharmacie.hug-ge.ch/> > Infos médicaments > Recommandations d'utilisation > héparine.

Suivi : PTT avant traitement puis quatre à six heures après l'introduction, quatre à six heures après chaque changement de dose et au minimum une fois par jour même en l'absence de changement de doses. Valeur cible : 1,5 à 2,5 x le PTT de départ et/ou activité anti-Xa (héparine standard) entre 0,3 et 0,6 U/ml.

Si nécessaire, modifier les doses d'héparine non fractionnée, par exemple de 5'000 U/24h, et effectuer un contrôle quatre à six heures après le changement de dose. En cas d'anticoagulation supra-thérapeutique (PTT > 70 sec), arrêter l'héparine non fractionnée pendant une heure, puis reprendre à dose plus faible. Si le PTT est supérieur à 120 secondes, arrêter l'héparine non fractionnée pendant deux heures et contrôler le PTT avant de reprendre à dose plus faible. En cas d'hémorragie grave, utiliser la protamine comme antidote.

Remarque : contrôler les plaquettes avant traitement puis deux à trois fois par semaine.

En effet il existe un risque de thrombopénie à l'héparine survenant généralement cinq à dix jours après l'introduction du traitement, mais pouvant survenir dès le 1^{er} jour en cas d'exposition préalable. En cas de suspicion, doser les anticorps anti-PF4-Héparine en hémostase spéciale.

III . ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE

	Prophylaxie
Médecine	⇒ fondaparinux (Arixtra) 2,5 mg 1x/j sc (1,5 mg 1x/j si Cl _{Cr} entre 20-30 ml/min) ⇒ enoxaparine (Clexane) 40 mg 1x/j sc
Chirurgie	⇒ fondaparinux (Arixtra) 2,5 mg 1x/j sc (1,5 mg 1x/j si Cl _{Cr} entre 20-30 ml/min) ⇒ enoxaparine (Clexane) 40 mg 1x/j sc ⇒ rivaroxaban (Xarelto)* 10 mg 1x/j po : indications reconnues (2010) : prothèses totales de hanche et/ou de genou; fracture du col fémoral (1 ^{ère} dose six à huit heures après l'intervention). Si une prophylaxie prolongée est nécessaire (10 à 35 jours), éventuellement AVK avec INR cible 2,5 (intervalle 2,0 à 3,0) notamment en cas d'insuffisance rénale. * rivaroxaban (Xarelto) : Action : anti-Xa directe. Précaution : insuffisance rénale, possibles interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs du CYP 3A4 et de la glycoprotéine-P ainsi que des inducteurs du CYP 3A4 (voir carte des cytochromes P450 : http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf et de la glycoprotéine-P : http://www.mhc.com/Cytochromes/PGP/PgpTable.HTML).

Remarque :

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) :
Héparine **5'000 UI 2x/j sc** (3x/j en cas de surcharge pondérale) ou enoxaparine (Clexane) **20 mg 1x/j sc** avec suivi de l'activité anti-Xa (HBPM).
- Si l'anticoagulation est contre-indiquée, prescrire une compression pneumatique intermittente.

IV. ANTICOAGULATION ET INSUFFISANCE RÉNALE

Clearance de la créatinine (selon Cockcroft)	Anticoagulation prophylactique	Anticoagulation thérapeutique
> 50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> •fondaparinux •HBPM* •rivaroxaban 	<ul style="list-style-type: none"> •fondaparinux •HBPM
30-50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> •HBPM •fondaparinux •rivaroxaban 	<ul style="list-style-type: none"> •HBPM sans réduction de dose, mesurer l'anti-Xa (HBPM) après la 3^e dose, puis environ deux fois par semaine Cave : si la clearance de la créatinine est à la limite inférieure, considérer une réduction de la posologie •HNF** •fondaparinux si durée de traitement limitée
< 30 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> •HNF (1^{er} choix) •Eventuellement HBPM à demi-dose, mesurer l'anti-Xa (HBPM) après la 3^e dose, puis une fois par semaine (en cas de traitement prolongé) pour s'assurer de l'absence d'accumulation. •fondaparinux : contre-indiqué ! •rivaroxaban : contre-indiqué ! 	<ul style="list-style-type: none"> •HNF •HBPM à demi dose, mesurer l'anti-Xa (HBPM) après la 2^e dose, puis deux fois par semaine •Fondaparinux : contre-indiqué !

*HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; **HNF, héparine non fractionnée

Equipe rédactionnelle du guide pour la pratique :

Dr S.V. Giannelli ; Dr J.-J. Perrenoud et Dr C. E. Graf (service de gériatrie); Dr F. Boehlen et Dr H. Robert-Ebadi (service d'angiologie et d'hémostase) ; Mme L. Gschwind (pharmacienne, assistance pharmaceutique, Pharmacie HUG) ; Dr V. Rollason Gumprecht (pharmacienne, service de pharmacologie et toxicologie cliniques) ; Mme C. Guegueniat Dupessey (infirmière spécialiste clinique en thérapeutique médicamenteuse, direction des soins).

Remerciements : Nous remercions la Drsse L. Baratali pour sa relecture de la carte et ses remarques et le Dr M. Al Mayahi pour le recensement et l'analyse au DRG des cas avec problème d'INR durant l'année 2008/2009.

Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

Correspondance : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch

Responsables de rédaction: Dr pharm. Bertrand Guignard, Dr med. Nicole Vogt-Ferrier.

Pour toute question ou renseignement complémentaire : +41 22 305 65 18.

BIBLIOGRAPHIE

Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: Practical recommendations. Clin Interv Aging 2009;4:165-177.

Valentine KA, Hull RD. Correcting excess anticoagulation after warfarin. in UpToDate online, section editor Leung LLK <http://www.uptodate.com>.

American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. Chest 2008 June 133 (6): 1293 - 1533 Supplement http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl.toc.

Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J: The perioperative management of antithrombotic therapy. Chest 2008;133:299S-339S. http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl/299S.long.

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E et coll.: Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:230-268.

Lip GYH: Anticoagulation in older adults; in UpToDate online, section editors Landaw SA, Leung LLK, Schmader KE, , <http://www.uptodate.com>.

Haller-Wick F: Correction de l'anticoagulation orale: Étude d'observation. Forum Med Suisse 2007;7:778-782.

De Moerloose P, Boehlen F: [Haemostasis. A search for an ideal antithrombotics agent]. Rev Med Suisse 2005;1:35-38.

Perrenoud JJ et Groupe de travail HBPM du DRG. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire. CAPP-INFO 2003;N°24 http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/geronto_capp-info_numeros.html.

F Boehlen et Groupe de travail sur l'utilisation des héparines aux HUG. Harmonisation de l'utilisation des héparines non fractionnées aux HUG. COMED-INFO N°3 mars 2008 http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/COMED-INFO.html.

C Zaugg, H Bounameaux, P de Moerloos, F Boehlen et coll. Maladie thromboembolique veineuse: prophylaxie, traitement et place du rivaroxaban. COMED-INFO N°5 avril 2010 http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/COMED-INFO.html.