

# Anticoagulants prescrire sans nuire

Dr Laure Gilis

Responsable service thrombose-hémostase et  
médecine vasculaire

CHC St Joseph- Notre-Dame d' Hermalle

# Prescrire un anticoagulant

Pour le bon patient

À la bonne dose

Pour le temps nécessaire

C'est : adapter aussi en fonction  
de la fonction rénale, de l'âge, des interactions  
médicamenteuses  
et de la situation évolutive du patient.

# But

- Traitement d'une thrombose veineuse
- Traitement d'une embolie pulmonaire
- Prophylaxie chez les porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou biologique
- Prophylaxie lors d'une fibrillation auriculaire.
- Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus aigu

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

	Condition clinique	
C	Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction systolique VG	1
H	HTA > 140/90mm Hg (ou antécédent d'HTA ou HTA traitée !!!)	1
A <sub>2</sub>	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S <sub>2</sub>	Antécédent d'AVC ou d'AIT (Stroke)	2
V	Vasculopathie artérielle (infarctus myocardique, artérite des membres inférieurs, plaque aortique)	1
A	Age 65-74 ans	1
Sc	Catégorie de sexe : féminin	1

# Risque thrombotique en fonction du ChadsVasc

## STROKE OR TE/100 PERSON-YEARS

Ischemic Stroke

Stroke/TIA/TE

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		
0	0.2	0.3
1	0.6	0.9
2	2.2	2.9
3	3.2	4.6
4	4.8	6.7
5	7.2	10.0
6	9.7	13.6
7	11.2	15.7
8	10.8	15.2
9	12.23	17.4

Ne pas anticoaguler

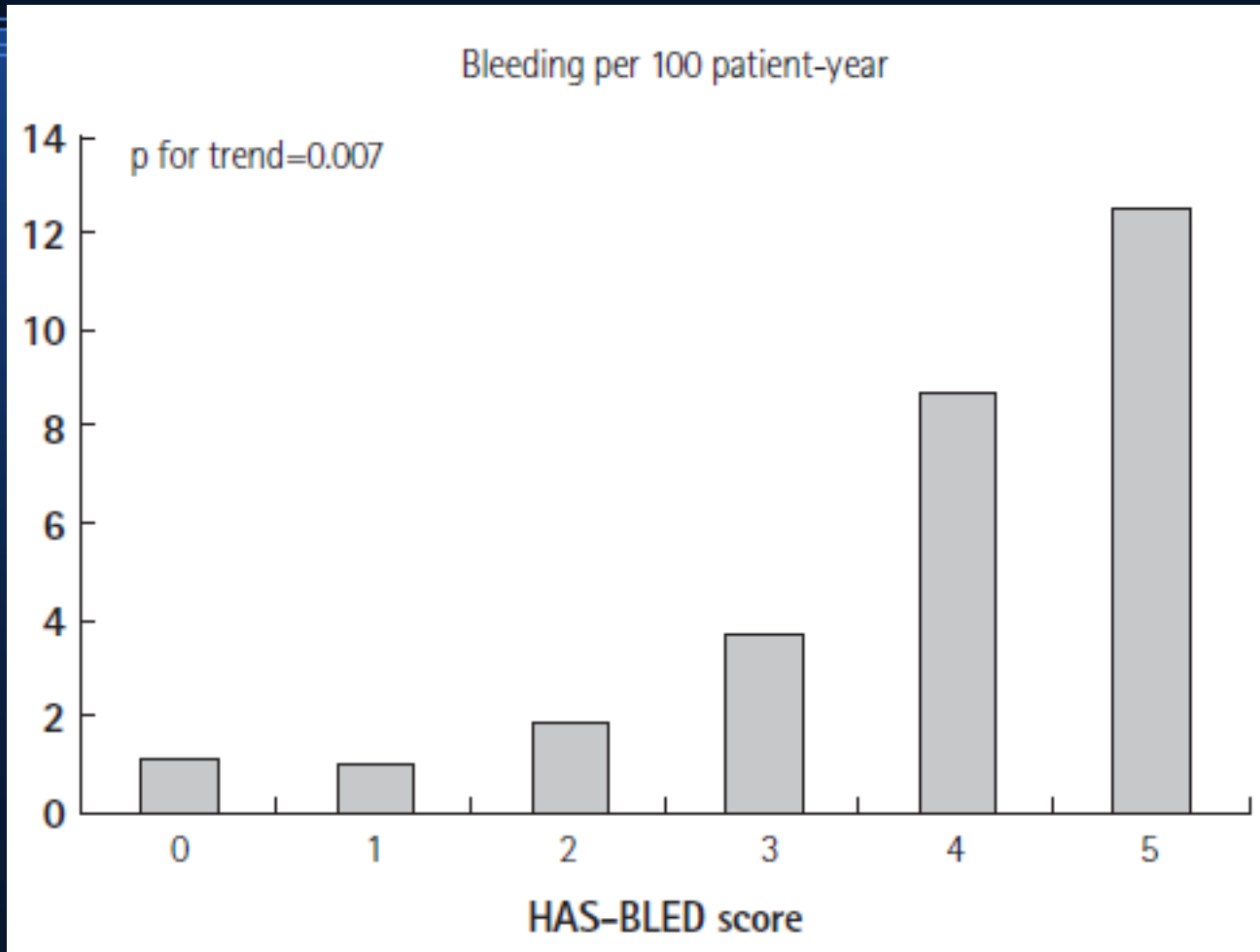
# HAS-BLED bleeding score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

.HAS-BLED score >3 indicates high bleeding risk.

. Reversible factors!! Vs CHADS<sub>2</sub>VASC score!

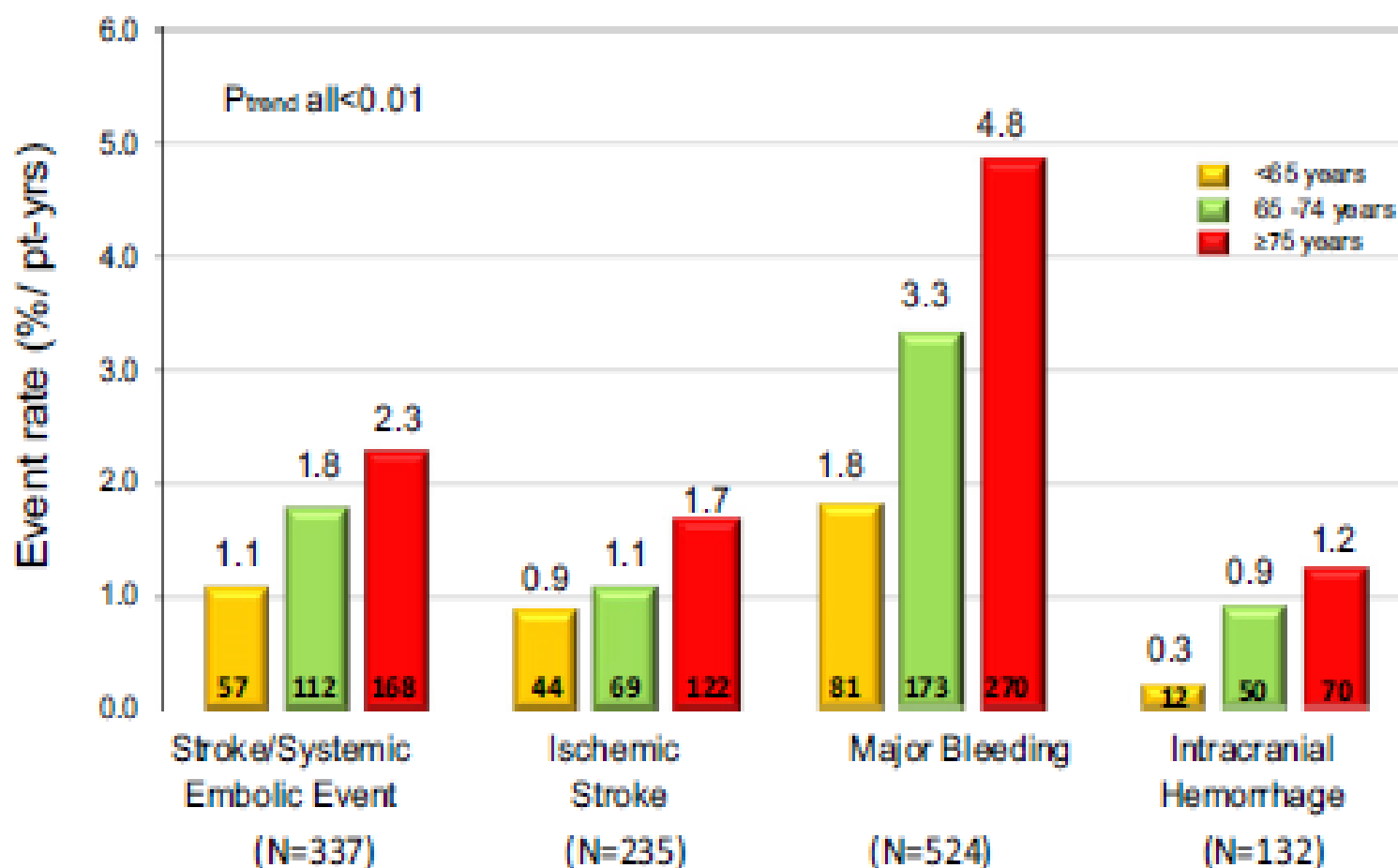
# Has-Bled doit être comparé au Chadsvasc



# Patients Agés : groupe warfarine

Adjusted HR (95% CI)

65-74 vs. <65 years;	1.45 (1.04- 2.00)	1.13 (0.77-1.67)	1.83 (1.40- 2.39)	3.30 (1.72- 6.31)
≥75 vs. <65 years;	1.83 (1.32- 2.54)	1.81 (1.24-2.63)	2.68 (2.04- 3.52)	3.77 (1.94- 7.30)



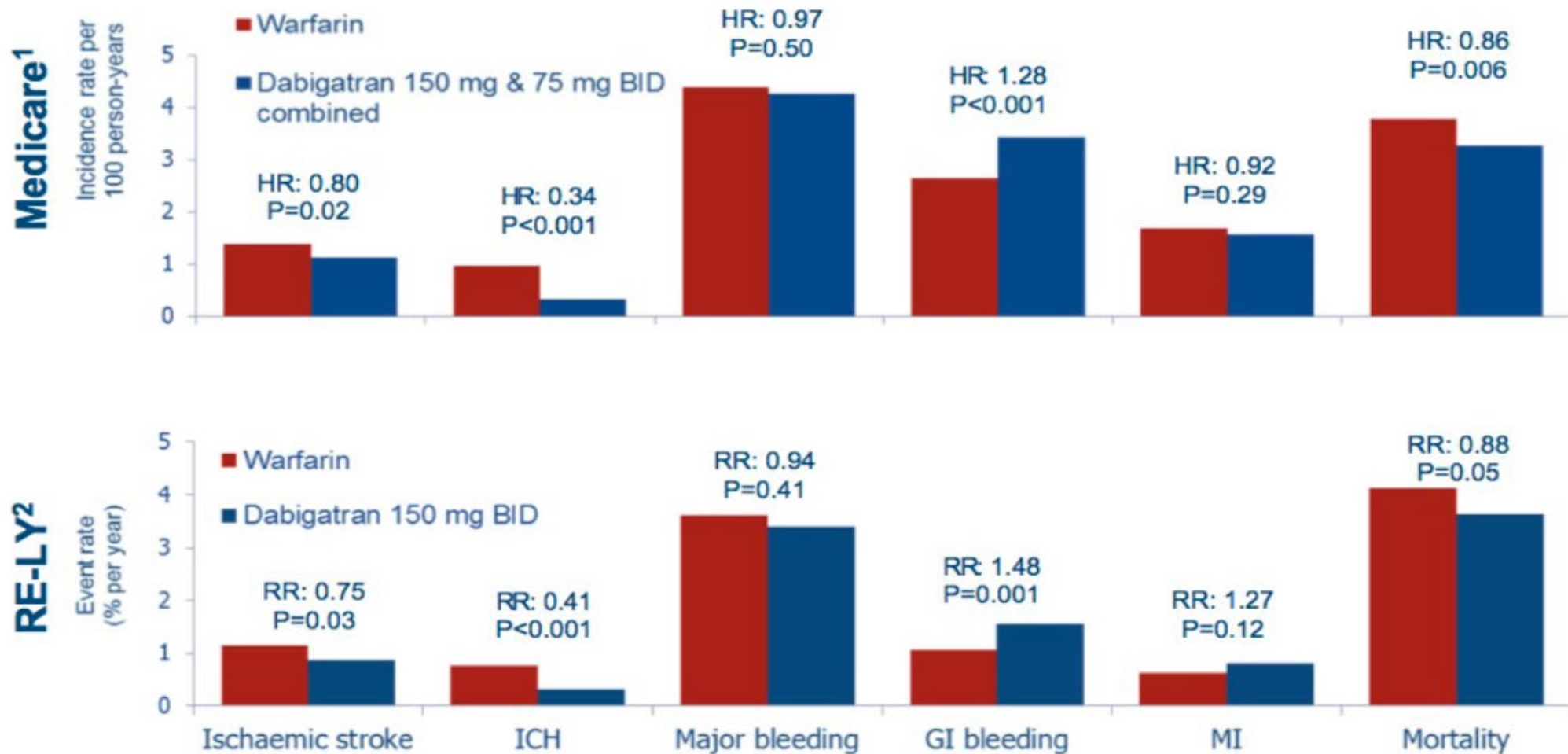


# Hémorragies pendant un traitement par AVK dans le monde réel : conclusions

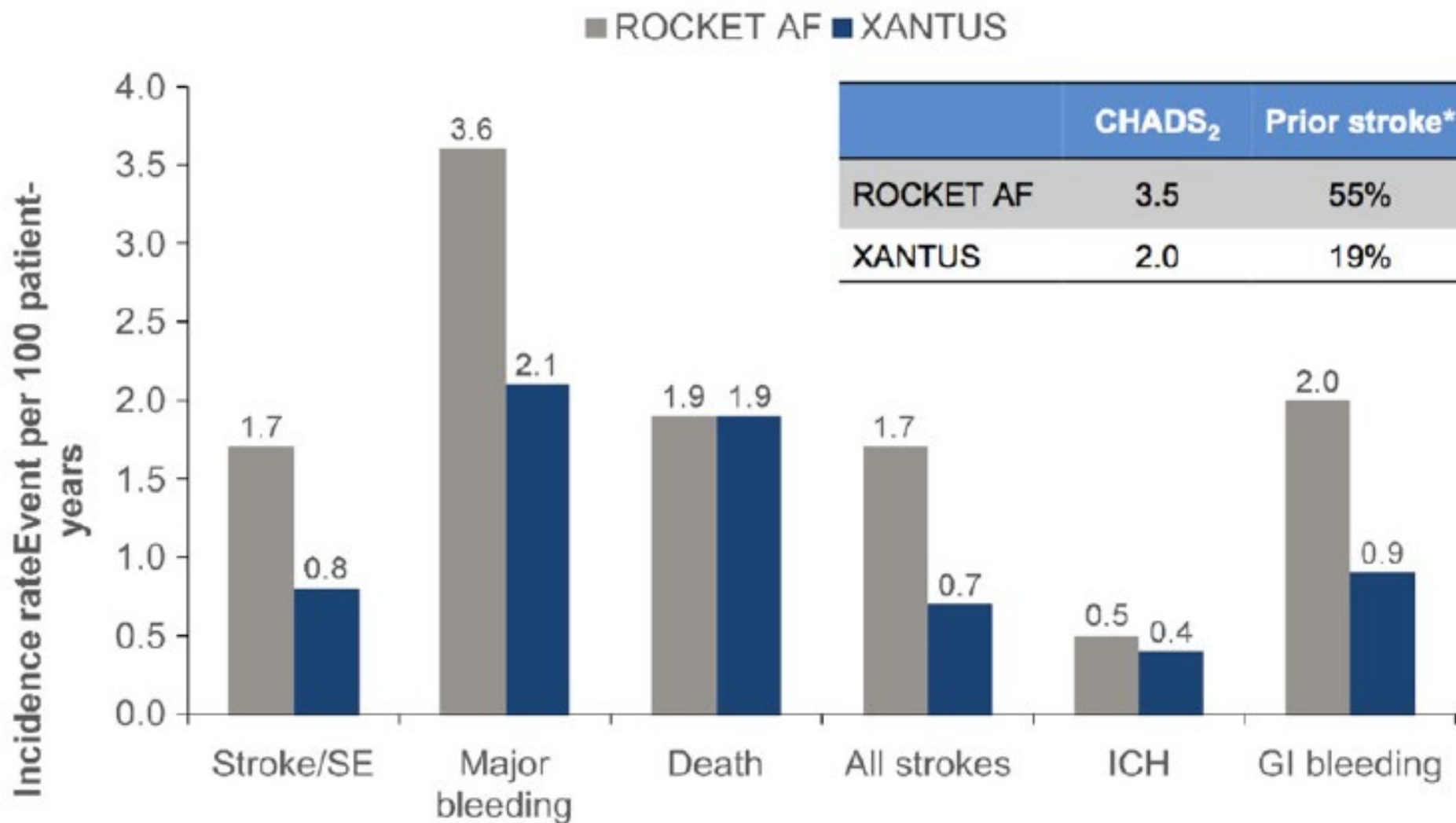
- Taux d'hémorragie = 3.8% (95% CI: 3.8–3.9) par personne-année
- Ce risque est maximal chez les plus de 75 ans (4,6 versus 2,9 %)
- dans les 30 jours du début des AVK : 11,8% de saignements
- La plupart des Hémorragies sont gastro-intestinales (62,6 %)
- 18,6 % des patients qui requièrent une admission à l'hôpital pour hémorragie ou rapidement après sa sortie décède (7 jours)
- 5,1 % sur 5 ans d'hémorragies cérébrales dont 0,4 % dans les 30 premiers jours mais quelque soit l'âge

# Dans la vie réelle , Anticoagulation pour FA :

## 134 000 medicare



# Comparison of Main Outcomes: XANTUS versus ROCKET AF



# Patients de plus de 80 ans

		AVK	HD	LD				
Major bleeding	< 80 yr	3.0	2.5	1.5	0.83 (0.71 - 0.96)	0.54	0.49 (0.41 - 0.58)	0.37
	≥ 80 yr	6.2	4.6	2.6	0.75 (0.58 - 0.98)		0.42 (0.31 - 0.56)	
ICH	< 80 yr	0.7	0.4	0.2	0.49 (0.34 - 0.69)	0.64	0.31 (0.20 - 0.47)	0.88
	≥ 80 yr	1.5	0.6	0.5	0.41 (0.22 - 0.77)		0.29 (0.15 - 0.57)	
Fatal bleeding	< 80 yr	0.3	0.2	0.1	0.57 (0.35 - 0.94)	0.79	0.28 (0.15 - 0.54)	0.27
	≥ 80 yr	0.8	0.4	0.4	0.59 (0.21 - 1.16)		0.50 (0.22 - 1.13)	
Major GI bleeding	< 80 yr	1.1	1.3	0.7	1.19 (0.95 - 1.5)	0.41	0.68 (0.51 - 0.85)	0.87
	≥ 80 yr	1.9	2.7	1.3	1.44 (0.97 - 2.13)		0.69 (0.43 - 1.09)	

# Et la maladie thrombo-embolique dans tout ça ?

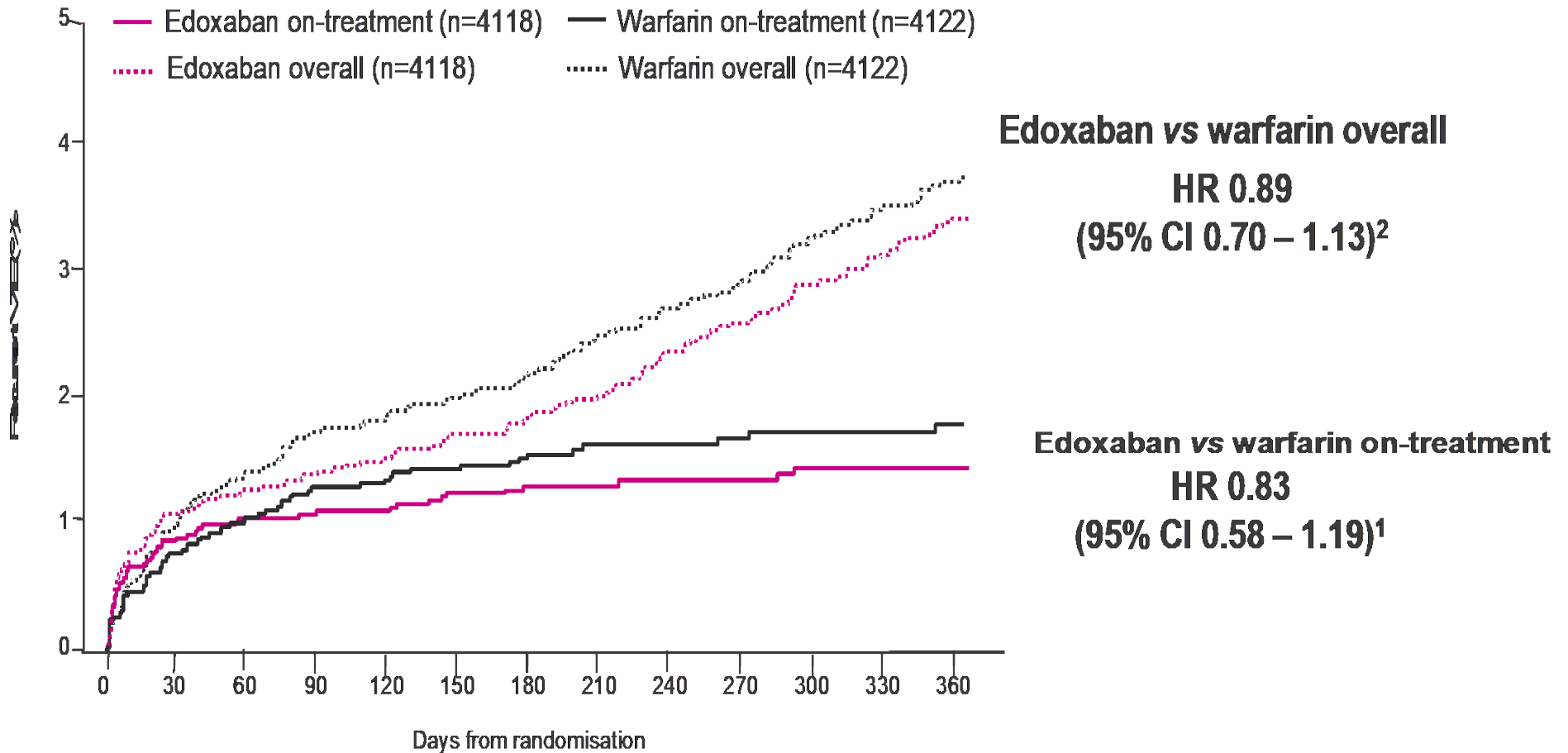


EVERY  
**37** SECONDS

someone in the Western world dies from VTE – a blood clot in the leg or lung.

Source: <http://www.bloodclot.com> and <http://www.vte.com>.  
© 2008 VTE Foundation. All rights reserved.

# Dans la MTE, Risque de récurrence apparaît dès l'arrêt du traitement



1. Raskob G et al. *Lancet Haematol* 2016; May;3(5):e228-36.  
2. The Hokusai-VTE investigators, *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

# Quand doit 'on arrêter le traitement

**Sex**  
 male  female

**Location**  
 distal DVT  proximal DVT  pulmonary embolism

**D-Dimer (ug/l) (100 - 2000)**  
Blood sample taken 3 weeks after discontinuation of anticoagulation therapy

**Disclaimer**  
 I confirm that I have read the [disclaimer](#) carefully, that I understand it, and that I accept its contents.

---

Cumulative Recurrence Rate	
<b>at 12 months</b>	<b>95% confidence interval</b>
3.3	(2.0, 5.7)
<b>at 60 months</b>	<b>95% confidence interval</b>
12.2	(7.5, 19.4)

Risk Points
123

**Cumulative Recurrence Rate**

Cumulative probability of recurrence

1 year: 3.3 %  
5 year: 12.2 %

Sex: femal  
Location: pro  
DDimer: 500

Months after discontinuation of anticoagulation

<https://cemsiiis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/#calc-params>

# Quand doit 'on arrêter le traitement

## Sex

male  female

## Location

distal DVT  proximal DVT  pulmonary embolism

## D-Dimer (ug/l) (100 - 2000)

Blood sample taken 3 weeks after discontinuation of anticoagulation therapy

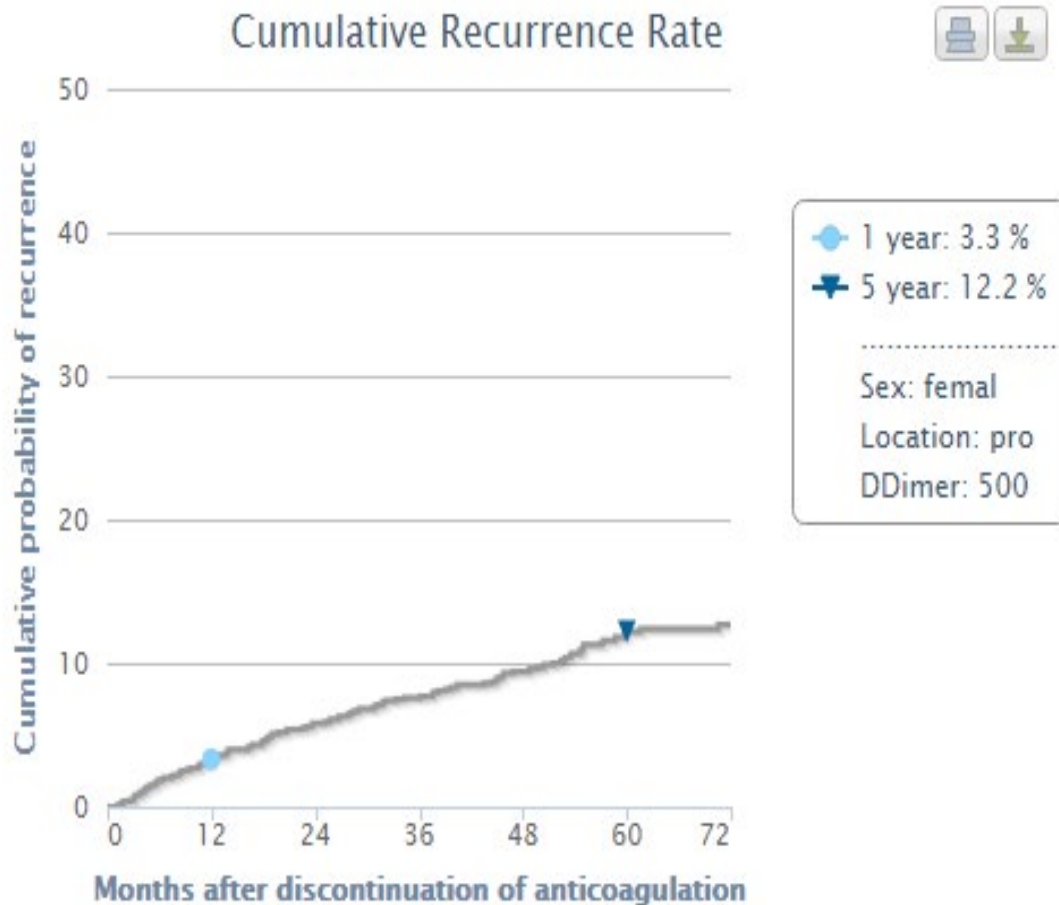
## Disclaimer

I confirm that I have read the [disclaimer](#) carefully, that I understand it, and that I accept its contents.

<https://cemsiiis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/#calc-params>



# Quand doit 'on arrêter le traitement



<https://cemsiiis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/#calc-params>

## Essais évaluant les nouveaux anticoagulants dans le traitement prolongé de la MTEV

	<u>RE-MEDY</u> Dabigatran vs Warfarine 150 mg x 2 / INR 2-3 N=1430    N=1426		<u>RE-SONATE</u> Dabigatran vs placebo 150 mg x 2 N=681    N=662		<u>AMPLIFY - EXT</u> Apixaban vs placebo 2,5mg x 2 / 5mg x 2 N=840    N=813    N=829			<u>EINSTEIN – EXT</u> Rivaroxaban vs placebo N=602 / N=594	
<b>Récidive</b>	<b>1,8%</b>	<b>1,3%</b>	<b>0,4%</b>	<b>5,6%</b>	<b>1,7%</b>	<b>1,7%</b>	<b>8,8%</b>	<b>1,3%</b>	<b>7,1%</b>
<b>Hgic maj</b>	<b>0,9%</b>	<b>1,8%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,1%</b>	<b>0,5%</b>	<b>0,7%</b>	<b>0</b>
<b>CRB</b>	<b>5,6%</b>	<b>10,2%</b>	<b>5,3%</b>	<b>1,8%</b>	<b>3,2%</b>	<b>4,3%</b>	<b>2,7%</b>	<b>6,0%</b>	<b>1,2%</b>

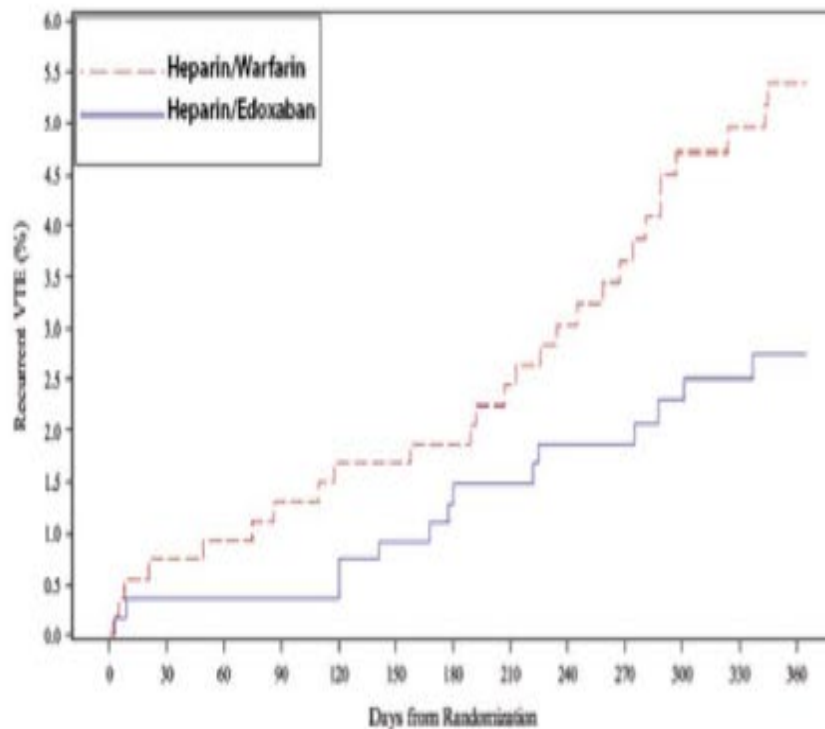
*RE-MEDY / RE-SONATE : Schulman et al., NEJM 2013;368:709-18*

*AMPLIFY-EXT : Agnelli et al., NEJM 2013;368:699-708*

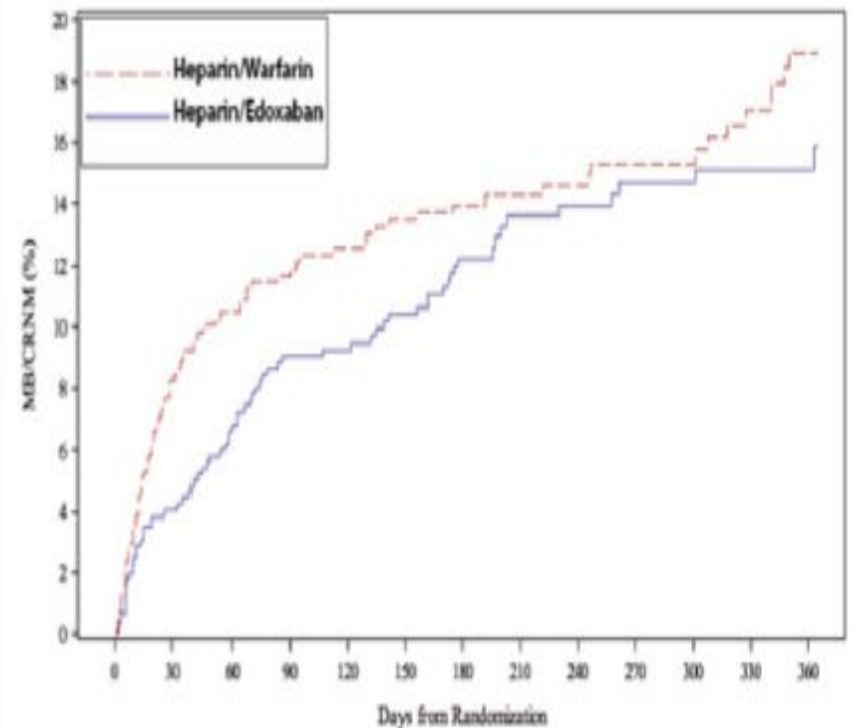
*EINSTEIN-EXT: Einstein investigators, NEJM 2010;363:2499-510*

# Comparaison chez les patients gériatriques

Primary efficacy outcome  
Recurrent VTE



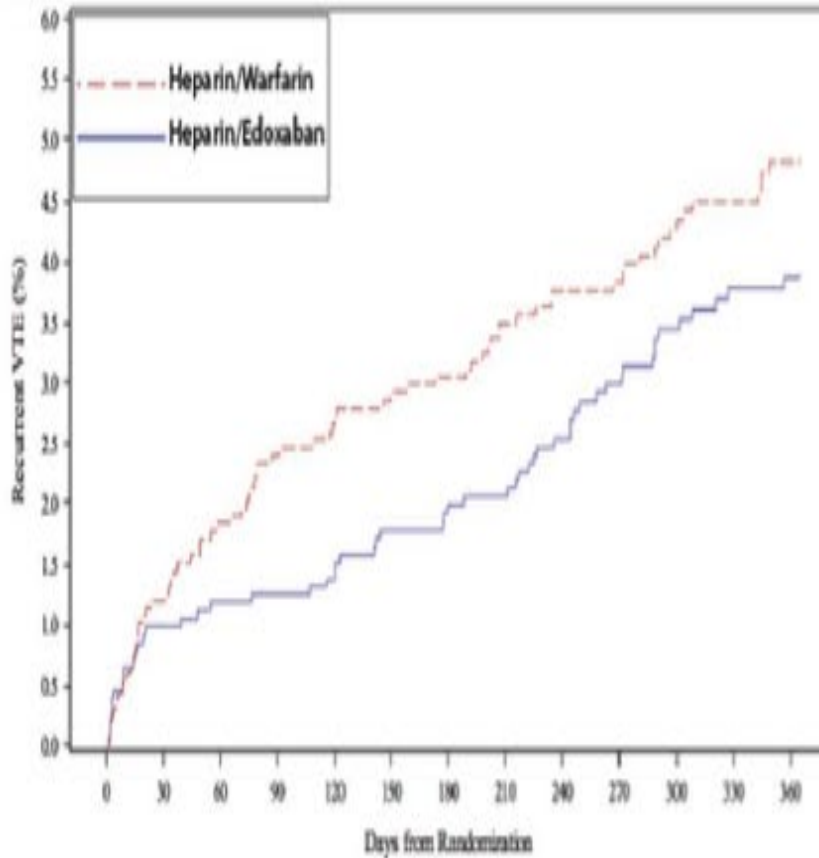
Primary safety outcome  
Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding (MB/CRNM)



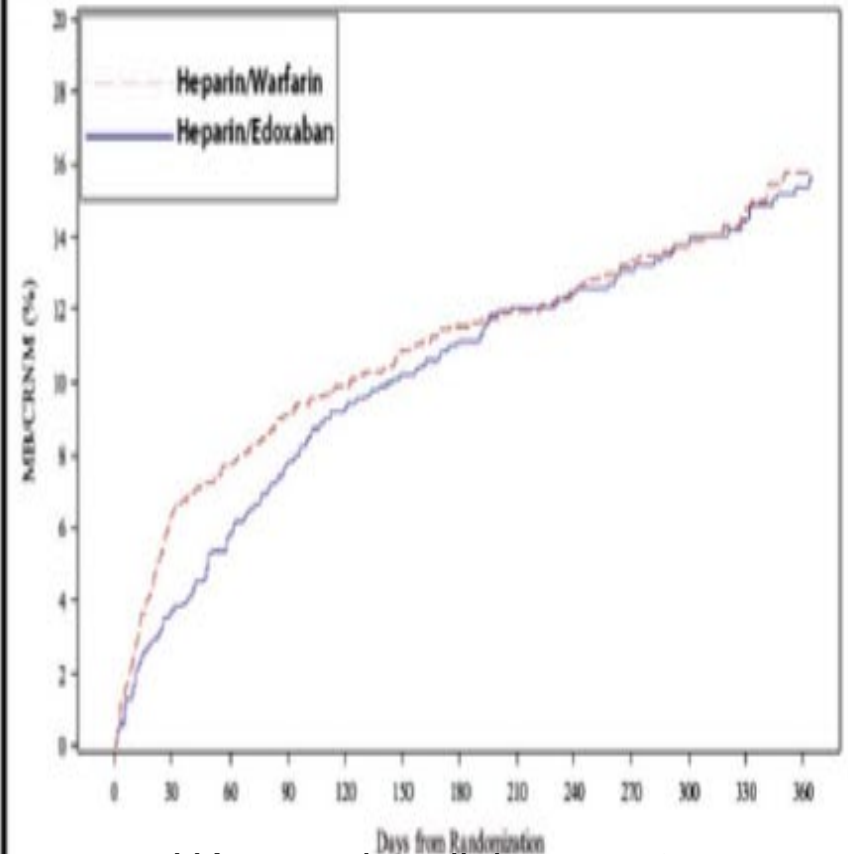
Bénéfice clinique net ( recidive sous traitement + hemorragies majeures ) : en faveur NOAC 3,8 versus 5,1 %

# Les interactions médicamenteuses jouent probablement un rôle dans le risque hémorragique

Patients with  
>5 concomitant  
medications



Recidive TVE



Hémorragies cliniquement  
relevantes

Bénéfice clinique net en faveur NOAC 3,8 versus 4,8 %

# Quel Produit utilise t'on :

- *Les formes injectables:*

L'héparine sodique ou calcique (héparine leo)

Les héparines de bas poids moléculaires:

Nadroparine ( fraxiparine)

Enoxaparine ( clexane)

Tinzaparine (innohep)

Daltéparine (fragmin)

Fraxodi (nadroparine) ( = double dose)

Arixtra ( fondaparinux)

# L'héparine non fractionnée

- Peut s'administrer iv ou sc
- Bolus si nécessaire
- Doit être monitorisé, il faut connaître l'aPTT de départ, le taux visé sera de 2,5 à 3 fois le temps de départ
- Pour assurer la perméabilité des cathéters
- Antidote: protamine

# Les héparines de bas poids moléculaire

- Peut s'administrer iv et sc
- Pas de monitoring nécessaire mais adaptation des doses en fonction du poids et de la fonction rénale (surtout pour les doses doubles)
- Protamine peut être utilisée en cas de surdosage sévère

# Conditions pour être sous prophylaxie contre les thromboses veineuses

- Alitement prolongé
- Opération majeure : PTH, PTG, fracture fémur, chirurgie oncologique
- Porteur connu d'anomalies pro-coagulantes (dites thromphiliques majeures)
- Médicaux: décompensation cardiaque, insuffisance respiratoire, sepsis, maladies inflammatoires, néoplasie active.
- Antécédents de maladie TE



# Dose

## Prophylaxie chez les patients médicaux:

- Enoxaparine (clexane) 40 mg ou nadroparine (fraxiparine) 0,4 1x
- Si clearance < 50 ml/min:  
fraxi 0,3 ou clexane 20

## Anticoagulation:

clexane 1mg/ kg 2x/j ou  
fraxiparine 0,1ml/10 kg  
2x/j

À adapter en fonction de  
la fonction rénale

# Arixtra (fondaparinux)

- HBPM synthétique
- Seule étude valable dans la TVS  
essai CALISTO (Comparison of Arixtra in Lower Limb Superficial Vein Thrombosis with Placebo), le fondaparinux réduit de 85 % les complications thrombo-emboliques symptomatiques des thromboses veineuses superficielles comparativement au placebo , decousu, NEJM

# Arixtra (fondaparinux)

- Schéma 2,5 mg 1x pendant 30 jours (max 40j)
- Remboursement depuis le 1 juin 2017
- Conditions de remboursement : TV S des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, diagnostiquée par examen échographique, après exclusion d'une thrombose veineuse profonde, à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

*les formes orales*  
**Les antivitamines K**  
**Les DOAC ( NOAC)**

- Sintrom 1 mg (acénocoumarol)  
4 mg (sécable)
- Marcoumar 3 mg (phenprocoumone)
- Marevan 5 mg (warfarine sodique) (bientôt retiré du marché belge ??? )
- Pradaxa ( dabigatran) 110-150 mg
- Xarelto ( rivaroxaban) 10-15-20 mg, 2,5 mg
- Eliquis ( apixaban) 2,5 mg- 5 mg
- Lixiana ( edoxaban) : 30- 60 mg

# Antivitamines K

- Antagoniste compétitif de la vitamine K
- Inhibe la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendant (facteur II, VII, IX, X, protéine C, protéine S)
- Contrôle par le dosage du taux de prothrombine, de préférence en INR

INR: 1 pas d'anticoagulation

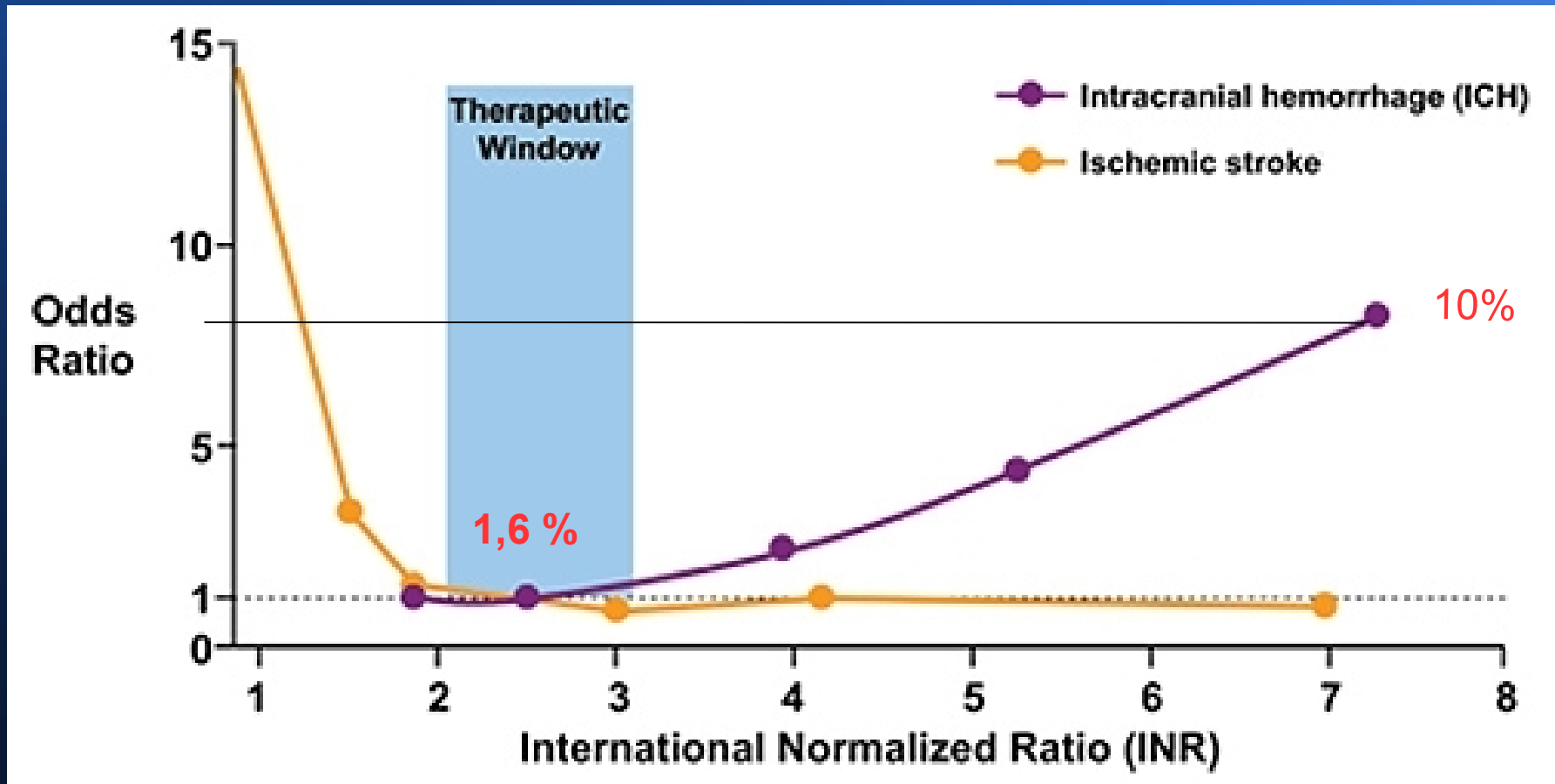
INR < 2: insuffisant

INR > 4,5: excessif

# Niveau d'anticoagulation

- Dépend de l'étiologie:
- INR 2-3: traitement de l'embolie pulmonaire, de la thrombose veineuse, fibrillation auriculaire
- INR 2,5-3,5: prothèse mécanique, anticoagulant lupique

# FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE



# Relais héparine -AVK

- Traitement HBPM pendant 5 jours minimal
- Pas de dose de charge
- Contrôle d'abord tous les 48 heures
- INR stable pendant 24 heures avant arrêt de l'héparine



# Causes de perturbation d'un traitement par AVK

- **Médicaments:** anti-épileptiques, ains, tramadol, paracétamol, antiagrégant, amiodarone, céphalosporine, flagyl, diflucan, sporanox, lipanthyl,oméprazole
- **Alcool**
- **Alimentation : non**
- **Maladie concomittante:** fièvre, dysthyroidie, maladie gastro-intestinale, maladies hépatiques, rénales

# Alimentation à éviter:

- Pas de régime particulier
- Alimentation équilibrée
- Excès de thés verts, jus de pamplemousse
- Les produits d'herboristerie

# Les DOAC

- Intérêt : réduction des suivis biologiques
- Anti-dote actuellement seulement pour le dabigatran
- Mais toujours interactions médicamenteuses
- Pas de différence de mortalité dans les études de phase 3

# Fonction rénale et NOACs

- Toujours évaluer la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement anticoagulant
- Toujours calculer la GFR ml/min
- Monitorer régulièrement la fonction rénale
  - Surtout les patients âgés
  - Surtout les cas aigus
  - Au moins 1-2X/an (FDA/ESC)
- La GFR (NOACs) = l'INR (AVK)

**Recommandation EHRA : 1x tous les dizaines de clairance - Mois**

# Adaptation de la posologie selon patient dans la MTE

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Patients >75 ans	Pas de modification ou dose réduite >80 ans avec IR	Pas de modification	Pas de modification	Pas de modification
Altérations fonction hépatique				
Child-plugh B	Pas de modification	Usage déconseillé	Usage déconseillé	Usage déconseillé
Child-plugh C	Usage déconseillé	Usage déconseillé	Usage déconseillé	Usage déconseillé
Insuffisance rénale <50 ml/min	Usage déconseillé si le patient est sous p-GP inhibiteur ou dose réduite	Pas de modification	Pas de modification	Réduction de dose à 30 mg
<30ml/min	Usage déconseillé	Usage déconseillé	Pas de modification	Réduction de dose à 30 mg
< 15 ml/min	Usage interdit	Usage déconseillé	Usage déconseillé	Usage déconseillé
Petit Poids <60 kg	Pas de modification	Pas de modification	Pas de modification	Dose réduite à 30 mg

# Nuit'on vraiment ?

## Number of new cancers and proportion diagnosed after bleeding

Site of cancer	Total number of new cancers diagnosed during COMPASS	New cancers diagnosed after bleeding	
		N	%
Any site	1,082*	257	23.8%
Gastrointestinal	307	70	22.8%
Genitourinary	138	62	44.9%
Other sites	655	68	10.4%

\*Patients could have had more than one new cancer diagnosis

# A savoir

- **Les injections intramusculaires sont interdites** (idem pour les héparines à double dose) , les vaccins peuvent être donnés en sous-cutané.
- Toujours prendre à la même heure , de préférence le soir
- **Précautions pendant les soins d'hygiène:**
  - Soignez bien vos dents, mais utilisez une brosse douce et brossez délicatement.
  - Utilisez un rasoir électrique plutôt que des rasoirs à lames.
  - Coupez vos ongles avec une pince à ongles plutôt qu'avec des ciseaux.
  - Prévenez toujours votre dentiste, manucure et pédicure que vous prenez des anticoagulants.

# Sport

- Le sport est conseillé
- Sont déconseillés: les sports de contact et l'équitation.



# Autres conseils

- Éviter l'excès d'alcool
- Ne pas prendre d'aspirine ni d'anti-inflammatoires sans avis médical.
- Pour la douleur, le paracétamol ou le tramadol sont conseillés.
- Signaler à tout intervenant médical lorsqu'on est sous AVK OU DOAC.

Merci pour votre attention

