CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 24, septembre 2003
Bip : 68 565 60

Utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Enquête et recommandations pour le patient très âgé hospitalisé

I. INTRODUCTION :

Ce numéro résume le document « Utilisation des héparines de bas poids moléculaire au Département de gériatrie » élaboré par le groupe de travail « HBPM » de l'Hoger et du Cesco en 2003. Celui-ci vise à préciser la place des HBPM à titre préventif et curatif chez le malade très âgé hospitalisé et à mettre en évidence les situations où l'utilisation d'une anticoagulation chez le sujet âgé est mal établie et nécessite du prescripteur un jugement individualisé.

Un profil de prescription réalisé sur tous les patients hospitalisés le 12 décembre 2002 à l'Hôpital de gériatrie et au Cesco révèle qu'un quart (95/400) des patients étaient traités par de la Fraxiparine® (nadroparine). L'indication la plus fréquemment évoquée par le personnel infirmier et les médecins d'unité était une « mobilité réduite » (env. 50% des patients traités, c'est-à-dire 46 sur 95). La mobilité réduite s'expliquait par des diagnostics tels que fracture, insuffisance cardiaque, cancer, fin de vie et séquelles d'accident vasculaire cérébral. Certains patients souffraient d'une impotence fonctionnelle d'origine moins précise (« liée à l'âge ») . Ces chiffres suggèrent un emploi excessif et insuffisamment ciblé des héparines de bas poids moléculaire.

II. RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL :

Le groupe de travail a fait une revue de la littérature en s'efforçant d'identifier les essais cliniques randomisés contrôlés et les méta-analyses de bonne facture, ainsi que l'âge des patients inclus dans ces études.

Définition de l'efficacité thérapeutique : pour une population définie, c'est la probabilité de bénéfice due à l'administration d'un médicament donné pour une indication donnée, dans les conditions idéales d'utilisation.
Le niveau de preuve de l'efficacité repose sur la qualité méthodologique des essais cliniques corroborant la valeur du traitement, donc sur le **type d'étude**.

Niveau I : étude contrôlée et randomisée ou revue systématique d'essais randomisés et contrôlés.
Niveau II : (par ordre décroissant de force de preuve) essais contrôlé mais non randomisé, étude de cohorte prospective ou étude cas-témoins bien conçue.
Niveau III : casuistique non contrôlée, descriptions de cas isolés, opinion d'experts, avis empirique fondé sur l'expérience clinique

Définition de la force de la recommandation clinique :

A. Présence de preuves solides à l'appui de cette recommandation (qui peut aussi bien être pour que contre la prescription d'HBPM ; en général niveau de preuve I)
B. Présence de preuves acceptables (en général niveau de preuve II)
C. Les données disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation des HBPM dans cette affection mais la recommandation peut reposer sur d'autres fondements (en général niveau de preuve III).

En règle générale, les recommandations les plus fermes (A) sont réservées aux traitements dont la valeur est corroborée ou démentie par des résultats de Niveau I. Les résultats de niveau II sont de bonne qualité et donnent en général lieu à des recommandations B.

Existe-t-il des données gériatriques ? si les essais cliniques sur l'utilisation des HBPM spécifiquement chez la personne âgée manquaient, la question suivante a été posée : *y a-t-il lieu de penser que la personne âgée hospitalisée est si différente des sujets adultes inclus dans l'étude à disposition, qu'il faudrait à priori s'interdire d'appliquer ces résultats au traitement d'un patient gériatrique ?*
1= il existe au moins un essai randomisé contrôlé (ERC) dont le collectif n'est composé que de patients dont la moyenne d'âge est de 60 ans et plus ; 2=il existe au moins un ERC dont la moitié environ du collectif total est âgé (en moyenne) de plus de 60 ans ; 3= les ERC disponibles ne comprennent que des patients dont l'âge moyen est inférieur à 60 ans.

Tableau 1 : Efficacité des HBPM lors de traitements à visée curative

Indication :	Données gériatriques ?*	Efficacité	Qualité des preuves	Force de la recommandation
Thrombose veineuse profonde	2 [MK Gould, 1999] ; [van den Belt AGM, 1999]	HBPM aussi efficace que l'héparine non fractionée (HNF)pour diminuer la mortalité et prévenir les récidives de TVP et aussi sûre en ce qui concerne les saignements majeurs	I	A
Embolie pulmonaire	1 [Simonneau G 1997] ; [Hull RD 2000] ; [Columbus 1997]	HBPM aussi efficace et sûre que HNF pour le traitement des embolies pulmonaires dont la gravité ne nécessite pas une thrombolyse immédiate	I	A
Syndrome coronarien aigu (en association avec l'acide acétylsalicylique)	2 [Cohen M, 1997] ; [Klein W, 1997] ; [FRAX.I.S. 1999]	Dans le syndrome coronarien aigu, les HBPM et l'HNF comportent un risque similaire de mortalité, d'angor récidivant et de saignements majeurs ou mineurs, mais les HBPM diminuent le risque d'infarctus, de thrombopénie et la nécessité d'une revascularisation, et de provoquer une thrombocytopénie. NNT : traiter 125 patients avec angor instable ou infarctus sans élévation du ST avec HBPM permet d'éviter un infarctus supplémentaire; traiter 50 patients avec HBPM permet d'éviter 1 chirurgie de revascularisation [Magee KD, 2002]	I	A
AVC ischémique aigu *(! PAS d' indication à l'héparine dans ce cas !)*	2 [Berge E, 2002]]	Après un AVC ischémique aigu, le bénéfice de la réduction du risque de TVP obtenue par la prescription d'héparine (fractionnée ou non) pendant la période d'immobilisation est annulée par l'augmentation du risque de saignement intracérébral en comparaison des patients traités par un antiagrégant plaquettaire seul.	I	A
Claudication intermittente *(! PAS d'indication à l'anticoagulation dans cette affection !)*	1 [Antonicelli R, 1999] ; [Cosmi B, 2003]	Dans la claudication intermittente, l'HNF, les HBPM et les anticoagulants oraux n'apportent aucun bénéfice. Un risque augmenté de saignement grave a été observé, en particulier avec les anticoagulants oraux	I	A

***Données gériatriques** : 1= il existe au moins un essai randomisé contrôlé (ERC) dont le collectif n'est composé que de patients dont la moyenne d'âge est de 60 ans et plus ; 2=il existe au moins un ERC dont la moitié au moins du collectif total est âgé (en moyenne) de plus de 60 ans ; 3= les ERC disponibles ne comprennent que des patients dont l'âge moyen est inférieur à 60 ans.

Tableau 2. Efficacité du traitement par HBPM à visée prophylactique

Indication :	Données gériatriques ?*	Efficacité	Qualité des preuves	Force de la recommandation
chirurgie générale	2 [Koch 2001 et 1997 ; Hartl 1990 ; Adolf 1989; Bergqvist 1988; Onarheim 1986]	Efficacité confirmée. Rappel : incidence d'EP mortelle sans prophylaxie estimée à 1% en chirurgie générale. Selon [Koch, 2001] résultats d'une méta-analyse sur 25 études en chirurgie générale les HBPM préviennent aussi efficacement que l'héparine non fractionnée les TVP et les embolies pulmonaires De plus il n'y a pas de différence en ce qui concerne la mortalité, le taux d'hématomes sur plaie ou le besoin en transfusion [Koch 2001] entre HBPM et héparine non fractionnée. La sécurité des HBPM dépend du dosage : la prophylaxie recommandée est de 3400 UI anti-Xa ou moins. Une méta-régression selon l'âge des patients (> 60 ans , < 60 ans) ne change pas les résultats.	I	A
chirurgie orthopédique : prévention TVP	1 [Handoll, 2002]; 2 [Koch 2001 ; GHAT 1992 ; Freick 1991 ; Eriksson 1991; Haas 1987]	Efficacité confirmée. HBPM vs placebo Risque relatif 0,42 99%CI [0.26, 0,66], en faveur des HBPM. Selon les résultats d'une méta-analyse sur 5 études de chirurgie orthopédique comparant l'HBPM à l'héparine non fractionnée, le rapport de cote de TVP OR (95% CI) était de 0.86 (0.62-1.19), indiquant une efficacité comparable entre HBPM et héparine non fractionnée. Une méta-régression selon l'âge des patients (> 60 ans , < 60 ans) ne change pas les résultats.	I	A
plâtre jambier ou cruro-jambier	3 [Lassen 2002 ; Kujath 1992]	Efficacité confirmée.	I	A

Indication :	**Données gériatriques ?***	**Efficacité**	**Qualité des preuves**	**Force de la recommandation**
Immobilisation complète *(! PAS d'indication !)*	4	Définition de l'immobilisation complète variable. Manque d'études contrôlées.	III	C
Mobilité chroniquement réduite du grand âge	3 [Bergmann 1996]	Efficacité incertaine. L'anticoagulation prophylactique n'est pas recommandée de routine.	III	C
Fin de vie	3 [Johnson 1997 ; Johnson et Sherry 1997]	Les avis reposent sur des audits de la pratique dans des milieux où sont pratiqués les soins palliatifs. Pas d'essais contrôlés.	III	C
Soins palliatifs, soins de confort	3 Johnson 1997 ; Johnson et Sherry 1997 ; Tucakovic 2001]	Les avis reposent sur des audits de la pratique dans des milieux où sont pratiqués les soins palliatifs. Pas d'essais contrôlés.	III	C
Patients grabataires avant l'hospitalisation hospitalisés pour une affection intercurrente	3 [Bergmann 1998]	Manque total de données contrôlées.	III	C
Fibrillation auriculaire	1 [Segal JB, 2000]; [Gullov AL, 1998]	Traiter de préférence avec un anticoagulant oral, éventuellement avec de l'aspirine. Peu de données sur les HBPM dans cette indication [Harenberg J, 1993]	I	A

***Données gériatriques** : 1= il existe au moins un essai randomisé contrôlé (ERC) dont le collectif n'est composé que de patients dont la moyenne d'âge est de 60 ans et plus ; 2=il existe au moins un ERC dont la moitié environ du collectif total est âgé (en moyenne) de plus de 60 ans ; 3= les ERC disponibles ne comprennent que des patients dont l'âge moyen est inférieur à 60 ans. 4= pas de données.

III. QUE RETENIR ? : Indications aux HBPM (nadroparine : Fraxiparine®, Fraxiforte®):

Indications thérapeutiques reconnues :

- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire
- Syndrome coronarien aigu (en association avec l'acide acétylsalicylique)

Indications prophylactiques reconnues :

- Période de 10 à 14 jours après une chirurgie générale
- Période de 4 à 6 semaines après une chirurgie orthopédique
- Pendant toute la durée de port d'un plâtre jambier ou cruro-jambier

Situations fréquemment rencontrées en gériatrie et où les données d'efficacité manquent pour la prophylaxie thrombo-embolique:

- Mobilité chroniquement réduite du grand âge (encourager la mobilisation !)
- Fin de vie
- Soins palliatifs, soins de confort
- Patients grabataires avant l'hospitalisation hospitalisés pour une affection intercurrente

Dans ces cas, le médecin doit émettre un jugement individualisé qui mette en relation le bénéfice escompté, le risque d'effets indésirables, l'inconfort des injections et les coûts, et qui tienne compte des alternatives thérapeutiques éventuelles.

Absence d'indication :

- Fibrillation auriculaire
- Claudication intermittente
- Accident vasculaire cérébral

IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Document « Utilisation des héparines de bas poids moléculaire au Département de gériatrie » élaboré par le groupe de travail « HBPM » du département de gériatrie (édition 2003, remise à jour prévue 2006) et ses annexes (sont disponibles auprès du secrétariat, tél.022 305 6350)

Références citées dans le Tableau 1 :

MK Gould, AD Dembitzer, RL Doyle et coll, Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis, Ann Intern Med 1999;130:800-809.

AGM van den Belt, MH Prins, AWA Lensing et coll, Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue I, 2003. Oxford: Update Software. Last update 1 July 1999.

Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et coll, A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. New Engl J Med 1997; 337:663-9.

Hull RD, Raskob GE, Brant RF et coll, Low molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000; 160:229-236.

The Columbus Investigastors, Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. New Engl J Med 1997; 337: 657-62.

Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et coll, A comparison of LMWH with UFH for unstable coronary artery disease. New Engl J Med 1997; 337:447-52.

Klein W, Buchwald A, Hillis SE et coll, Comparison of LMWH with UFH acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease : Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). Circulation 1997; 96:61-68.

The FRAXI.I.S Study Group, Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of LMWH with a six-day treatment of UFH in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20: 1553-1562.

Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH, LMWH vs UFH for acute coronary syndromes (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue I, 2003. Oxford: Update Software. Last update 15 April 2002.

Antonicelli R, Sardina M, Scotti A, Bonizzoni E et coll, Randomized trial of the effects of low dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Am J Med 1999; 107:234-239.

Cosmi B, Conti E, Coccheri S Anticoagulants (heparin, LMWH, and oral anticoagulants) for intermittent claudication (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue I, 2003. Oxford: Update Software. Last update 27 February 2001.

Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2002; (4):CD003242.

Références citées dans le Tableau 2 :

Handoll HHG et coll Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures in The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. Last update 23.06.2002.

Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M et coll, Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using LMWH. Seminars on Thrombosis and Hemostasis 1993; 19 (suppl 1): 116-21. (essai avec HBPM vs placebo!)

Koch A et coll, Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis : meta-analysis based on original patient data. Thrombosis Research 2001; 102 : 295-309.

Koch A et coll, Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of a previous meta-analyses. Br J Surg 1997;84:750-9.

Hartl P et coll, Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and Fragmin. Throm Res 1990; 57 : 577-84.

Adolf J et coll, Thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparin in abdominal surgery. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 48-53.

Bergqvist D et coll, Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. Br J Surg 1988; 75 : 888-91.

Onarheim H et coll, A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. Acta Chir Scand 1986: 152: 593-6.

GHAT 1992 Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomised trial. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT Group). Arch Orthop Trauma Surg 1992; 111 : 110-20.

Freick H et Haas S, Prevention of deep vein thrombosis by low-molecular-weight heparin and dihydroergotamine in patients undergoing total replacement. Thromb Res 1991; 63: 133-43.

Eriksson BI et coll, Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. J Bone Joint Surg Am 1991; 73: 484-93.

Haas S et coll, Prophylaxis of deep vein thrombosis in high risk patients undergoing total hip replacement with low molecular weight heparin plus dihydroergotamine. Arzneimittelforschung 1987; 37: 839-43.

Lassen MR et coll, Use of the low-molecular weight heparin Reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. New Engl J Med 2002; 347: 726-30.

Kujath P et coll, Thrombosis prevention in outpatients with lower limb injury. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117 : 6-10.

Johnson MJ Problems of anticoagulation within the palliative care setting : an audit of hospice patients taking warfarin. Palliat Med 1997; 11:306-12.

Johnson MJ et Sherry K, How do palliative physicians manage venous thrombosis? Palliat Med 1997; 11 : 462-8.

Tucakovic M et coll, Pulmonary medicine and palliative care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15 : 291-304.

Bergmann JF et coll, A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin … Thromb Haemost 1996; 76:529-34.

Bergmann JF et coll, Synthèse : certitudes et incertitudes dans la prévention de la thrombose veineuse chez le patient de médecine. Thérapie 1998 ; 53 : 571-4.

Segal JB, Mc Namara RL, Miller MR et coll, Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue I, 2003. Oxford: Update Software. Last update 29 nov 2000.

Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P et coll Fixed minidose warfarin and aspirin alone or in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Arch Intern Med 1998; 158:1513-1521.

Nous remercions le groupe de travail HBPM (Dr J-J Perrenoud, responsable, Dr P Delaite, Dr Y. Espolio-Desbaillet, MmeY. Registe-Rameau, Dr U. Vischer, Dr N Vogt, PharmDr A-F Wasilewski-Rasca) pour leur contribution à ce numéro.