

6^{ème} édition - 9 Novembre 2021

Anticoagulation du patient âgé

au travers de Vignettes Cliniques

Patrick Mismetti

CHU et Université de Saint-Etienne, France - INSERM U1059 SAINBIOSE - réseau FCRIN INNOVTE

DPI : Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Daiichi Sankyo, Leo pharma, Pfizer, Sanofi

Thromboprophylaxie et RAAC chez sujet âgé : concept de fragilité

PTH, n=8640

Frailty index (FI)

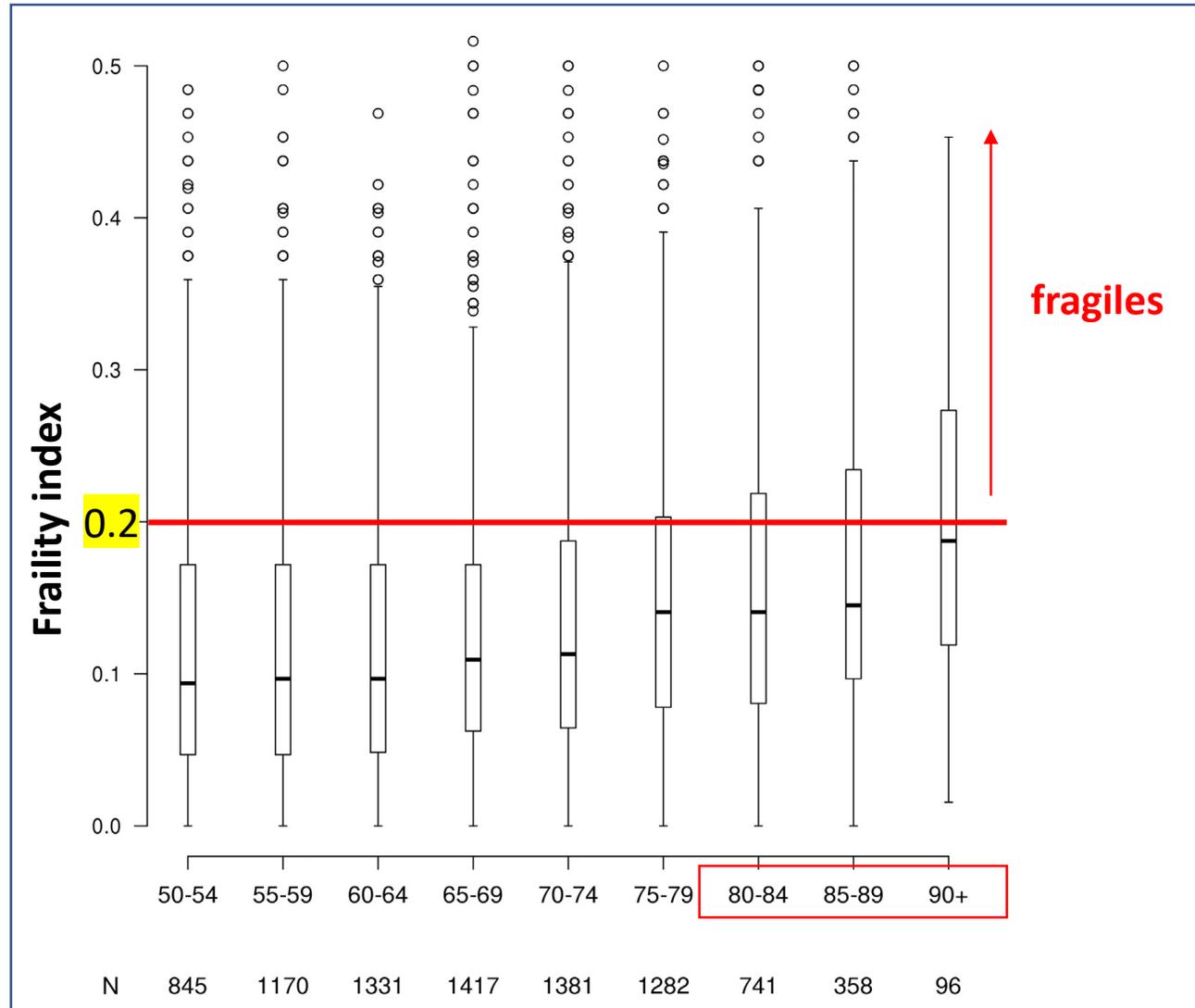
- IMC
- 17 comorbidités (CHF, CAD, COPD, cancer...)
- 14 activités de vie courante

FI = 32 items (0 or 1) / 32

Chamberlain et al. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:285-92.

Corrélation Fragilité et âge ...
oui mais pas seulement

**plus de 50 % des >80 ans
ne sont pas fragiles !**



Anticoagulation du patient âgé : spécificité

Sujet âgé et 2 indications d'AC

- **FA** - discussion sur / bénéfice risque AC **occlusion auricule**
- **MTEV** - AC non discutable / 3 x 1^{ers} mois **filtre cave**

Sujet âgé et fragilité

- **≥ 75 ans**
- **multimorbidité** Charlson Comorbidity Index ≥ 3
- **polypharmacie** ≥ 5 Méd^{ts}
- **fragilité / dépendance** FRAIL ≥ 3 / ADL / IADL, *scores + complexes...*
- **déclin cognitif / démence** MMS ...
- **risque de chutes** timed up and go, Tinetti...

Sujet âgé et Chronic Kidney Disease

- **implication pharmacocinétique et/ou critère de fragilité ?**
- **utilisation si CKD sévère ?**

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- MRC stade **3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec *sub-OAP* sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

Facteurs de fragilité ?

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit **↓ de 7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de **2 chutes** depuis janvier 2021

- **HTA** ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- **MMS=22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- **AOMI compensée** Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μmol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5 g/dl** Plaquettes = **200 G/l**

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec **sub-OAP** sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

Facteurs de fragilité ?

FA, fragilité et anticoagulants oraux

- **≥ 75 ans**
- **multimorbidité** (Charlson Comorbidity Index ≥ 3) ‡
- **polypharmacie** (≥ 5 Méd^{ts})
- **fragilité / dépendance** (FRAIL ≥ 3 / ADL / IADL, *scores plus complexes*)
- **↘ Fct cognitive** (MMS <24)
- **risque élevé de chutes** (timed up and go, Tinetti...)

‡	IC	1 point
	MMS = 22	1 point
	AOMI	1 point
	CKD	2 points
	Charlson	5 points

Gustave est fragile !

- Fatigue** *êtes vous fatigué ?*
 - Resistance** *monter un escalier ?*
 - Aerobic activity** *marcher 100 m ?*
 - Illness** *plus de 5 maladies ?*
 - Loss o weight** *> 5% perte poids en 6 mois ?*
- 3 - 5 = frail
 - 1 - 2 = pre-frail
 - 0 = robust

- **5 comorbidités**
- **7 médts**
- **FRAIL > 3**
- **82 ans**

Anticoagulation du patient FA âgé et fragile : spécificité

US database 2011-16 : AF patients **fragiles** définis par **score fragilité > 0.20** et sous ACO – appariement sur Propensity Score

AOD / Warf Effectifs <i>PS-matched</i>	Apix / Warf 1392 / 1392	Dabi / Warf 1350 / 1350	Rivaro / Warf 2635 / 2635
âge*	86 ans (83 – 89)	85 ans (82 – 87)	85 ans (82 – 89)
score fragilité*	0.30 (0.24 – 0.39)	0.28 (0.23 – 0.35)	0.28 (0.24 – 0.38)
CHA ₂ DS ₂ -VASC*	4 (4 – 5)	4 (4 – 5)	4 (4 – 5)
• CKD [†] / ESRD [#]	33 % / 23 %	24 % / 14 %	28 % / 17 %
• atcd Hgie	3.4 %	1.3 %	2.7 %
• anémie	26 %	22 %	25 %
• cancer solide/lymph	16 %	14 %	16 %
• AAP / AINS	17 % / 18 %	17 % / 19 %	16 % / 19 %
Dose réduite AOD	56 %	41 % †	57 %

Score fragilité Johns Hopkins

Beta-Coefficient	Variables
1.24	Impaired mobility
0.54	Depression
0.50	Congestive heart failure
0.50	Parkinson disease
-0.49	White race
0.43	Arthritis (any type)
0.33	Cognitive impairment
0.31	Charlson comorbidity index (>0, 0)
0.28	Stroke
0.24	Paranoia
0.23	Chronic skin ulcer
0.21	Pneumonia
-0.19	Male sex
0.18	Skin and soft tissue infection
0.14	Mycoses
0.09	Age (in 5-y categories)
0.09	Admission in past 6 mo
0.08	Gout or other crystal-induced arthropathy
0.08	Falls
0.05	Musculoskeletal problems
0.05	Urinary tract infection

Segal et al. *Med Care* 2017;55.

Martinez et al. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008643.

* médiane (IQR) † Chronic Kidney Disease # End-Stage Renal Disease ‡ Dabi 75 mg bid aux US

Anticoagulation du patient FA âgé et fragile : spécificité

US database 2011-16 : AF patients **fragiles** définis par score fragilité > 0.20 et sous ACO – appariement sur Propensity Score

Suivi 1 an	Apix / Warf 1392 / 1392	HR (IC95%)	Dabi / Warf 1350 / 1350	HR (IC95%)	Riva / Warf 2635 / 2635	HR (IC95%)
AVC / ES	1.6 % / 2.3 %	0.71 (0.37 ; 1.35)	2.2 % / 2.3 %	0.96 (0.55 ; 1.66)	1.9 % / 2.4 %	0.79 (0.52 ; 1.20)
Hgie Maj	3.4 % / 5.6 %	0.61 (0.39 ; 0.93)	4.3 % / 4.7 %	0.92 (0.62 ; 1.37)	5.2 % / 4.9 %	1.06 (0.81 ; 1.39)
• digestive	2.5 % / 3.8 %	0.65 (0.39 ; 1.08)	3.4 % / 3.1%	1.08 (0.69 ; 1.72)	4.4 % / 3.2 %	1.39 (1.01 ; 1.92)

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- MRC stade **3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec *sub-OAP* sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

CHA₂D₂-VASc ?

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de 7 %

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- **HTA** ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- **MMS=22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- **AOMI** compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec **sub-OAP** sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

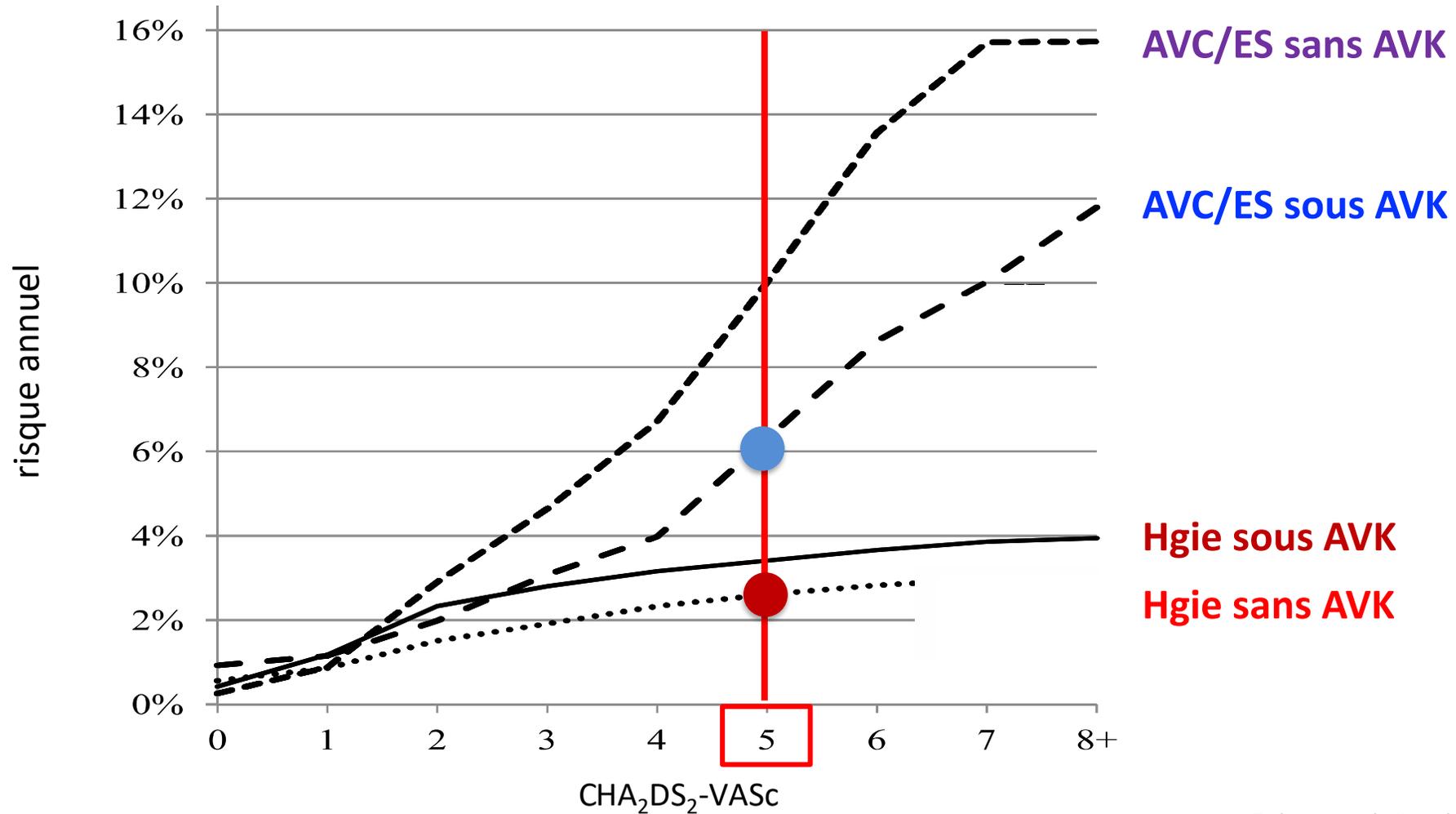
CHA₂D₂-VASc ?

CHA2DS2-VASc = 5

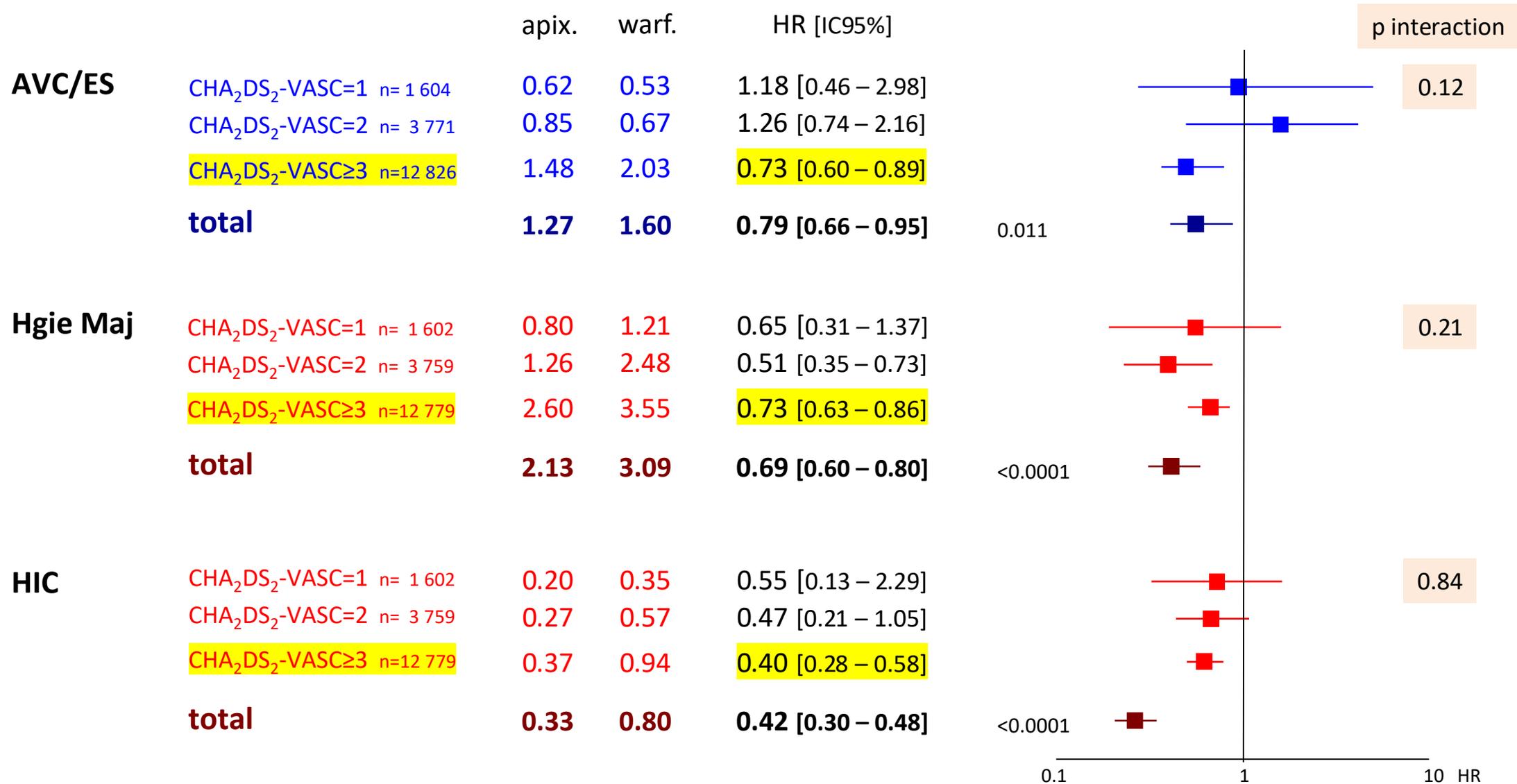
FA et anticoagulation : rapport bénéfice risque et CHA₂DS₂-VASc

Suède 2005-2008 : 182 678 AF pts : 53% sans AVK

suivi 1,5 ans : 24 % de décès, 7,3 % d'AVC/ES, 0.9 % d'ICH et 3.2 % d'Hgie



Comorbidités / CHA₂DS₂-VASC – HASBLED : ARISTOTLE



Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- MRC stade **3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec *sub-OAP* sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

Facteurs de risque Hgique ?

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de 7 %

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression **ISRS** (Zopiclone)
- AOMI compensée **Aspirine** 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5 g/dl** Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec *sub-OAP* sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

Facteurs de risque Hgique ?

FA et anticoagulation : risque Hémorragique et HEMORR₂HAGES

Score HEMORR₂HAGES

- Maladie rénale ou hépatique
- Alcoolisme
- Cancer actif
- Age > 75 ans
- Thrombopénie ou fonction plaquettaire altérée
- Antécédent d'hémorragie
- Hypertension non contrôlée
- Anémie
- Facteurs génétiques (polymorphismes CYP 2C9).
- Risque de chute, maladie neurologie ou psychiatrique
- Antécédent d'AVC

Hepatic

Ethanol

Malignacy

Older age

Reduced platelet count or function

Re-bleeding (2 points)

Hypertension

Anemia

Genetic factor

Excessive fall risk

Stroke

HR apix vs warf = **0.69** [0.60 – 0.80]

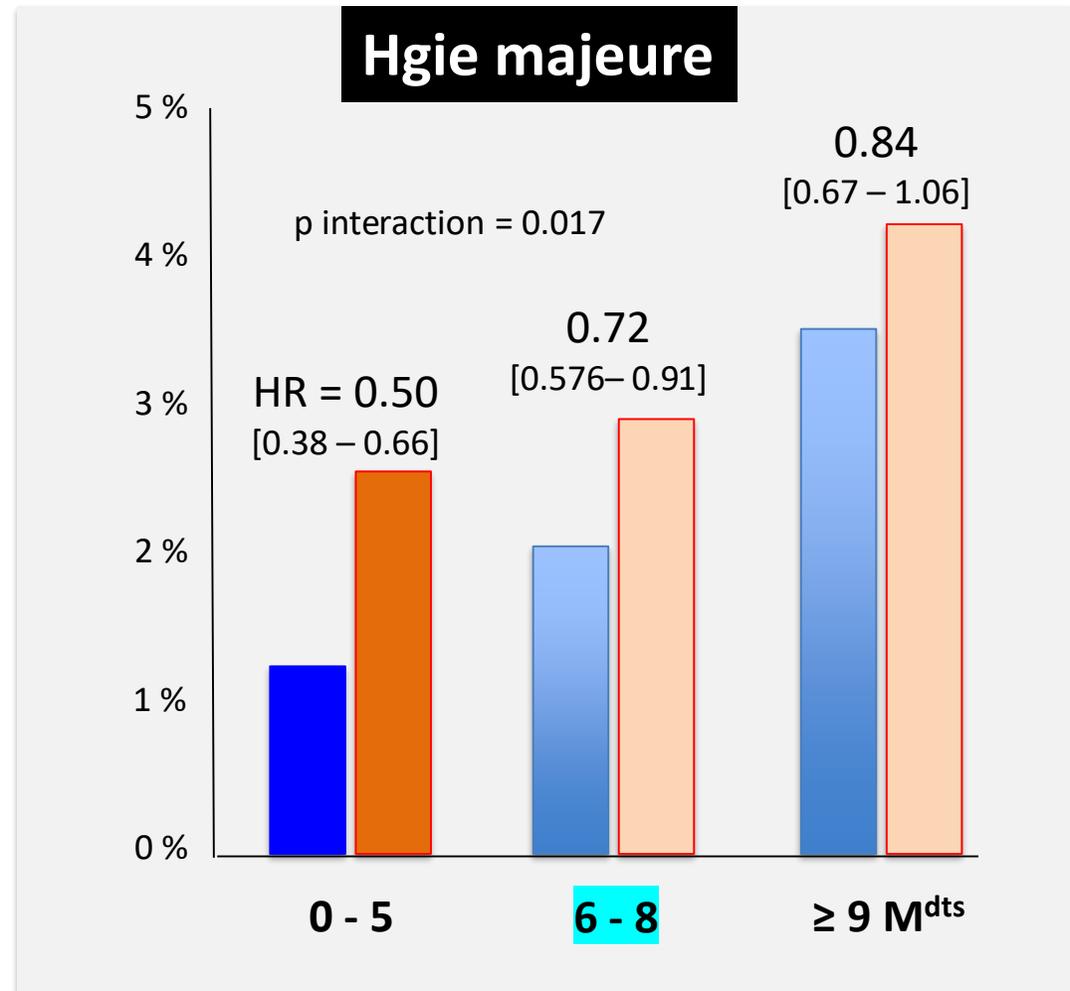
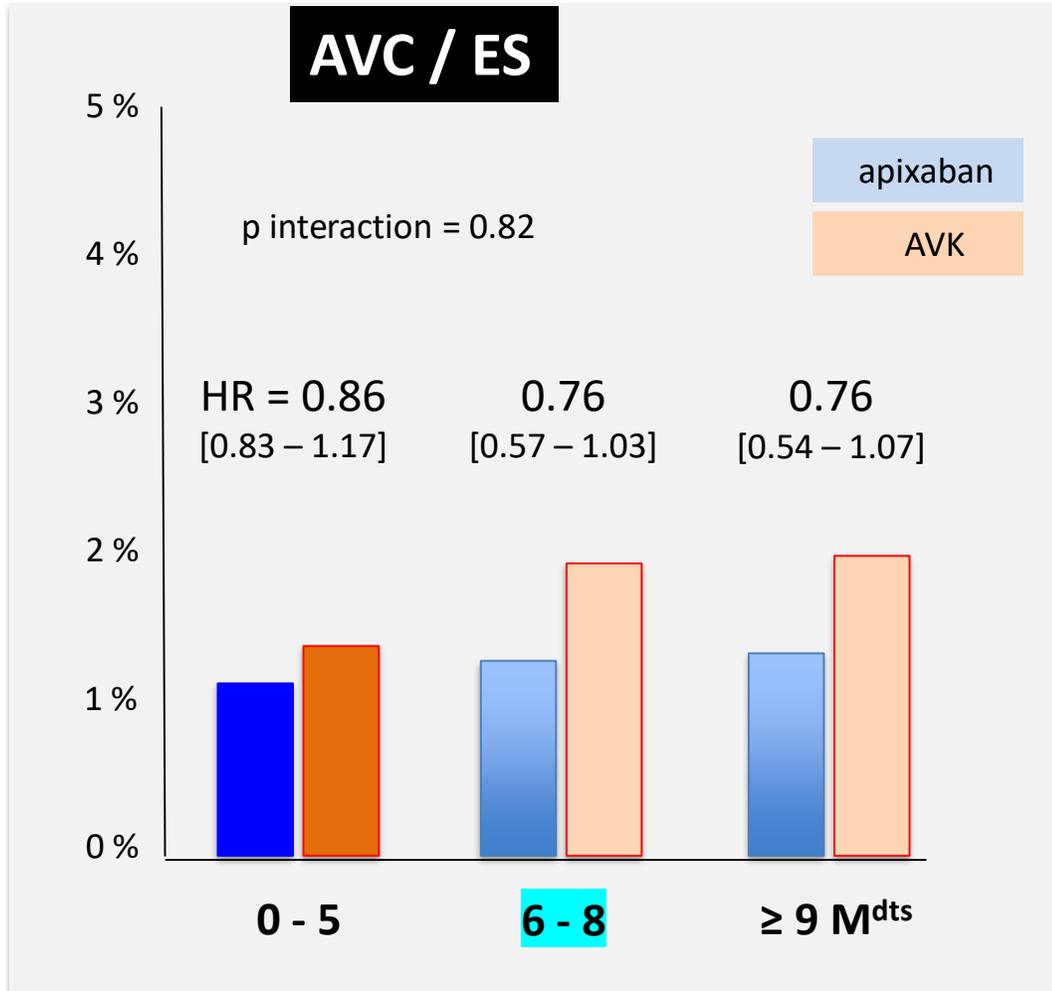
5 points → **12.3** %/an sous AVK

→ **8.5** %/an sous AOD

4 points **sans Aspirine** → **10.4** %/an sous AVK

→ **7.2** %/an sous AOD

Polypharmacie (7 méd^{ts} chez Auguste) et risques thrombotique / Hgique



AOD + AAP : augmentation certaine du risque hgique ... à justifier par rapport au bénéfice

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

Admis aux urgences

sepsis urinaire avec *sub-OAP* sans OMI (Fast-écho : FeVG = 35 %)
FA à réponse ventriculaire rapide = 115 bpm, PAS/PAD = 145 / 70 mm Hg
pas d'ischémie myocardique

CKD-EPI ou Cockcroft-Gault ?

posologie des AOD à prescrire selon AMM ?

FA, ACO, PK, posologies et contre-indications

Insuffisance rénale et PK / posologie des AVK et AOD

	CL rénale	Ajustement posologique	CI / DFG
AVK	0 %	non	na
Apixaban	25 %	Réduction si créat < 133 µmol/l et...	< 15 ml/mn
Rivaroxaban	33 %	Réduction si < 50 ml/mn	< 15 ml/mn
Edoxaban	50 %	Réduction si < 50ml/mn	< 15 ml/mn
Dabigatran	>85 %	Réduction si âge > 80 ans	< 30 ml/mn ‡

‡ < 15 ml/mn avec 75 mg bid aux USA

FA, AOD et critère d'ajustement posologique

AOD	Posologie	Critère d'ajustement
Dabigatran	110 mg bid	> 80 ans
Rivaroxaban	15 mg od	Cockcroft-Gault <50ml/mn
	20 mg od	CKD-EPI >50 ml/mn
Edoxaban	30 mg od	poids >60 kg mais Cockcroft-Gault <50ml/mn
	60 mg od	poids >60 kg et CKD-EPI >50 ml/mn
Apixaban	5 mg bid	âge >80 ans mais poids <60 kg et créat <133µmol/l

Apixaban et insuffisance rénale sévère : ARISTOTLE

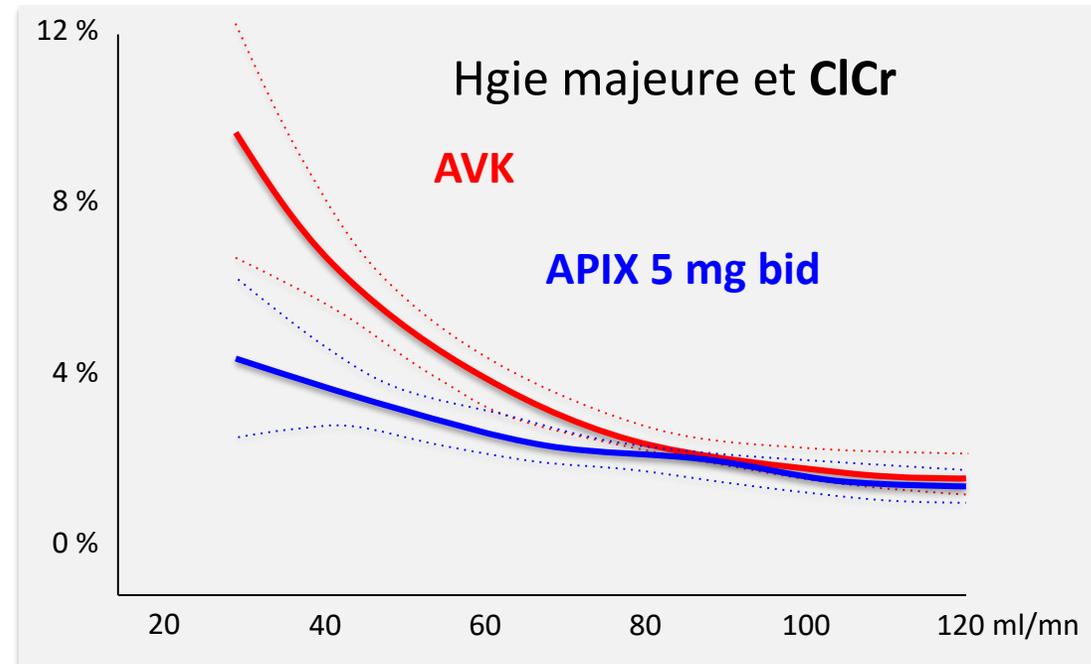
Critère d'exclusion de l'étude : DFG < 25 ml/mn

Hgic majeure / si âge ≥ 75 ans

selon ClCr <i>Cockcroft-Gault</i>	apixaban	VKA	HR [CI95%]	p interaction
> 80 ml/mn (596)	2.10 %/an	3.39 %/an	0.60 [0.28 ; 1.32]	0.16
50-80 ml/mn (2912)	3.53 %/an	4.45 %/an	0.79 [0.60 ; 1.06]	
30-50 ml/mn (2912)	3.32 %/an	6.27 %/an	0.53 [0.37 ; 0.76]	
≤ 30 ml/mn (221)	4.64 %/an	13.4 %/an	0.35 [0.14 ; 0.86]	

bon usage des AOD : ajustement posologique non justifié et âge ou poids

risque Hgique chez les pts (**Gustave**) avec 1 seul des 3 FDR d'ajustement ‡ sous 5 mg bid d'apixaban ou AVK



mais Gustave est FRAGILE en dehors du DFG (5 comorbidité – 7 méd^{ts}, chutes) --> très haut risque Hgique ???

‡ > 80 ans - < 60 kg - > 133 μ mol/j

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 3** Cockcroft-Gault = **48** ml/mn CKD-EPI = **57** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

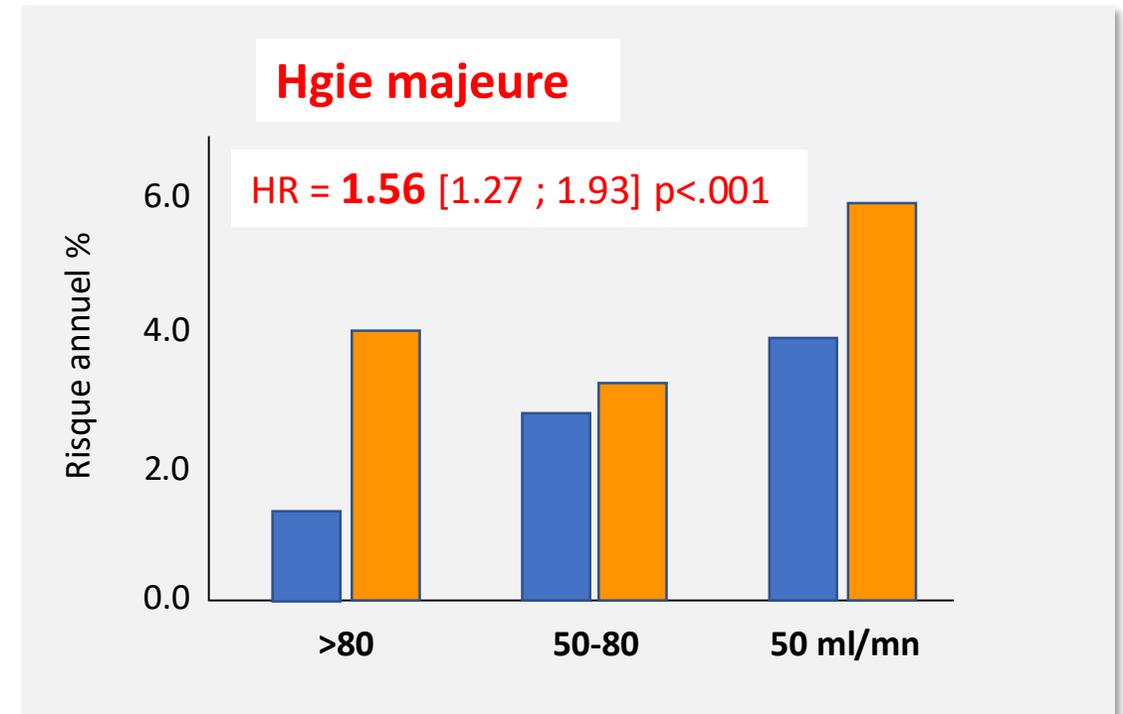
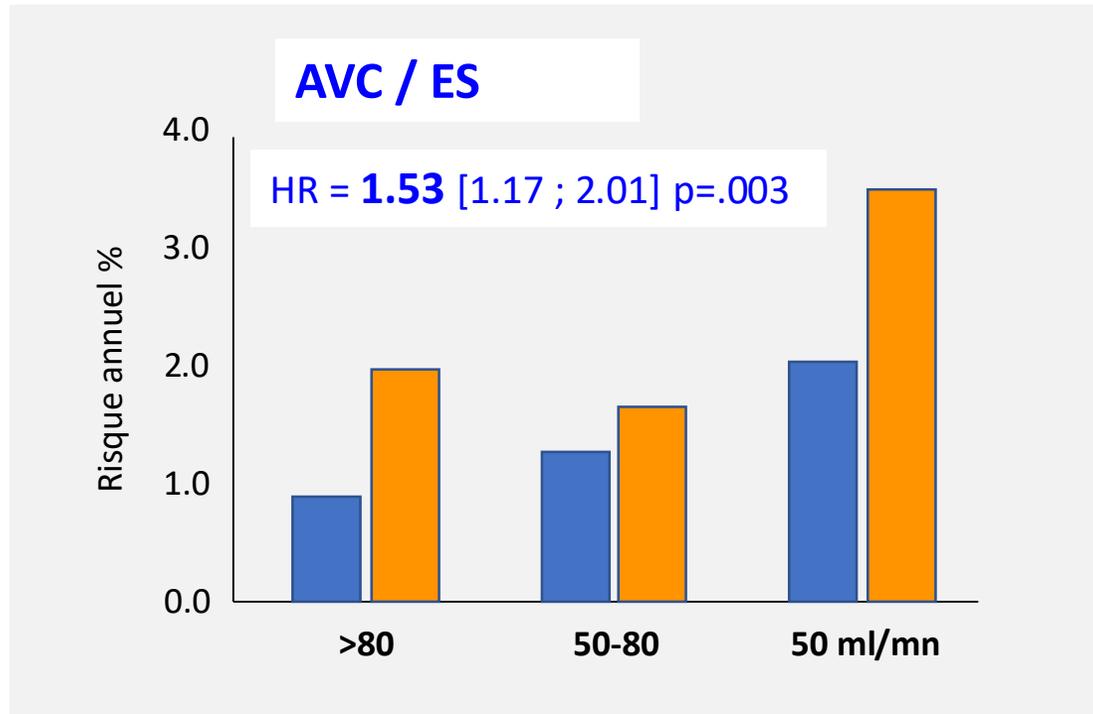
FA permanente et FeVG = 35 %

β -bloquant + Apixaban 5 mg bid

1 an après sur suivi \rightarrow DFG = 21 ml/mn (\searrow > 50 %) : implication sur risque Hgique et anticoagulation ?

AOD et fragilité : impact du DFG et de son évolution dans le temps

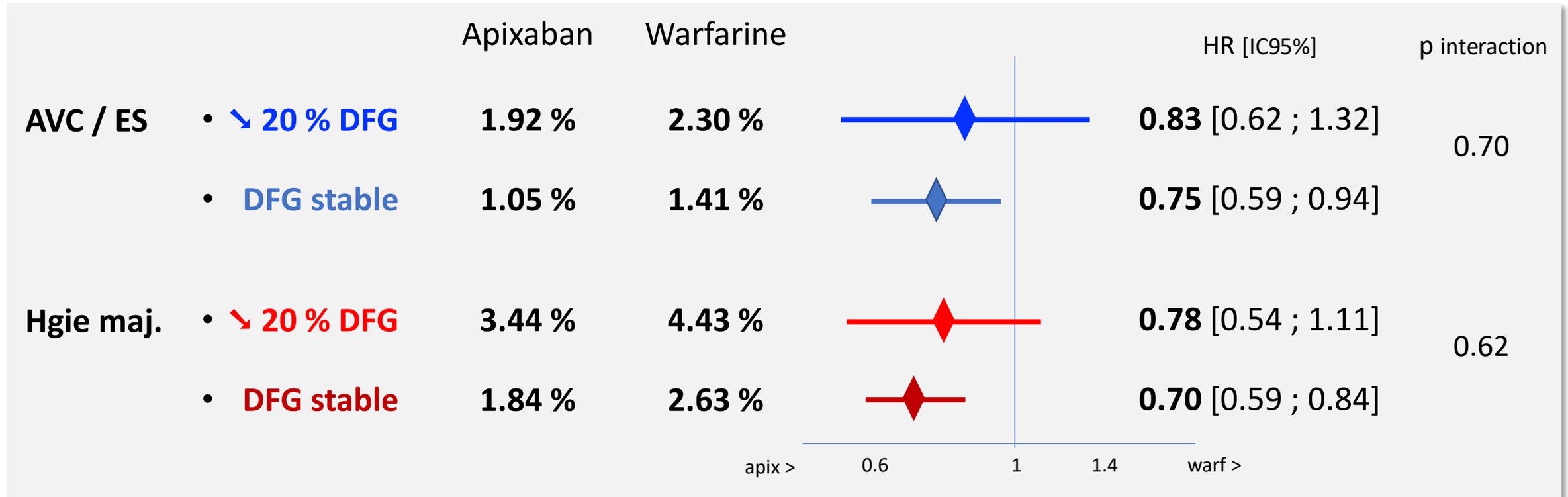
Effet d'une détérioration de 20 % de la fonction rénale sur les risques d'AVC/ES et d'Hémorragie majeure (ARISTOTLE)



■ CrCl stable ■ CrCl ↓ de 20%

AOD et fragilité : impact du DFG et de son évolution dans le temps

étude ARISTOTLE : Apixaban versus Warfarine



réduction initiale du DFG

- critère de fragilité

AOD > AVK

réduction durant suivi du DFG

- critère de fragilité en +

pas de remise en cause AOD > AVK

Auguste, **82 ans** 70 kg 75 kg en juin soit \searrow de **7 %**

autonome mais ne sort plus de chez lui pour asthénie, notion de 2 chutes depuis janvier 2021

- HTA ARA2 (Candesartan) + Thiazidique (Indapamide) + Ca-bloqueur (Amlodipine)
- MMS=**22**, dépression ISRS (Zopiclone)
- AOMI compensée Aspirine 75 mg/jour – Statine (Atorvastatine)
- Goutte Allopurinol
- **MRC stade 4** Cockcroft-Gault = **21** ml/mn CKD-EPI = **22** ml/mn/1.73 m² créat = 105 μ mol/l

biologie connue

Hémoglobine = **11,5** g/dl Plaquettes = **200** G/l

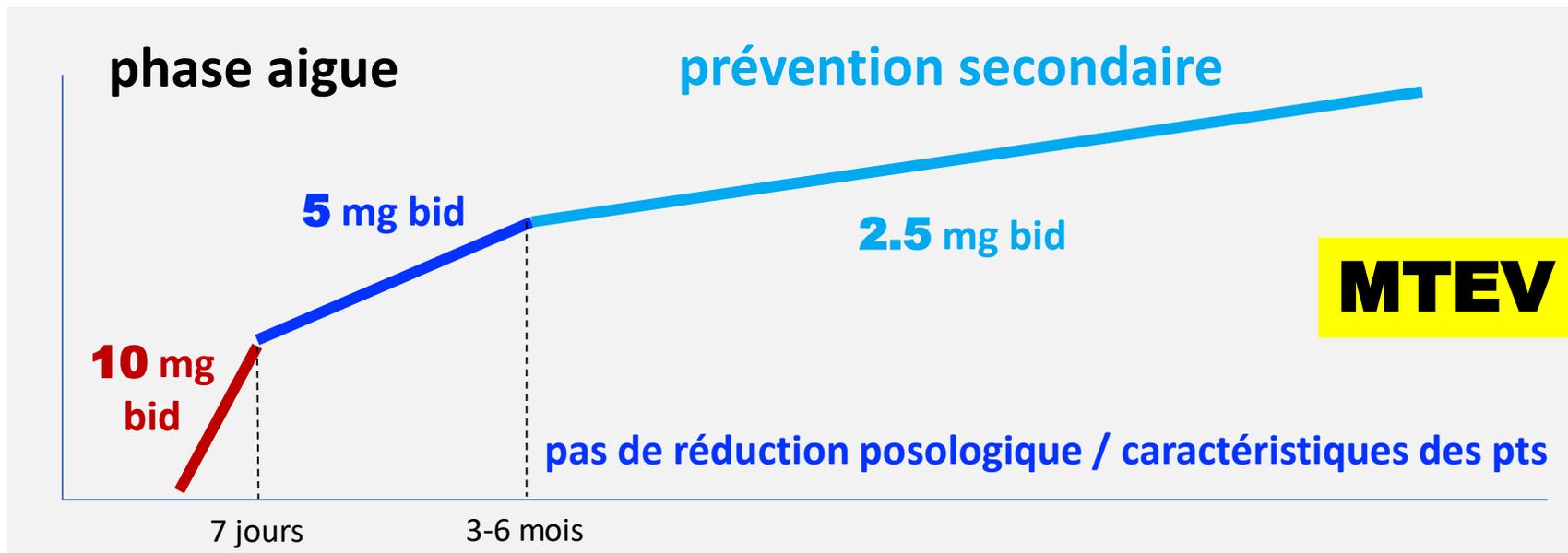
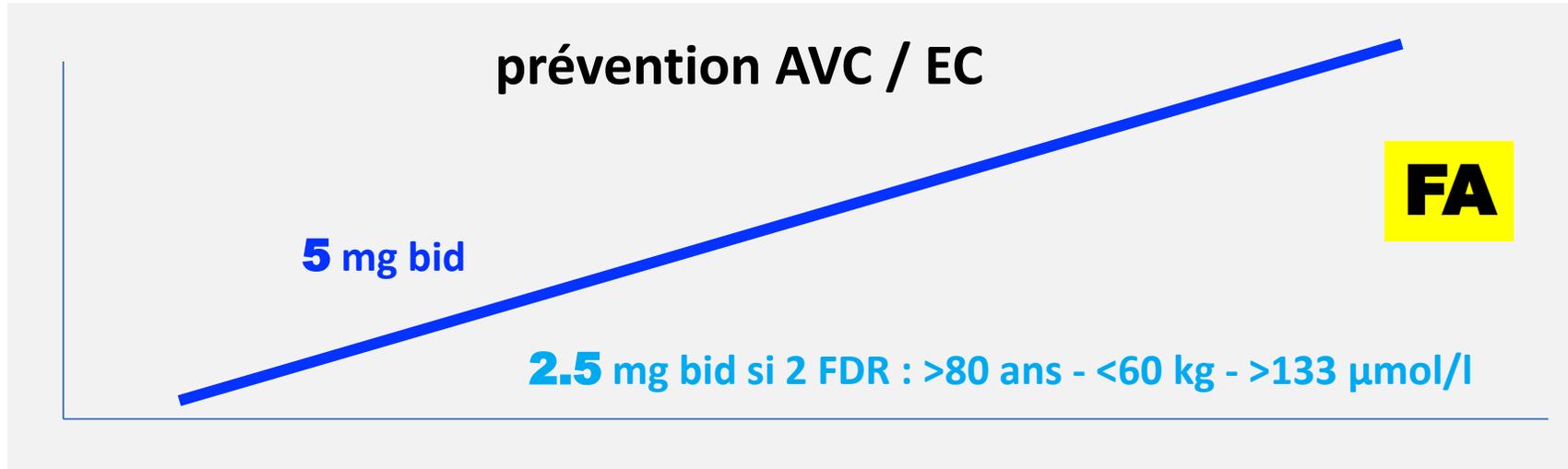
EP gravité intermédiaire faible

VD/VG < 0.9 mais NT pro-BNP à 700 ng/ml

votre stratégie antithrombotique ?

- **hospitalisation**
- **HBPM (Tinzaparine 175 U/kg x 1 / j ou Enoxaparine 100 U/kg x 1 / jour) pdt 7 jours**
- **après 7 jours : Apixaban 2.5 mg x 2 / j**

Anticoagulation orale : dose réduite pour FA ou MTEV



Anticoagulation et âge : 5 points de discussion

- Plus les patients sont fragiles, plus ils viennent aux Urgences !
- Plus les patients sont fragiles, moins ils résistent aux AVK si indication anticoagulation
- Le rein ne fait sûrement pas tout chez les patients fragiles : *full or reduced dose* ?
- Dose d'attaque d'AOD chez les patients fragile en cas de MTEV ? préférer une HBPM ?
- HBPM ou HNF si DFG 15-30 ml/mn : TCA ou anti-Xa thérapeutique en 24 h = utopie ?