

# Les AOD et le sujet âgé. AOD?AVK?

Maxime CHAHIM

Hôpital Corentin Celton.APHP

Issy les Moulineaux

[dr.chahim.maxime@wanadoo.fr](mailto:dr.chahim.maxime@wanadoo.fr)

## JIFA 2016

# Le sujet âgé ? une entité à définir

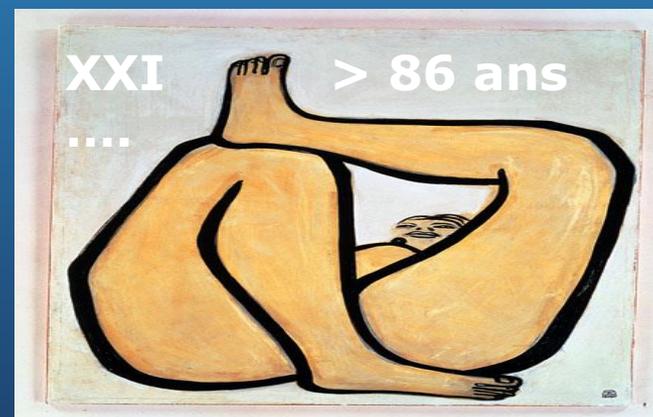
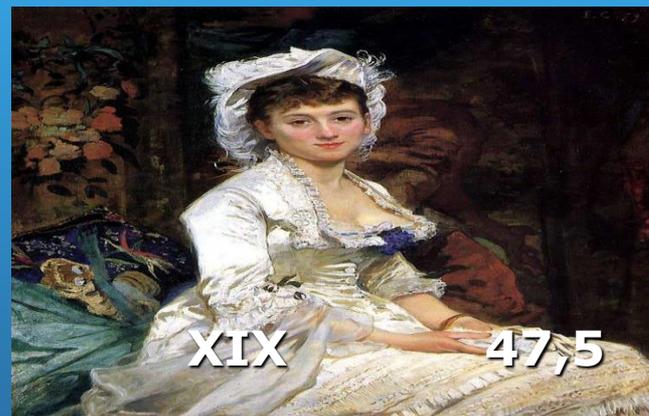


- la définition n'est pas simple
- Le champ de compétence commence vers **65-70 ans**.....(OMS : âge de la retraite...)
- Mais la moyenne d'âge en maison de retraite : **85 ans.**
- Actuellement : **> 75 ans+ un handicap.**

Espérance de vie .....

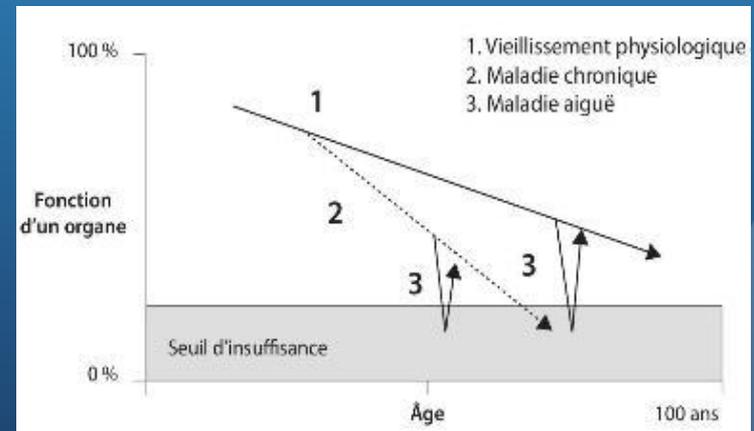
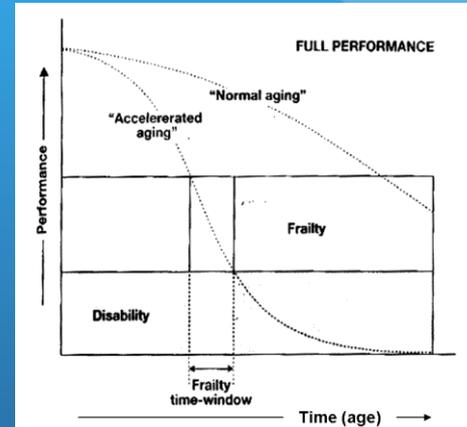
DE BIEN ETRE

.....Préserver l'autonomie du sujet âgé.



# Espérance de vie de bien être , fragilité

- Syndrome de fragilité
- Perte d'autonomie



# Le vieillissement n'est pas une maladie

- Evolution normale de chaque individu...

- Mais ....une série de modifications physiologiques rendant le sujet plus vulnérable....

- Poly-pathologies

- Poly-médications...



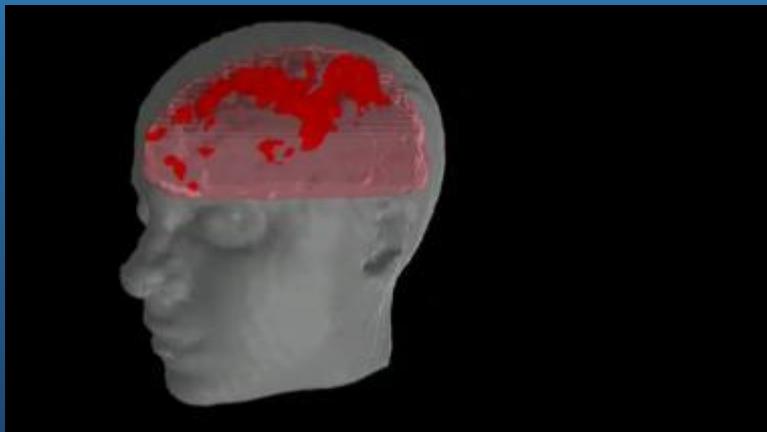
# AVK OU AOD ? Que CHOISIR ?



# AVK

- Première cause d'hospitalisation iatrogène aux USA : 33% .....

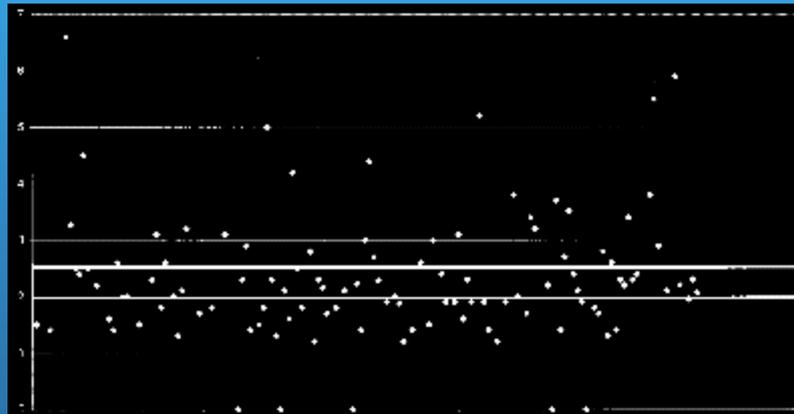
- FDA ;National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011



- 600.000 patients traités en France .
- 5 à 7% des hospitalisations en urgences pour accidents hémorragiques. 17 300 / an .
- 8% des hospitalisations en neurochirurgie pour hémorragie du SNC : 1500/an .
- 4000 à 5000 morts
- ( )ANSM .les anticoagulants en France en 2014.Etats des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014



# AVK ..... INR



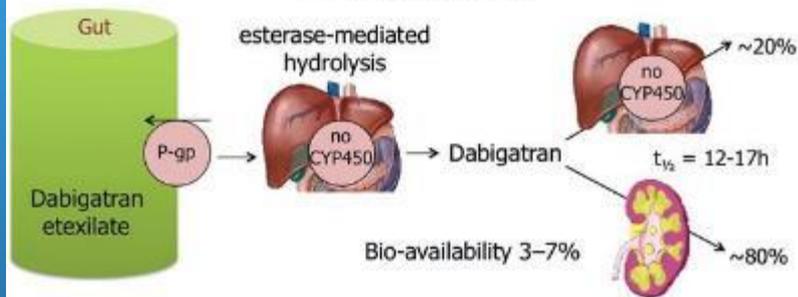
INR Efficace 2-3

- 50% des cas l'INR non efficace < 2
- 25% INR > 4 : risque hémorragique.
- 25% efficace .
- En plus : interactions médicamenteuses, alimentations.....

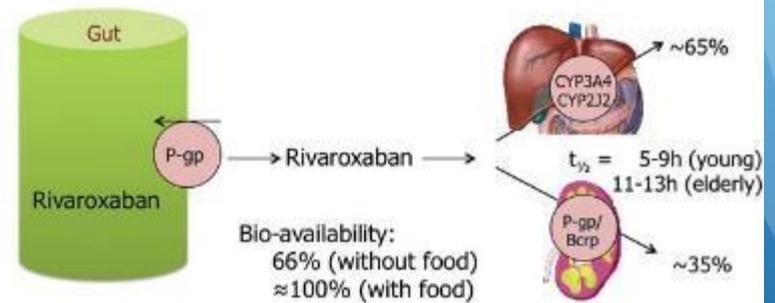
# AOD

- Contrairement aux AVK, ils ont un **délai d'action plus rapide** (anti Xa ou anti-thrombine).
- Peu d'interactions médicamenteuses. **Verapamil, antifongiques Imidazolés, Carodarone...**
- **Demi-vie courte , élimination rapide .**
- Pharmacocinétique plus simple et prévisible/ intervalle de confiance en générale au bout de 3-4 h .
- Niveaux de preuves élevés.
- Elimination rénale

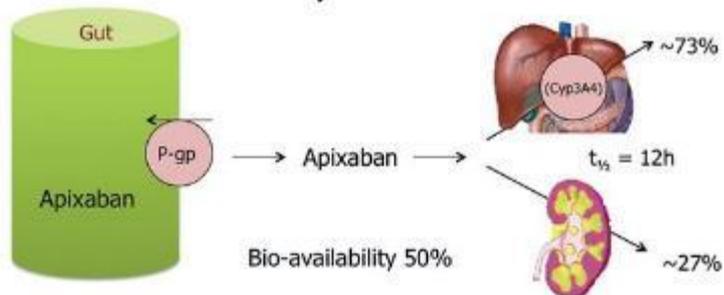
## Dabigatran



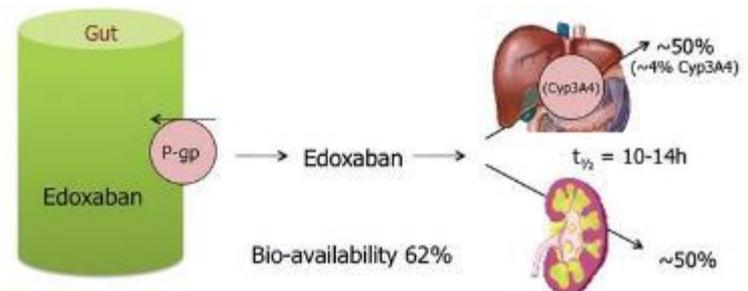
## Rivaroxaban



## Apixaban



## Edoxaban



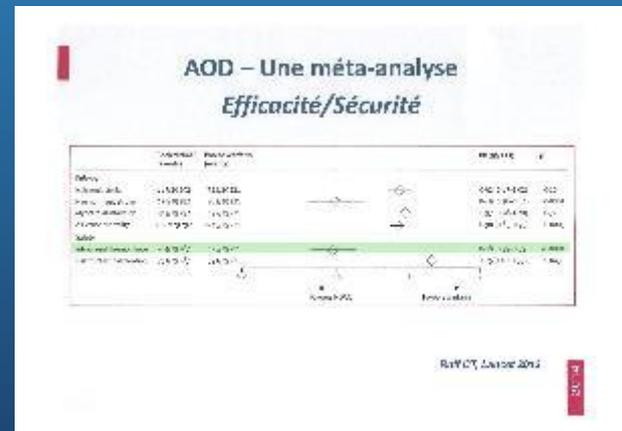
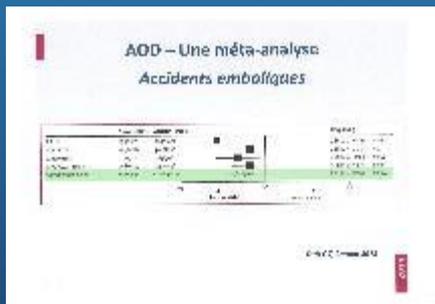
	<b>Dabigatran</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>
Biodisponibilité	3-7%	50%	62%	66% sans alimentation Presque 100% avec alimentation
Promédicament	Oui	Non	Non	Non
Clairance non rénale/rénale de la dose absorbée (si fonction rénale normale)	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Métabolisme hépatique : CYP3A4 impliqué	Non	Oui (élimination, implication mineure de CYP3A4)	Minimale (< 4% élimination)	Oui (élimination)
Absorption avec de la nourriture	Sans effet	Sans effet	6-22% plus efficace	+39% mieux absorbés
Prise avec de la nourriture recommandée	Oui *	Non	Pas encore officiellement	Obligatoire
Absorption avec H2B/PPI	-12 à -30%	Sans effet	Sans effet	Sans effet
Origine asiatique	+25%	Sans effet	Sans effet	Sans effet
Tolérance gastro-intestinale	Dyspepsie 5-10%	Sans effet	Sans effet	Sans effet
Demi-vie	12-17h	12h	9-11h	5-9 h chez les sujets jeunes 11-13 h chez les sujets âgés

- Larges études randomisées notamment chez le sujet âgé/70000 :29000 personnes de plus de 75 ans dont 10000 de plus de 80 ans .

### AOD - Une méta-analyse

Variable	Intervention	Contrôle								
Nombre de patients	42411	42411	29000	29000	29000	29000	29000	29000	29000	29000
Âge moyen	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
Proportion > 75 ans	38%	38%	38%	38%	38%	38%	38%	38%	38%	38%
Proportion > 80 ans	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Proportion > 85 ans	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Proportion > 90 ans	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Proportion > 95 ans	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Proportion > 100 ans	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

42 411 patients sous AOD – 38% > 75 ans



# Efficacités

## / complications AOD/AVK

- Meilleures efficacités /absence d'infériorité /Warfarine.
- Augmentation de **25%** d'hémorragies digestives .
- Hémorragies majeures :Peu de différences même si AVK>AOD (sujet jeune ou âgé)
- Mais moins d'hémorragies cérébrales : **52% en moins** .
- Mortalité : Différence significative de **10 %**





Etude	MTEV	Traitement	Durée	Saignements	Récidive MTEV
<b>EINSTEIN-DVT 2010</b>	TVP symptomatique sans EP symptomatique	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 2 x 40 mg SC/j min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs: pas de différence Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>EINSTEIN-PE 2012</b>	EP symptomatique avec ou sans TVP	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Taux de saignements similaire Moins de saignements majeurs Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>AMPLIFY</b>	TVP/EP	Apixaban 10 mg 2 x/j pendant 7 jours, puis 5 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC mortalité similaire et relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous apixaban Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>RE-COVER I-II</b>	TVP	HBPM ou HNF 5 à 10 jours et relais dabigatran 2 x 150 mg/j vs relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous dabigatran Taux de saignements majeurs similaire	Non-infériorité
<b>HOKUSAI-VTE</b>	TVP/EP	HBPM 1 mg/kg/12 h ou 1,5 mg/kg/24 h ou HNF bolus + perfusion 5 à 12 jours, relais édoxaban 60 mg/j (dose réduite si risque hémorragique accru) vs relais warfarine	Max 12 mois	Moins de saignements majeurs ou mineurs cliniquement significatifs	Non-infériorité

# Etudes observationnelles

- FDA USA Dabigatran (Pradaxa\*)
- Patients de > 65 ans sous AOD/AVK
- 135000 personnes
- Réduction de 20% de l'AVC ischémique (19% études randomisées)
- Hémorragies intracérébrales réduction de 66% (50% ER)
- Mortalité réduction de 14% (10% ER)
- Hémorragies digestives augmentation de 28 % (25 %)



# Etudes observationnelles

- Observation Danoise AOD /AVK
- 85000 personnes dont 5000 >80 ans
- Hémorragies intracérébrales réduction de 75% (50% ER)
- Réduction de 50 % d'hospitalisation
- Réduction de la mortalité de 20%



# Dans la vraie vie

- France l'agence du médicament ANSM .2014
- Tous les patients de > 65 ans sous AOD/AVK
- 70000 personnes dont 7000 >80 ans
- Réduction significative des hémorragies majeures et décès sous AOD.



The image shows a screenshot of a document, likely a clinical trial report or a regulatory submission, with a table of data. A blue arrow points to a specific row in the table. The table has several columns, including 'Nbre de patients', and 'Nbre de patients'. The data in the table is as follows:

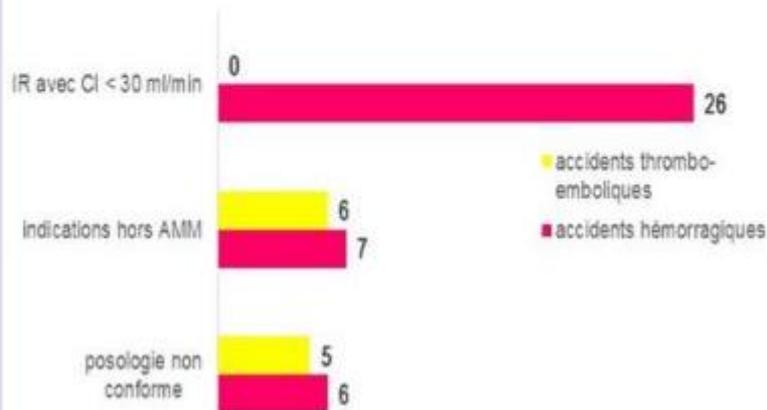
	Nbre de patients					
1	12000	12000	12000	12000	12000	12000
2	12000	12000	12000	12000	12000	12000
3	12000	12000	12000	12000	12000	12000

# Incidents déclarés en France

## Dabigatran

- 39 cas de mésusages sur 265 accidents hémorragiques, soit 14,7%
- 11 cas de mésusages sur 70 accidents thromboemboliques, soit 15,7%

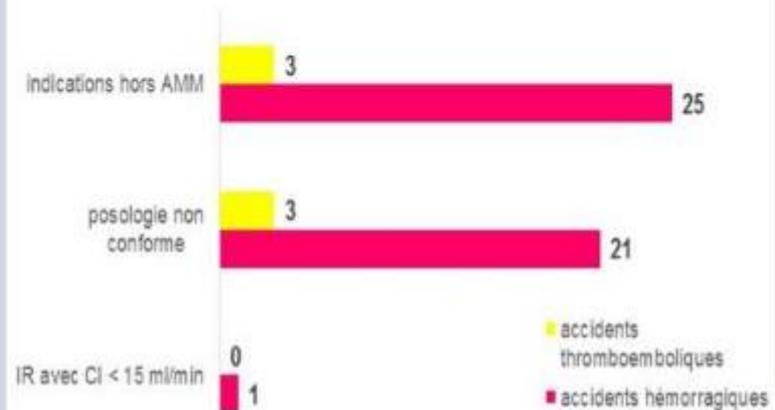
Mésusage du dabigatran



## Rivaroxaban

- 47 cas de mésusages sur 397 accidents hémorragiques, soit 11,8%
- 6 cas de mésusages sur 78 accidents thromboemboliques, soit 7,7%

Mésusage du rivaroxaban

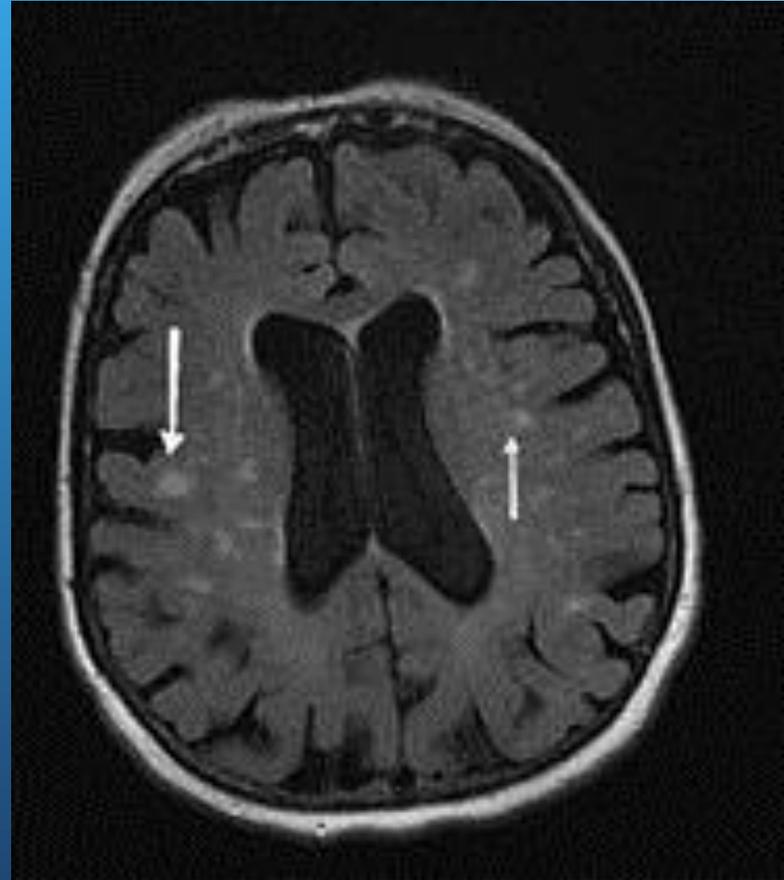


# Identifier les risques .....

- **Réflexion balance bénéfique/risque (effectuée avant la décision d'instauration de traitement)**
  - Mauvaise évaluation de la fonction rénale du patient
  - Absence de prise en compte du risque lié à l'âge et au poids du patient
  - Non respect des contre-indications formelles des médicaments----  
prothèses valvulaires AMM ...
- **Prescription médicale**
  - Choix inadapté de l'anticoagulant oral par rapport aux co-médications du patient
  - Posologie et/ou schéma thérapeutique inadapté
- **Suivi**
  - Absence de réévaluation régulière de la balance bénéfique/risque
  - Non prise en compte des événements intercurrents aigus
  - Absence de suivi biologique régulier (INR et/ou fonction rénale)

# Troubles cognitifs

- Entre 80 et 90 ans la prévalence des syndromes démentiels est de l'ordre de 30 %.
- des microsaignements à l'IRM cérébrale (microbleeds en séquence T2\*) : il y a une majoration du risque hémorragique sous AOD,
- Même si les AOD ont montré une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne comparativement à la warfarine.



# AOD et troubles de déglutitions

- 8 à 15 % des sujets âgés vivant à domicile
- 30 à 50 % en institution
- En gériatrie, les difficultés du patient à avaler son traitement sont liées, le plus souvent, à **des troubles de déglutition (67,1%)** ou **du comportement (27,5%)**
- **Contrairement aux gélules de Dabigatran (Pradaxa®), les comprimés de Rivaroxaban, Xarelto® et d'apixaban, Eliquis® peuvent être écrasés .**



Les comprimés de rivaroxaban écrasés peuvent être mélangés dans de l'eau ou de la compote de pomme.

- Les gélules de Dabigatran (Pradaxa®) ne doivent jamais être ouvertes ni mâchées
- → risque de surdosage = majoration du risque hémorragique



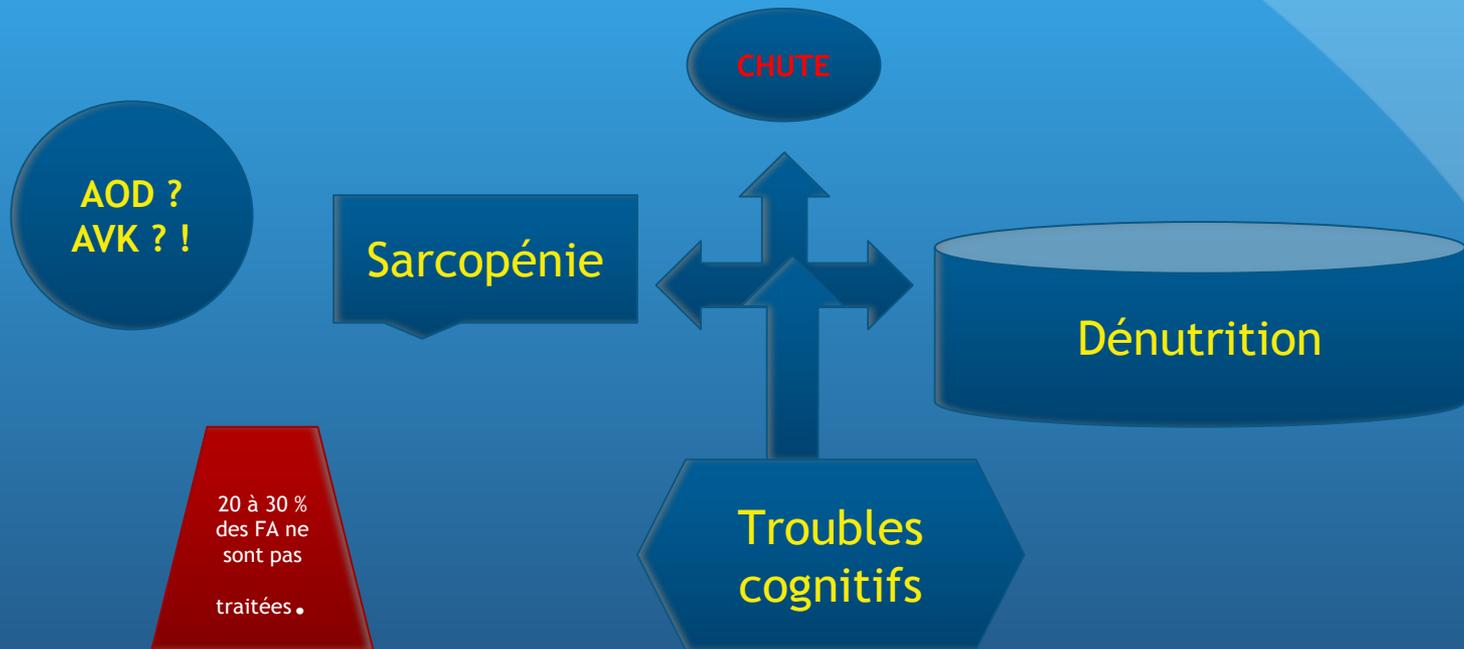
- Des risques de confusion de nom :
- ex : Lysanxia® / Lixiana® ;  
Endoxan® / Edoxaban®

Enfin, le pharmacien est un fin archéologue qui doit probablement avoir une pierre de Rosette cachée sous son comptoir.



Troubles de la marche et chutes du sujet âgé.

# Chutes à répétitions



Impact psychologique négatif « fort » chez le prescripteur

**Issu fatal à 30%**

# AVK

---

- Insuffisance rénale chronique  
DFG < 30 ml:min
- Mauvaise observance  
thérapeutique.
- Certains traitements.... -CI  
.AOD
- HIV

# AOD

---

- Les troubles de la mobilité,
- Dénutrition
- Polymédications

*Granziera S, Cohen AT, Nante G, et al (2015) Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. J Am Med Dir Assoc 16:358-64*

# MTEV-Quelles posologies chez le sujet physiologiquement âgé ? SFG

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban
MTEV	20 mg /j	5 mg x 2	150 mg x2	60 mg/j
	15 mg/j si risque hémorragique élevé	????????	???????	DFG < 30-15 mg/j 30 mg

# FA -Quelles posologies chez le sujet physiologiquement âgé ?SFG

- 

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban
FA	Cl 30_50 ml/min	Age>80 Poids<60 kg Cl créat >30	<b>Age&gt;80 ou 75 ans</b> avec risque hémorragique	Cl <30 ml/min
	15 mg/jr	2.5 X 2/jr	110X2/jr	30 mg/j

# AOD dès que possible / AVK

$$Cc \text{ (ml/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times k}{\text{Créatininémie (}\mu\text{mol/l)}}$$

Où  $k = 1,23$  chez l'homme et  $1,04$  chez la femme

- 80 ANS  
.....risques  
associees

30 ml/min par m2 de  
DFG (formule de  
Cockcroft)

- POIDS < 45 kg ....IMC<21
- Préalbumine

Petits calculs médicaux

Principal Fiche de Calcul Graphique Aide

Risque coronarien LDL Cholesterol IMC (BMI) **Clairance Créatinine**

Estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft

Age (années) 70

Poids (kg) 60

Créatinine 12

Clairance estimée 41

Sexe  
 Féminin  
 Masculin

Unité  
  $\mu\text{mol/l}$   mg/l

**Insuffisance rénale modérée**

sélectionne l'unité pour la Créatinine

# Choix d'AOD

- Absence d'études comparatives entre les AOD.
- Mais Edoxaban : HBPM/AOD ..... . -Le temps de faire un bilan initial..... . Evaluation du sujet âgé.
- Toutefois, les données disponibles tant sur le plan pharmacologique que celles issues des essais contrôlés et des études complémentaires semblent montrer que le **dabigatran offre un profil bénéfice/risque moins favorable que les autres AOD disponibles.**
- **Facilité avec Edoxaban : dose unique 30 et 60.**

# Conclusion : Ne pas nuire

- Traiter efficacement
- Informer.. soignants soigné
- Surveillance : fonction rénale. Poids. Apports nutritionnels ....

