V. SIGURET^{1,2,*}

Surveillance biologique des patients âgés sous traitement anticoagulant

RÉSUMÉ

Les patients âgés, souvent polyopathologiques et polymédiqués, sont des sujets fragiles à haut risque d'hémorragies graves voire fatales, notamment après 80 ans. Un bilan biologique comprenant notamment une évaluation de la fonction rénale est impérative avant l'instauration d'un traitement héparinique. Une surveillance biologique de l'activité anti-Xa est recommandée chez le sujet âgé traité par héparine de bas poids moléculaire à dose « curative », en prenant en compte le dérivé héparinique prescrit. L'héparine non fractionnée reste délicate à utiliser et impose, dans les traitements à dose efficace, une surveillance biologique quotidienne. Tout traitement héparinique implique une surveillance bi-hebdomadaire des plaquettes lors du premier mois de traitement afin de dépister les thrombopénies induites par l'héparine. Chez le sujet âgé, souvent polymédiqué, les antivitamines-K impliquent une surveillance accrue de l'INR (International Normalized Ratio), notamment en début de traitement. Le recours à des schémas posologiques spécifiques du sujet âgé permet de limiter les surdosages pendant cette période. L'INR doit être contrôlé en cas d'affection intercurrente aiguë ou lors de toute modification du traitement médicamenteux.

MOTS-CLÉS

Héparine de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée, activité anti-Xa, sujet âgé, INR

Traitement

I - Introduction

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et la prévention des embolies artérielles d'origine cardiaque au cours de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FA) sont les principales indications des anticoagulants en gériatrie. L'incidence des pathologies thrombo-emboliques augmentant avec l'âge, et étant donné le vieillissement de la population, la prescription d'anticoagulants concerne un nombre croissant de patients âgés, voire très âgés (1). Chaque dérivé héparinique a ses indications et ses schémas posologiques propres qu'il convient de respecter, le mésusage étant l'une des premières causes d'accidents iatrogènes (tableau 1) (2). Les patients âgés, souvent polyopathologiques et polymédiqués, ont un risque accru d'hémorragies graves voire fatales, notamment après 80 ans (3). La surveillance biologique chez le sujet de plus 75 ans revêt donc une importance particulière et doit contribuer à minimiser le risque de saignements.

II - Bilan avant l'instauration d'un traitement anticoagulant chez un sujet âgé

La prescription d'anticoagulants implique un bilan biologique prélevé idéalement avant l'instauration du traitement ou dans les 24 premières heures, comprenant une numération formule sanguine (NFS), un bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène) afin de dépister une éventuelle anomalie acquise (présence d'un anticoagulant lupique, hypovitaminose K...), l'évaluation de la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft (voir a), et ceci en l'absence de déshydratation aiguë, et enfin un bilan hépatique.

$$a) \text{ Cl créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie} (\mu\text{mol/L})} \times k$$

¹Laboratoire d'Hématologie (Pr. M. Aiach) – Groupe Hospitalier Charles Foix-Jean Rostand (AP-HP) – Ivry-sur-Seine

²Hématologie-Hémostase (Pr. M. Aiach) – Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques – Université Paris Descartes (Paris 5)

*Pour correspondance :

Laboratoire d'hématologie – Hôpital Charles Foix – 7, avenue de la République – 94205 Ivry sur Seine cedex – Tél. : 01 49 59 46 38 – Fax : 01 49 59 46 37
E-Mail : virginie.siguret@cfx.aphp.fr

Surveillance biologique des patients âgés sous traitement anticoagulant

Même s'il est admis que cette formule sous-évalue la fonction des sujets très âgés, c'est celle-ci que les autorités de santé recommandent d'utiliser avant la prescription de dérivés hépariniques chez tout sujet âgé de plus de 75 ans (2). D'autres formules, dont la formule simplifiée « MDRD » « *modification of diet in renal disease* » n'ont pas été validées chez des sujets âgés de plus de 80 ans et ne doivent en aucun cas être substituées à la formule de Cockcroft, des discordances majeures des résultats ayant été montrées (4).

III - Pourquoi et comment surveiller un traitement par héparine de bas poids moléculaire chez un sujet âgé ?

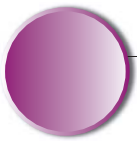
Lors d'enquêtes de pharmacovigilance, des accidents hémorragiques ont été rapportés chez des patients traités par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative, principalement chez des sujets insuffisants rénaux, chez des sujets âgés, chez des patients de poids inférieur à 40 kg, en cas de traitement prolongé ou en cas de mésusage. Les HBPM ayant une élimination principalement rénale, et ceci contrairement à l'héparine non fractionnée (HNF), il existe un risque d'accumulation lors de l'administration répétée de ces dérivés, principalement à dose curative (5). Chez le patient âgé, le vieillissement physiologique du rein, la poly-pathologie et la polymédication concourent à

une altération fréquente de la fonction rénale, d'où un risque d'accumulation et un risque hémorragique accru lors de traitements par HBPM. Les HBPM sont ainsi contre-indiquées à dose curative en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à une valeur de l'ordre de 30 mL/min (2). Les traitements à dose curative ne doivent pas excéder dix jours, relais par antivitamine-K (AVK) compris. Chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux ou en cas d'accident hémorragique, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) recommande une surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique par une méthode amidolytique, mesurée au pic d'activité (cf infra) (tableau I)(2, 6). Il s'agit d'une mesure indirecte de l'activité biologique des HBPM qui permet de dépister un surdosage et/ou une accumulation (6) : les chaînes d'héparine présentes dans le plasma du malade se lient via un motif pentasaccharidique à l'antithrombine (du malade ou ajoutée en excès selon les techniques) et accélèrent ainsi l'inhibition du facteur Xa (réactif exogène ajouté en excès) : l'excès de facteur Xa clive alors un substrat chromogène. Une corrélation existe entre activité anti-Xa très élevée et risque hémorragique accru. Toutefois, une corrélation entre activité anti-Xa, improprement appelée « héparinémie », et efficacité antithrombotique n'a pas été démontrée, la plupart des essais cliniques ayant été menés en l'absence de surveillance de l'activité anti-Xa. Une activité anti-Xa faible ne doit en aucun cas faire augmenter la posologie.

Tableau I :

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) disponibles en France en 2007 et le fondaparinux dans le traitement de la MTEV – pour les HBPM, surveillance de l'activité anti-Xa. * Attention : il s'agit de valeurs moyennes mesurées chez des sujets traités par chaque HBPM ; il n'est pas clairement défini à ce jour à partir de quel seuil une diminution de posologie est recommandée ; en revanche, il ne faut pas augmenter la posologie si la valeur est inférieure à ces moyennes. ** Valeurs seuils au-delà desquelles il est recommandé de diminuer la posologie (surdosages). TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire

Molécule (dci)	Indications	Posologie (voie SC)	Activité anti-Xa moyenne au pic (UI /mL)*	Activité anti-Xa seuil** au pic (UI /mL)
énoxaparine (Lovenox®)	Traitement des TVP constituées avec ou sans EP	100 UI/kg/12h (1 mg/kg/12h)	1,0	1,25
dalteparine (Fragmine®)	Traitement des TVP constituées	100 à 120 UI/kg/12h	0,6	1,0
nadroparine (Fraxiparine®)		85 UI/kg/12h	1,0	1,25
tinzaparine (Innohep®)	Traitement des TVP constituées Traitement de l'EP sans signes de gravité	175 UI/kg/24h	0,8	< 1,5
nadroparine (Fraxodi®)	Traitement des thromboses veineuses constituées	171 UI/kg/24h	1,3	< 1,8
fondaparinux (Arixtra®)	Traitement des TVP constituées Traitement de l'EP sans signes de gravité	7,5 mg (dose fixe pour un poids compris entre 50 et 100 kg)	sans objet	sans objet



La plus grande rigueur est requise dans les horaires de prélèvement et d'injection, particulièrement en ambulatoire, où les horaires d'injection devront être calculés en fonction des horaires d'ouverture des laboratoires et/ou du passage du préleveur. Pour les traitements par HBPM à visée curative, les activités anti-Xa doivent être mesurées au pic maximal d'activité, c'est à dire 3 à 4h après l'injection pour les HBPM en deux injections quotidiennes, 4 à 6h après l'injection pour les HBPM en mono-injection (*tableau I*). Le premier contrôle doit être effectué de préférence le 2ème jour d'administration de l'HBPM et la fréquence des contrôles ultérieurs sera discutée au cas par cas (2, 6). Les valeurs d'anti-Xa moyennes et maximales au pic figurent dans le Tableau I. Les différents niveaux d'activité anti-Xa sont propres à chaque molécule d'HBPM montrant ainsi que les profils pharmacocinétiques des différentes HBPM ne sont pas superposables, contrairement à ce qui avait cours jusqu'à récemment (6).

En cas de surdosage biologique, il conviendra de diminuer la posologie de manière empirique et de refaire un contrôle après cette modification. En cas de contre-indication aux AVK et de prolongation de traitement au delà de 10jours (hors AMM), la surveillance régulière de l'activité anti-Xa s'impose pour les traitements à visée curative.

Pour les traitements à visée prophylactique, aucune surveillance de l'activité anti-Xa n'est requise dans les schémas actuellement proposés sauf en cas d'accident hémorragique (2).

Notons qu'aucune surveillance biologique n'est actuellement préconisée chez les sujets traités par le fondaparinux, dont l'élimination est exclusivement rénale. Le fondaparinux (Arixtra®), pentasaccharide obtenu par synthèse chimique et non plus par extraction comme les autres dérivés hépariniques, a été récemment mis sur le marché (*tableau I*). Il correspond au support minimum de l'activité antithrombotique des héparines, se liant au niveau d'un site spécifique de l'antithrombine. Ayons en mémoire le fait qu'aucune surveillance de l'anti-Xa n'était préconisée lors de la commercialisation des HBPM et que, depuis, devant la survenue d'accidents hémorragiques chez les insuffisants rénaux et/ou les sujets âgés, les autorités de santé ont recommandé une surveillance à minima chez ces sujets à risque.

Tableau II

Mode d'administration et surveillance biologique d'un traitement à dose curative par l'HNF chez le sujet âgé. *Les unités anti-Xa ne sont pas équivalentes pour les HNF et les HBPM (étalons internationaux différents). ** Un bolus initial de 50 U/kg en IV est conseillé.

HNF	Posologie et voie d'administration	Heure du prélèvement	Activité anti-Xa* (U/mL)	TCA
Héparine sodique	300 à 400 UI/kg/24h IV continue**	4h après le début de la perfusion puis indifférent	0,3 à 0,7	1,5 à 3 fois TCA témoin selon le réactif
Héparine calcique	20% de plus que la posologie IV 2 ou 3 injections SC/24h	à mi-chemin entre 2 injections	0,3 à 0,7	1,5 à 3 fois TCA témoin selon le réactif

IV - Comment surveiller un traitement par héparine non fractionnée chez un sujet âgé ?

Un traitement par HNF (héparine sodique ou calcique) à dose efficace nécessite une surveillance biologique quotidienne, voire pluri-quotidienne en début de traitement (*tableau II*). Or, très souvent, le capital veineux réduit des patients âgés ne le permet pas, ce qui rend l'équilibre du traitement très difficile à obtenir. Etant donné les fluctuations importantes des protéines de la réaction inflammatoire chez les patients âgés, la stabilisation du TCA est difficile à obtenir ; c'est pourquoi il nous paraît préférable d'équilibrer le traitement à l'aide de l'activité anti-Xa (méthode amidolytique) plutôt qu'à l'aide du TCA (*tableau II*)(5). Notons que le patient âgé est plus sensible à l'HNF que le sujet plus jeune et requiert par conséquent des doses plus faibles d'HNF pour atteindre l'équilibre (7).

V - Surveillance des plaquettes lors d'un traitement héparinique

Afin de dépister précocement une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), la surveillance des plaquettes doit être bi-hebdomadaire pendant le premier mois de traitement, puis hebdomadaire si le traitement est poursuivi quel que soit le type d'héparine, HNF ou HBPM, et quelle que soit la dose (2). Une TIH résulte d'un processus immuno-allergique, lié à la production d'anticorps dirigés contre différentes cibles parmi lesquelles un complexe formé entre l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (PF4)(8). La liaison de ce complexe via le fragment Fc des anticorps va conduire à une activation des plaquettes ; les monocytes et l'endothélium vasculaire sont également activés : il s'en suit une génération exponentielle et inappropriée de thrombine favorisant la survenue de thrombi dans les territoires artériels et/ou veineux. La TIH survient le plus souvent entre le 5e et le 21e jour de traitement, parfois avant le 5ème jour si le patient a été récemment exposé à un traitement héparinique. Elle doit être suspectée dès qu'il existe une diminution relative de plus de 40% des plaquettes en 48 à 72h et/ou s'il existe un nombre de plaquettes inférieur à 100 Giga/L : plus que chez tout autre patient, il convient chez le patient âgé polyopathologique et polymédiqué de prendre en compte l'histoire de la maladie (chirurgie ou affection aiguë récente, syndro-

me myélodysplasique méconnu...) et l'historique exact des prescriptions (introduction récente d'autres médicaments potentiellement thrombopéniants comme les antibiotiques...). Un score clinique, dit des 4T's pour «thrombocytopénia, time, thrombosis, treatment (autres causes de thrombopénie)» a récemment été proposé pour faciliter le diagnostic. Devant toute suspicion de TIH, le traitement héparinique doit être interrompu immédiatement et il est conseillé de prendre avis auprès d'experts en hémostase et/ou en pathologie thrombotique afin d'assurer sans délai la prise en charge optimale du patient. Il convient de confirmer toute TIH sur le plan biologique après arrêt du traitement héparinique : la recherche d'anticorps plasmatiques impliqués dans les TIH doit associer la recherche d'anticorps anti-PF4-héparine (ELISA) et des tests d'agrégation plaquettaire. Un nouveau test unitaire en gel (H/PF4 PaGIA – Diamed) est désormais disponible (9).

En cas de TIH confirmée, un certificat doit être délivré au patient et le Centre de Pharmacovigilance prévenu. Ces tests ne sont jamais effectués en urgence et ne doivent pas conditionner la prise en charge thérapeutique du patient.

A noter que lors d'un traitement par le fondaparinux (Arixtra®), la surveillance de plaquettes n'est pas requise.

VI - Surveillance d'un traitement par AVK chez un sujet âgé

En l'absence de contre-indication, le relais par AVK doit être le plus précoce possible afin de diminuer le risque de TIH. L'INR cible doit être défini en fonction de l'indication, entre 2,0 et 3,0 dans la MTEV ou la FA (2, 10, 11). Les dérivés à demi-vie longue, fluindione (Préviscan®) ou warfarine (Coumadine®), permettent une anticoagulation plus stable (10, 11). Peu utilisée en France, la warfarine, utilisée dans tous les essais internationaux, présente l'avantage d'être disponible sous la forme de comprimés bi-sécables dosés à 5 mg et 2 mg. Etant donné les faibles doses requises par les sujets âgés (3 mg en moyenne chez patients d'âge moyen 85 ans), la Coumadine 2mg® est particulièrement adaptée en gériatrie, permettant la prescription de doses précises chaque jour.

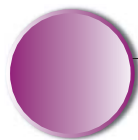
L'initiation du traitement par AVK est une période à haut risque de surdosage et ce risque persiste au moins pendant le premier mois du traitement. Dans notre expérience, chez des sujets âgés dont le taux de prothrombine (TP) initial est normal et dont l'INR cible est 2,5, nous recommandons de débiter le traitement par une dose quotidienne de 4mg de warfarine (2 comprimés de Coumadine 2mg®) trois jours de suite, puis la 4^e prise est ajustée en fonction de l'INR mesuré le lendemain de la 3^e prise en fonction d'un algorithme que nous avons validé (12) (tableau III). Quel que soit l'AVK utilisé, il faut se souvenir que l'équilibre n'est jamais atteint avant une semaine voire 10 jours,

Jour	INR matin	Posologie quotidienne de la Coumadine 2mg® (cp) (dose de warfarine en mg) soir
1 ^{re} prise = J0	ND	2 cp (4 mg)
2 ^e prise = J1	ND	2 cp (4 mg)
3 ^e prise = J2	ND	2 cp (4 mg)
J3 (= lendemain de la 3 ^e prise)	< 1,3	2 cp et demi (5 mg)
	1,3 ≤ INR < 1,5	2 cp (4 mg)
	1,5 ≤ INR < 1,7	1 cp et demi (3 mg)
	1,7 ≤ INR < 1,9	1 cp (2 mg)
	1,9 ≤ INR < 2,5	un demi cp (1 mg)
	INR ≥ 2,5	arrêt jusqu'à un INR < 2,5 puis reprendre à un demi cp (1 mg)

Tableau III

Schéma d'initiation de la warfarine (Coumadine 2mg®) chez les patients âgés de plus de 70 ans, dont le TP avant traitement est supérieur à 70% et l'INR cible entre 2,0 et 3,0 (12).

INR : « international normalized ratio » ;
ND : non déterminé



INR < 5,0 (sans saignement)	Supprimer la (les) prochaine(s) dose(s) jusqu'à INR < 3,0 Réduire les doses ultérieures*.
INR 5,0 à 9,0 (sans saignement)	Idem + vitamine K 1-2 mg per os
INR > 9,0 (sans saignement)	Vitamine K 3-5 mg per os ou 1-1,5 mg IV supprimer la (les) prochaine(s) dose(s) jusqu'à INR < 3,0 Réduire les doses ultérieures*. Discussion d'une hospitalisation.
Saignement « significatif » ou INR > 15	Vitamine K 10 mg IV +/- PPSB (Kaskadil®) (20 à 30 UI/kg F.IXC) Hospitalisation

Tableau IV

Gestion du surdosage en AVK (INR > 3,0) pour les patients âgés, qui par définition, sont à risque hémorragique élevé (d'après 14). Dans tous les cas, surveiller l'INR quotidiennement. PPSB : concentré de facteurs vitamine K dépendants (prothrombine-proconvertine-facteur Stuart-facteur anti-hémophilique B)

* L'importance de la réduction des doses ultérieures dépend de la cause du surdosage (épisode intercurrent aigu, interactions médicamenteuses, erreurs de maniement de l'AVK...).

en raison de la demi-vie longue de la prothrombine (60h). La surveillance de l'INR doit être effectuée au minimum tous les deux jours jusqu'à l'équilibre en évitant les changements anarchiques de posologie ; en effet, l'effet d'un changement posologique ne peut être complètement apprécié qu'au bout de 5 à 7 jours. Ensuite, la surveillance minimale est d'environ une à deux fois par semaine pendant le premier mois (2). En cas de pathologie intercurrente aiguë ou devant toute modification du traitement médicamenteux, la surveillance de l'INR doit être accrue. Dans une étude prospective, nous avons montré que les médicaments potentialisateurs les plus souvent en cause dans les surdosages biologiques chez des patients gériatriques hospitalisés sont les antifongiques (Triflucan®...), l'amiodarone et les antibiotiques (12).

En cas de surdosage, il existe désormais de manière très codifiée (AFSSaPS), une conduite à tenir dont doivent bénéficier tous les patients sous AVK et qui doit être connue de tous les acteurs de santé (tableau IV). L'administration de vitamine K par voie orale ou veineuse en fonction de l'INR, et notamment l'administration de très faibles doses (1 ou 2 mg) *per os* en cas de surdosage entre 5,0 et 9,0, raccourcit le temps passé en surdosage, et de ce fait diminue le risque hémorragique (1, 6). Il est particulièrement important d'appliquer ces mesures chez les patients âgés en respectant scrupuleusement les schémas proposés. L'hospitalisation du patient âgé est impérative en cas de saignement majeur ; elle doit être discutée en cas de

surdosage biologique massif sans saignement.

Pour les patients âgés non institutionnalisés, la prévention des surdosages et des accidents hémorragiques passe par une éducation des patients, de leur famille et/ou de leurs aidants à domicile. Un carnet de surveillance (disponible gratuitement) doit être remis au patient : il doit mentionner l'indication de l'AVK, l'INR cible (zone thérapeutique), le nom de l'AVK : les INR, les posologies de l'AVK ainsi que toutes leurs modifications doivent être soigneusement reportés. Le patient doit être alerté devant tout saignement (épistaxis, gingivorragies anormales, ecchymoses étendues, hématurie, méléna, rectorragies...) ainsi que devant tout signe clinique pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, essoufflement inhabituel, maux de tête...). Toutes ces informations à destination du patient sont disponibles sur le site de l'AFSSaPS (2).

VII - Conclusion

Le succès d'un traitement AVK chez un patient âgé dépend avant tout de l'environnement dans lequel celui-ci est placé et des relations entre les différents acteurs qui sont autour de lui : médecin-prescripteur, biologiste, infirmière, aide à domicile, entourage familial, etc. (9). L'émergence, encore timide en France, de cliniques d'anticoagulant devrait faciliter dans l'avenir cette prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) KNIFFIN WD, BARON JA, BARRETT J, *et al.*, The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 861-866.
- (2) <http://www.afssaps.sante.fr/>
- (3) GENTRIC A., ESTIVIN S., L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev. Med. Int.*, 2006, 27, 458-464.
- (4) GOUIN-THIBAUT I., PAUTAS E., MAHE I. *et al.*, Is modification of diet in renal disease formula similar to Cockcroft-Gault formula to assess renal function in elderly hospitalized patients treated with low molecular weight heparin? *J. Gerontol. Med. Sci.*, 2007, sous presse.
- (5) HIRSH J., RASCHKE R., Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126 (suppl.), 188S-203S.
- (6) BONEU B., NGUYEN F., CAMBUS JP, Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2003, 15, 131-134.
- (7) CAMPBELL NRC, HULL RD, BRANT R, *et al.*, Aging and heparin-related bleeding. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, 857-860.
- (8) WARKENTIN TE, GREINACHER A., Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126 (suppl.), 311S-337S.
- (9) POUPLARD C., GUERET P., FOUASSIER M. *et al.*, Prospective evaluation of the «4T's» score and particle gel immuno-assay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, Mar14 e-pub.
- (10) American Geriatrics Society guideline. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2002, 50, 1439-1445.
- (11) DEBRAY M., PAUTAS E., COUTURIER P. *et al.*, Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev. Med. Int.*, 2003, 24, 107-117.
- (12) SIGURET V., GOUIN I., DEBRAY M., *et al.*, Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am. J. Med.*, 2005, 118, 137-142.
- (13) SIGURET V., ESQUIROL C., DEBRAY M., *et al.*, Enquête prospective sur un an sur les surdosages en anti-vitamine K dans une population de patients hospitalisés âgés de plus de 70 ans. *Presse Méd.*, 2003, 32, 972-977.
- (14) ANSELL J., HIRSH J., POLLER L. *et al.*, The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126 (3Suppl.), 204S-233S.