

# Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en médecine

Isabelle Mahé

Service médecine, hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

L'incidence d'événements thrombo-emboliques augmente avec l'âge. Le traitement anticoagulant est le traitement de référence. Mais la complication principale et redoutée est le risque de saignement, plus élevé chez les sujets les plus âgés. Peu de données sont disponibles sur l'efficacité et la tolérance des anticoagulants chez les sujets âgés car ces sujets n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. La prescription des anticoagulants chez les sujets âgés comporte des particularités qui doivent être connues pour éviter les complications hémorragiques. En pratique, avant de prescrire un traitement anticoagulant à un sujet âgé, il est nécessaire de confirmer l'indication, de rechercher l'existence de contre-indications ou de facteurs de risque hémorragique. Le traitement sera ensuite prescrit à une posologie adaptée, sous surveillance régulière.

**Mots clés :** traitement anticoagulant, sujet âgé, prise en charge médicale

## Indications des antithrombotiques et âge

Les indications des traitements antithrombotiques chez le sujet âgé sont très proches de celles du sujet plus jeune : en fait, dans les recommandations, aucune précision ou distinction n'est faite selon l'âge du patient, sauf dans le cas de la fibrillation auriculaire.

**En cas d'IDM à la phase aiguë** chez un patient âgé, l'héparine non fractionnée (HNF) est indiquée à dose hypocoagulante, en association avec l'aspirine [1].

**Dans l'angor instable**, les recommandations sont encore une fois générales et non spécifiques au sujet âgé : il est préconisé de prescrire le plus tôt possible de l'aspirine ; du clopidogrel sera associé pendant au moins 1 mois (jusqu'au maximum 9 mois) chez les patients hospitalisés, qu'une prise en charge non interventionnelle ou une angioplastie sont prévues. Un traitement anticoagulant par héparine ou par HBPM à dose curative sera ajouté au traitement antiagrégant, traitement qui s'est montré au moins aussi efficace que l'HNF [1].

**Dans la fibrillation auriculaire**, les recommandations concernant le choix du traitement antithrombotique dépendent de l'existence de FDR thromboemboliques surajoutés à la FA ; ils s'appliquent en l'absence de contre-indication à un traitement par anticoagulant [2-5] (*tableau 1*). Il apparaît que le sujet âgé est à risque thrombo-embolique élevé, et d'après les recommandations, qu'il relève

**Tableau 1. Recommandations du traitement antithrombotique dans la fibrillation auriculaire selon l'existence de facteurs de risque associés (ACC/AHA/ESC)**

Âge	Pathologies associées	Traitement antithrombotique
< 60	Pas de cardiopathie	Aspirine 325 mg ou aucun traitement
	Cardiopathie mais pas de FDR thromboembolique (dont IC, HTA)	Aspirine 325 mg
≥ 60	Pas de FDR thromboembolique	Aspirine 325 mg
	Diabète ou coronaropathie	AVK (INR 2-3)
≥ 75	<b>IC</b>	<b>AVK (INR 2-3)</b>
	<b>Thyrotoxicose</b>	<b>AVK (INR 2-3)</b>
	<b>HTA</b>	<b>AVK (INR 2-3)</b>
	<b>Rétrécissement mitral rhumatismal</b>	<b>AVK (INR 2,5-3,5 ou plus si nécessaire)</b>
	<b>Prothèse valvulaire mécanique</b>	<b>AVK (INR 2,5-3,5)</b>
	<b>ATCD thrombo-embolique</b>	<b>AVK (INR 2,5-3,5)</b>
	<b>Persistance thrombus intra-auriculaire</b>	<b>AVK (INR 2,5-3,5)</b>

D'après Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1231-65.

d'un traitement anticoagulant. Mais en pratique, il n'en reçoit pas assez souvent, essentiellement par crainte de survenue d'un événement hémorragique.

Si le risque hémorragique est considéré comme étant supérieur au bénéfice attendu, s'il y a une contre-indication aux anticoagulants ou si le patient refuse ce traitement, le sujet se voit proposer de l'aspirine. En cas d'intolérance à l'aspirine, de saignement évolutif, aucun traitement antithrombotique n'est alors prescrit.

Dans le traitement de la thrombose veineuse profonde, il est recommandé de prescrire à la phase aiguë de l'HNF ou une HBPM à dose hypocoagulante (grade 1A) [6].

En ce qui concerne l'embolie pulmonaire (EP), l'héparine non fractionnée est indiquée ; la tinzaparine est la seule HBPM ayant l'indication dans l'EP, à condition qu'elle soit

traitée en hospitalisation, non grave, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante, d'instabilité hémodynamique et d'indication à une thrombolyse ou une chirurgie. Elle n'est pas indiquée chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente [6].

Le relais par AVK doit être précoce ; la durée du traitement dépend des facteurs de risque associés.

Dans la *prévention veineuse thrombo-embolique* en milieu médical, il est recommandé de prescrire de l'HNF aux patients avec IDM en phase aiguë, de l'HNF ou une HBPM aux patients avec AVC ischémique et mobilité réduite (grade 1A) [7]. Pour les patients hospitalisés pour une pathologie médicale aiguë associée à des facteurs de risque l'HNF ou une HBPM (enoxaparine 40 mg ou dalteparine 5 000 UI/j) sont les deux options thérapeutiques (tableau 2).

**Tableau 2. Doses recommandées pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses par les différentes HBPM. Activité anti-Xa moyenne générée au pic d'activité au cours d'un traitement curatif**

Produit	Rapport anti-Xa/IIa	Dose (U anti-Xa)	Activité anti-Xa moyenne (U anti-Xa/mL)
<b>Prévention en médecine</b>			
Lovenox®	3,6	4 000 U/24 h	
Fragmine®	2,5	5 000 U/24 h	
<b>Traitement thrombose veineuse</b>			
Fragmine®	2,5	100 U/kg/12 h	
Fraxiparine®	3,2	85 U/kg/12 h	0,6 U/mL
Clivarine®	3,2	71 U/kg/12 h	0,9 U/mL
Lovenox®	3,6	100 U/kg/12 h	1 U/mL
Innohep®	1,8	175 U/kg/24 h	0,8 U/mL
Fraxodi®	3,2	170 U/kg/24 h	1,3 U/mL
<b>Traitement angor instable</b>			
Fragmine®	2,5	100 U/kg/12 h	0,6 U/mL
Fraxiparine®	3,2	85 U/kg/12 h	0,9 U/mL
Lovenox®	3,6	100 U/kg/12 h	1 U/mL

D'après : Boneu B, Potron G, Gruel Y, Nguyen P, Aiach M. Utilisation des héparines en pratique médicale courante. *STV* 2000 ; 12 : 12-25.

## Recherche de facteurs de risque hémorragique

Le risque hémorragique des antithrombotiques est probablement sous-estimé dans la pratique quotidienne car les essais cliniques n'ont pas inclus les patients à haut risque d'hémorragie digestive, avec intolérance à l'aspirine ou polymédicamentés.

### Héparines

Campbell a montré dans une étude prospective sur 199 patients que l'âge était un FDR hémorragique indépendant des comorbidités associées [8].

Quant aux HBPM, elles ont été initialement présentées comme dépourvues de tout risque hémorragique. Cependant, une récente étude de pharmacovigilance réalisée en France en 1999 a montré une prévalence élevée de mésusage de HBPM et un risque accru d'hémorragies majeures chez les sujets âgés de plus de 75 ans, avec insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min). Cela a conduit l'agence du médicament à émettre une lettre de recommandation sur les règles de prescription des HBPM dans les populations particulières comme les sujets âgés ou avec insuffisance rénale [9,10].

Plusieurs facteurs sont invoqués pour expliquer le risque hémorragique lié aux HBPM : il s'agit de l'âge, de l'insuffisance rénale, non respect des modalités thérapeutiques de l'AMM (indication, posologie, durée du traitement, surveillance de la numération plaquettaire) [11, 12]. Le rôle de chacun de ces facteurs est rendu difficile à préciser car ils sont souvent intriqués et associés chez les sujets âgés. D'après la littérature médicale, jusqu'à 3 % des traitements par HBPM se compliquent d'hémorragies cliniquement significatives.

### Antivitamine K

Le risque de développer une complication hémorragique majeure sous AVK est conditionné par des facteurs liés au traitement et des facteurs liés au patient (tableau 3) [13-15].

Les facteurs liés au patient incluent l'âge avancé (supérieur à 75 ans), un défaut de compliance au traitement prescrit, la présence de pathologies associées comme l'HTA, les antécédents d'AVC ou de saignements gastro-intestinaux, des comorbidités comme une insuffisance rénale ou une anémie ou encore la notion de chutes à répétition. Les facteurs liés au traitement comportent l'intensité, la durée, la variabilité de l'anticoagulation ainsi que la qualité du suivi et de la surveillance thérapeutique. De plus, il faut tenir compte des traitements associés qui peuvent majorer le risque hémorra-

**Tableau 3. Facteurs de risque hémorragiques sous traitement anticoagulant**

FDR liés au patient	FDR liés au traitement
– Saignements gastro-intestinaux	Intensité du traitement (INR)
– AVC	Stabilité de l'anticoagulation
– Insuffisance rénale	Suivi du traitement, Aidant
– HTA	Fonctions supérieures (MMS)
– Cancer	Co-médications
– Risque de chute (test de Tinetti)	Nutrition

gique. Les accidents surviennent le plus souvent dans le premier mois qui suit l'introduction du traitement.

En pratique, c'est surtout l'intensité excessive de l'anticoagulation et les déviations de l'INR par rapport à l'INR cible qui sont le plus pourvoyeurs d'accidents hémorragiques [13, 15]. Le risque hémorragique augmente linéairement avec un INR supérieur à 3 et exponentiellement avec un INR supérieur à 4 [16]. Le risque hémorragique associé aux INR entre 3 et 4,5 est estimé à trois fois le risque associé aux INR entre 2 et 2,5. Par ailleurs, une étude réalisée chez des patients âgés en FA chronique suggère qu'un INR cible plus bas (1,5 à 2,1) permet d'observer moins d'accidents hémorragiques majeurs qu'un INR cible entre 2,2 et 3,5, mais il s'agit d'une étude de petite taille et un taux bas d'AVC ischémique a été observé dans les deux groupes, non statistiquement différent [17]. En définitive, à ce jour, l'INR à privilégier se situe entre 2 et 3 même chez le sujet âgé [18].

L'âge est un FDR hémorragique indépendant controversé [19-21]. La principale difficulté du traitement antithrombotique chez les sujets âgés réside dans le fait que les sujets âgés présentent à la fois un risque accru d'accident thrombotique et hémorragique. Ce risque hémorragique est multifactoriel [13] : il fait intervenir les pathologies plus fréquentes avec l'âge mais aussi les interactions médicamenteuses, le sujet âgé étant fréquemment polymédicamenté. Le cas le plus fréquent est celui de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pouvant être pris en automédication et pas toujours mentionnés au médecin prescripteur. L'association AVK et aspirine ou AINS augmente le risque hémorragique car ces derniers inhibent les fonctions plaquettaires et produisent des érosions gastriques qui augmentent le risque d'hémorragie digestive. Ce risque est d'autant plus élevé que les doses d'AINS et l'INR cible sont élevés. C'est pourquoi le paracétamol est le traitement antalgique et antipyrétique de référence chez les patients recevant des anticoagulants. Le paracétamol pourrait majorer l'effet anticoagulant et le risque hémorragique des patients recevant des anticoagulants [21].

Les apports en vitamine K et l'état nutritionnel au sens large interviennent dans l'équilibre de l'anticoagulation. Par ailleurs, les sujets âgés sont plus à risque de chute. Cependant, il est très souvent constaté en pratique que le risque de chute chez le sujet âgé n'est souvent basé que sur une appréciation subjective de la marche. Afin d'évaluer objectivement le risque de chute chez les patients âgés en FANV chez qui se pose la question de la prescription d'AVK, une épreuve de Tinetti [22] (test de référence validé permettant au kinésithérapeute de dresser un bilan exhaustif des troubles de la marche et de l'équilibre) ainsi que la recherche d'une hypotension orthostatique (pouvant être due aux pathologies associées ou aux traitements en cours), et un examen clinique neurologique complet devraient systématiquement être réalisés. Il n'est pas rare que le risque de chute soit surestimé chez les personnes âgées.

Chez le sujet âgé s'ajoutent les problèmes de compliance au traitement. Tout comme le risque de chute, les troubles cognitifs sont également plus fréquents, et là encore l'évaluation en est difficile. En pratique ces troubles sont souvent appréciés de manière subjective. De plus, il arrive que ces troubles cognitifs ne soient que transitoires, conséquence directe de pathologies aiguës. D'autre part, une démence débutante (ou même avancée) ne devrait pas être un obstacle à la prescription d'AVK chez les patients ayant une indication au traitement, puisque le risque de défaut d'observance ou de défaut de surveillance peut être pallié par le passage quotidien d'une infirmière à domicile pour la prise médicamenteuse, ou l'administration du traitement par un aidant, en coordination avec le médecin traitant.

L'anticoagulation chez le sujet âgé est d'une importance majeure car les indications augmentent avec l'âge et certaines recommandations sont fondées sur l'âge du patient. Les études qui ont tenté de séparer l'effet de l'âge des comorbidités associées ont conclu que l'âge en soi n'était pas un FDR majeur indépendant même après avoir pris en compte l'intensité de l'effet anticoagulant. Certaines études indiquent que les sujets âgés qui ont une surveillance du traitement rapprochée ont un risque hémorragique comparable à celui des plus jeunes [52].

## Particularités des antithrombotiques et âge

### Héparines

Le mécanisme d'action anticoagulant de l'héparine est indépendant de l'âge : elle se lie à l'antithrombine III, catalysant ainsi l'inactivation des facteurs IIa, Xa et à un degré moindre IXa, XIa et XIIa. L'effet anticoagulant induit par l'héparine est variable. À la fois l'effet anticoagulant et l'élimination dépendent de la taille des chaînes, les

chaînes de haut poids moléculaire étant éliminées de la circulation plus vite que celles de bas poids moléculaire.

En pratique, chez le sujet âgé, une dose d'héparine plus faible est nécessaire pour atteindre des TCA thérapeutiques et aux doses habituelles, l'héparinémie est plus élevée [8]. Plusieurs explications sont avancées comme le changement avec l'âge des facteurs de coagulation, de la composition corporelle et du poids qui pourraient altérer la cinétique et la toxicité. L'altération de la fonction rénale, en particulier la réduction de la filtration glomérulaire, avec l'âge pourrait jouer un rôle compte tenu de l'élimination rénale de l'héparine aux doses élevées.

Les HBPM ont une relation dose/réponse plus prédictible que l'héparine, ce qui permet leur utilisation à des doses adaptées au poids, sans surveillance biologique de l'activité dans le cas général. Cette surveillance peut s'avérer nécessaire chez les sujets avec insuffisance rénale ou poids extrême (petit poids ou obésité). Elle passe par la mesure de l'activité anti-Xa circulante. Mais l'aXa mesurée n'est prédictive ni de l'activité antithrombotique ni du risque hémorragique [23].

L'âge est susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments. En effet, l'âge est fréquemment associé à une insuffisance rénale, qui pourrait conduire à l'accumulation de traitements habituellement éliminés par voie rénale comme les HBPM. La mesure de l'aXa au pic pourrait permettre de détecter une accumulation.

Une étude menée dans notre équipe chez des sujets âgés hospitalisés en service de médecine et recevant une thromboprophylaxie par enoxaparine 0,4 mL, l'activité anti-Xa mesurée est dans plus de 50 % des cas dans la zone recommandée dans les traitements curatifs par HBPM, dès les deux premiers jours de traitement [24]. L'impact clinique est important compte tenu du nombre important de sujets âgés relevant d'une prophylaxie pour un motif médical.

Deux études réalisées chez des sujets âgés recevant une HBPM à dose curative ont mis en évidence les différences entre les molécules : Mismetti a mis en évidence une accumulation de la nadroparine administrée en une injection pendant 6 à 9 jours (180 IU/kg/j) chez des sujets âgés, avec une corrélation significative entre l'aXa et la clairance de créatinine [25]. Siguret n'a pas détecté d'élévation de l'aXa moyenne sur une période de 10 jours chez 30 sujets recevant une injection de tinzaparine (175 UI/kg/j), ni de corrélation entre aXa et clairance de créatinine [26].

Il est recommandé de prescrire chaque HBPM à la posologie et dans l'indication à laquelle elle a été étudiée.

### Antivitamine K

Les AVK exercent leur effet anticoagulant en inhibant la gamma carboxylation vitamine K dépendante des facteurs

de coagulation vitamino-K dépendant (II, VII, IX, X) et des protéines C et S, à l'origine d'un effet procoagulant. Chez le sujet âgé, on observe une plus grande sensibilité au traitement par AVK et une plus grande variabilité dans la réponse anticoagulante.

La dose d'AVK nécessaire pour atteindre et rester dans la zone thérapeutique diminue avec l'âge (environ 11 % par 10 ans de vie) [55] : les patients de 80 ans et plus ont besoin d'une dose de warfarine égale à un tiers à la moitié de celle donnée aux patients de moins de 50 ans : dans une étude rétrospective réalisée chez 471 sujets, la dose d'équilibre était de 7,8 mg chez les patients de moins de 50 ans, 6,6 mg chez les patients de 50 à 59 ans, 6,1 mg chez les patients de 60 à 69 ans, 5,4 mg chez les patients de 70 à 79 ans, 4,8 mg chez les patients de plus de 80 ans [28]. Cette sensibilité accrue à la warfarine chez le sujet âgé est multifactorielle et incomplètement comprise : elle peut être due au fait que la clairance de la warfarine diminue avec l'âge [56]. De plus, les sujets âgés sont aussi plus susceptibles d'avoir des pathologies ou des traitements associés pouvant influencer la stabilité de l'INR ou le risque hémorragique.

D'autre part, la réponse anticoagulante aux AVK est variable, influencée par des facteurs pharmacocinétiques (interactions médicamenteuses qui affectent l'absorption et l'élimination) des facteurs pharmacodynamiques qui altèrent la réponse anticoagulante à des doses fixes du médicament. Cette variabilité tient également à une imprécision des tests biologiques et du laboratoire, une mauvaise observance au traitement des patients, une mauvaise communication entre le patient et le médecin, à des interactions médicamenteuses (potentialisatrices ou inhibitrices). La pharmacodynamie est également sensible à des facteurs génétiques (résistance : dose nécessaire fois 5 à 20 par rapport aux doses habituelles), attribuée à une baisse d'affinité du récepteur pour la warfarine car les taux plasmatiques nécessaires pour atteindre un effet anticoagulant sont plus élevés. Les sujets sous AVK au long cours sont sensibles aux apports alimentaires de vitamine K : les apports de vitamine K réduisent l'effet anticoagulant, une baisse d'apport chez des patients carencés potentialise l'effet anticoagulant surtout si des traitements antibiotiques sont prescrits concomitamment.

## En pratique : prescription des antithrombotiques chez le sujet âgé

### Poser l'indication

Il est tout d'abord nécessaire d'affirmer et de documenter l'existence d'un événement thrombo-embolique veineux ou d'une FA pour envisager de prescrire des anticoagulants.

### Rechercher des contre-indications

Les contre-indications communes aux anticoagulants comportent l'existence d'un saignement évolutif, l'allergie au produit.

Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) en raison d'une majoration du risque hémorragique par accumulation de la molécule ; l'HNF est alors conseillée. Pour les patients avec clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, les HBPM sont déconseillées. Peuvent alors être utilisées l'HNF ou les HBPM avec surveillance biologique de l'aXa et durée d'utilisation brève.

### Recherche de facteurs de risque hémorragique

Les facteurs de risque hémorragique d'un traitement par HBPM sont : l'âge supérieur à 75 ans, l'insuffisance rénale, un traitement curatif prolongé au-delà de 10 jours, le non respect des modalités thérapeutiques conseillées (doses, poids).

## Prescrire et surveiller

### Héparines

En prévention du risque thromboembolique veineux, seules l'enoxaparine 0,40 ml et la dalteparine 5000 ml sont indiquées en milieu médical. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 j ; en cas de persistance des FDR thromboemboliques veineux, il est nécessaire d'envisager un autre traitement (AVK).

Avant d'envisager un traitement par HBPM à dose curative (angor instable ou pathologie veineuse thromboembolique), il faut peser le patient et calculer la clairance de la créatininémie : si la clairance de créatinine est inférieure à 30 mL/min, il vaut mieux utiliser de l'HNF.

Dans les autres cas, la dose sera calculée en fonction du poids et une surveillance biologique (activité anti Xa) est préconisée afin d'éviter un surdosage chez les sujets à risque c'est à dire les sujets âgés, avec insuffisance rénale, ayant des poids extrêmes (maigres, obèses), les femmes enceintes. Si un traitement prolongé (plus de 10 j) est prévu, il faut envisager un relais par AVK.

Dans tous les cas de traitement par HBPM, la dose prescrite doit être adaptée au poids, mesuré dans le service. Le taux de plaquettes doit être surveillé deux fois par semaine.

La durée du traitement ne doit pas excéder 10 j. En cas de traitement à dose curative chez un patient avec insuffisance rénale modérée ou poids extrême, une activité anti-Xa au pic après la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> injection sera dosée.



## Antivitamine K

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, il est débuté par HNF ou HBPM. Le traitement par AVK doit être introduit très précocement, dès le 1<sup>er</sup> ou au plus tard le 2<sup>e</sup> jour du traitement par héparine, en l'absence d'examen complémentaire avec biopsie programmée. Toutefois l'héparine ne sera arrêtée que lorsque 2 INR consécutifs à 24 h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique. L'héparinothérapie et le traitement par AVK doivent se chevaucher pendant 5 à 6 j en cas de thrombose récente, même si l'INR est rapidement supérieur à 2.

Il est recommandé de commencer le traitement par un AVK à demi-vie longue, en utilisant la posologie moyenne d'équilibre ; l'utilisation d'une dose de charge les premiers jours de traitement entraîne un risque de surdosage et d'hémorragie, notamment chez les sujets âgés ou sensibles. Son usage est donc à proscrire. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, ce qui facilite une adaptation rapide de la posologie au vu du résultat de l'INR prélevé en règle le matin.

Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, le traitement doit être commencé à plus faible posologie (en règle générale, demi dose) que chez un sujet plus jeune (1/2 cp previscan, 4 mg coumadine). L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) recommande de réduire la dose de 50 % (<http://afssaps.sante.fr>). Il faut prendre en compte l'existence de possibles interactions médicamenteuses et surveiller l'effet du traitement.

L'effet anticoagulant résultant est en général observé 5 à 7 j après l'introduction du traitement et l'introduction du traitement doit s'accompagner d'une surveillance rapprochée.

### Surveillance et rythme des contrôles

Le premier contrôle doit être réalisé 36 h ( $48 \text{ h} \pm 12 \text{ h}$ ) après la première prise, dans le cas recommandé d'une prise vespérale. Il permet de dépister une hypersensibilité individuelle au traitement, marquée par un INR déjà supérieur à 2. Dans ce cas, la posologie doit être réduite.

En début de traitement, les contrôles doivent être réalisés habituellement tous les jours ou les 2 j jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique lors de deux contrôles consécutifs espacés d'au moins 24 h. Les contrôles seront ensuite réalisés deux à trois fois par semaine pendant les deux ou trois premières semaines, puis ensuite espacés progressivement jusqu'à un minimum d'un INR toutes les quatre semaines, même chez un patient correctement équilibré. En cas de modification posologique, de maladie intercurrente, d'introduction ou de retrait d'un médicament, de vomissements, de diarrhée, les contrôles doivent être de nouveau faits de façon rapprochée jusqu'à stabilisation.

Les contrôles doivent également être plus rapprochés en cas d'anticoagulation chroniquement instable.

### Éducation (Afssaps)

L'information et l'éducation du patient sont essentielles. Elles doivent notamment porter sur :

- la nécessité d'une bonne observance, avec une prise régulière tous les jours à la même heure (en cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre le lendemain le double de la dose quotidienne habituellement prescrite) ;
- les risques d'un traitement insuffisant ou excessif ;
- le caractère indispensable de la surveillance biologique régulière du traitement par l'INR, les contrôles réalisés si possible dans le même laboratoire ;
- l'information sur INR cible de 2,5 dans la majorité des cas (zone thérapeutique entre 2 et 3) ;
- la tenue d'un carnet de suivi ;
- la nécessité d'une consultation rapide en cas d'hémorragie même minime, ou devant un INR trop élevé, notamment supérieur à 5, en omettant la prise suivante ;
- les dangers de l'automédication ;
- le danger des injections intra-musculaires ;
- la nécessité de prévenir tout soignant de la prise d'AVK.

Pour limiter les risques d'erreurs de prise, il est recommandé la prise à heure régulière, l'usage d'un pilulier, et la supervision du traitement par un aidant (membre de la famille ou une infirmière à domicile).

La réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du traitement par AVK, pouvant conduire à les arrêter, soit après une durée de traitement préalablement définie comme

### Summary

#### Anticoagulant therapy management in elderly medical patients

The incidence of both arterial and venous thrombotic events increases with age. Anticoagulant therapy (oral anticoagulant or heparin) is the treatment of reference. But the major complication of anticoagulant therapy is the risk of bleeding, increasing with age.

Little data is available about the efficacy and safety of anticoagulant in elderly patients because they were not included in clinical trials. In addition, the management of anticoagulant therapy in elderly requires particular conditions which have to be taken into consideration to avoid bleeding complications.

In clinical practice, before prescribing an anticoagulant therapy to an elderly patient, it is necessary to affirm the indication, to look for contra-indications or bleeding risk factors. The therapy will then be prescribed individually, at an adequate posology, with close monitoring.

**Keywords:** anticoagulant therapy management, elderly patient

limitée, soit parce que le risque de la poursuite du traitement apparaît à un moment supérieur au bénéfice que l'on peut en attendre (par exemple chez un patient avec des INR très difficiles à équilibrer). Dans ce cas, une discussion collégiale doit évaluer les alternatives thérapeutiques (anti-agrégants, héparine).

Les nouveaux anticoagulants et en particulier le melagatran sont très attendus chez le sujet âgé pour améliorer le rapport bénéfice/risque du traitement. Ces traitements devront être spécifiquement évalués chez le sujet âgé pour préciser dans cette population l'efficacité mais aussi la tolérance au médicament.

## Conclusion

Le risque de thrombose augmentant avec l'âge, les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de recevoir et de bénéficier d'un traitement anticoagulant. Toutefois, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé dans cette population, du fait de l'âge, des comorbidités, des médicaments fréquemment associés. Pour ces raisons, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé dans cette tranche d'âge. L'existence de trouble cognitif ou de risque de chute ne doit pas limiter l'utilisation des anticoagulants si une indication existe chez un sujet âgé ; il doit faire adapter l'environnement du patient pour qu'il puisse bénéficier d'un traitement anticoagulant dont les modalités d'utilisation sont spécifiques chez le sujet âgé ■

## Références

1. Braunwald E, Antman E, Beasley JW, *et al.* AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article. *Circulation*, 106:2002 A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) 1893-1900.
2. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001 ; 119(Suppl. 1): 194-206.
3. Les antivitamines K. Fiche de transparence AVK décembre 2000. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 1-20.
4. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1231-65.
5. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, *et al.* AAFP Panel on Atrial Fibrillation ; ACP Panel on Atrial Fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation : a clinical practice guideline from the American Academy of family physicians and the American College of physicians. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 1009-17.
6. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001 ; 119 : 132S-137S.
7. Geerts WH, Heit JA, Clagett P, *et al.* Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001 ; 119 : 132S-175S.
8. Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF. Aging and heparin related bleeding. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 857-60.
9. Low-molecular-weight heparins and haemorrhagic risk. French Drug Agency (letter). Available from URL : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>.
10. French Drug Agency. (press conference). Available from URL : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>.
11. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre, *et al.* Utilisation and safety of low molecular weight heparins. Prospective observational study in medical inpatients. *Drug Safety* 2003 ; 26 : 197-207.
12. Nagge J, Crowther M, Hirsch J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low molecular weight heparin. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 2605-9.
13. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, *et al.* Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001 ; 119(Suppl. 1): 108S-121S.
14. Stroke Prevention in atrial fibrillation investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 409-16.
15. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, *et al.* Age-related risks of long-term oral anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1733-6.
16. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 897-902.
17. Yamaguchi T, for Japanese NVFA-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-21 A multicenter prospective randomised trial.
18. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 540-6.
19. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2125-8.
20. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, Mc Donnell MB. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 970-9.
21. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998 ; 279 : 657-62.
22. Raïch M, Hébert R, Prince F, Corriveau H. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *Lancet* 2000 ; 356 : 1001-2.
23. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities and D-dimer plasma levels in patients receiving a low-molecular-weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep venous thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 230-40.
24. Mahé I, Drouet L, Chassany O, Grenard AS, Caulin C, Bergmann JF. Low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis : A suitable monitoring in elderly patients ? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002 ; 32 : 134-6.
25. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, *et al.* Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low-molecular-weight heparin (Nadroparin). *Thromb Haemost* 1998 ; 6 : 1162-5.
26. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, *et al.* Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 IU/kg) : anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 800-4.
27. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 897-902.
28. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, Mc Donnell MB. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 970-9.