



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

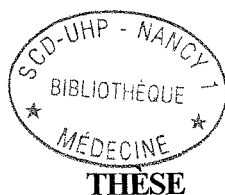
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
Année 2006

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

14 JUIN 2006



Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par
Benoît DUFOUR

Le 08 Juin 2006

**Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (> 65 ans) traités
par énoxaparine en prévention médicale d'une thrombose veineuse profonde.**

Examineurs de la thèse

Monsieur Thomas Lecompte	Professeur	Président
Monsieur Denis Wahl	Professeur	Juge
Monsieur Luc Frimat	Professeur	Juge
Madame Marie Toussaint-Hacquard	Docteur	Juge
Madame Christine Perret-Guillaume	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseeurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président,
Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE,
Professeur d'Hématologie,

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici, le témoignage de notre sincère admiration et de notre
profond respect.

A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Denis WAHL,
Professeur de Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
participer au jury de notre thèse.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance.

A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,
Professeur de Néphrologie,

Nous vous sommes reconnaissant d'accepter de juger notre travail.
Soyez assuré de notre respect et de notre sincère gratitude.

A notre Juge,
Madame le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD,

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour avoir contribué à rendre ce travail possible et accepté de faire partie de notre jury.

A notre Juge et Directrice de thèse,
Madame le Docteur Christine PERRET-GUILLAUME,

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Votre aide et votre disponibilité, même depuis la Suisse, nous ont beaucoup apporté tout au long de ce travail.
Merci également pour le temps que vous nous avez consacré, la gentillesse et la grande pédagogie dont vous avez fait preuve, et ce, depuis les premières visites passées dans le service de Médecine B.
Que ce travail soit le témoin de notre sincère reconnaissance et de notre profonde estime.

Nous tenons également à remercier :

Madame Brigitte MARTIN ainsi que l'ensemble des infirmières de consultation du Centre de Gériatrie qui ont réalisé les prélèvements sanguins indispensables ainsi que le travail d'explication et de vérification au quotidien.

Les secrétaires du Centre de Gériatrie pour leur patience et leur aide dans la rédaction et la mise en page de ce document.

Les équipes médicales et paramédicales du Centre de Gériatrie, pour leur accueil et leur bonne humeur durant la mise en place du protocole et le recueil des premiers résultats.

Toutes les personnes qui nous ont aidé, d'une manière ou d'une autre, dans la réalisation de ce travail...

A Rozenn,
Mon épouse, la femme que j'aime,
Par ton amour, ta tendresse et ta présence à mes côtés, tu as rendu ce travail possible.
Tu as toujours su m'encourager...

A notre futur enfant,
Tant rêvé et qui nous a tant fait douté...

A mes parents, à ma Maman qui n'est plus là et qui m'a sans doute donné l'envie de devenir médecin...

A mes amis,

A ma belle-famille, à Nicolas qui m'a aidé dans l'analyse statistique des résultats.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

ABREVIATIONS.	17
I. INTRODUCTION.....	18
II. LA MTEV CHEZ LE SUJET AGE, SA PREVENTION MEDICAMENTEUSE ET LA PROBLEMATIQUE POSEE.	20
II. 1. MTEV ET SUJET AGE.	20
II. 1. .1) Epidémiologie.....	20
II. 1. .1. 1) En fonction de l'âge.	20
II. 1. .1. 2) En hospitalisation, en fonction de l'âge.....	22
II. 1. .2) Rappels : thrombose veineuse et sujet âgé (Voir figures 2 et 3).	23
II. 1. .2. 1) La stase veineuse.....	23
II. 1. .2. 2) Les facteurs de la coagulation et les marqueurs préthrombotiques.	24
II. 1. .2. 3) Altérations des protéines fibrinolytiques.	25
II. 1. 3) Facteurs de risque thromboembolique veineux chez le sujet âgé (tableaux 1 à 4).	27
II. 1. 3. 1) L'âge, un facteur de risque majeur.	27
II. 1. 3. 2) Facteurs de risque liés au patient.	27
II. 1. 3. 2. 1) Antécédent de thrombose veineuse.	27
II. 1. 3. 2. 2) Institutionnalisation, immobilisation, paralysie.....	27
II. 1. 3. 2. 3) Obésité, tabagisme, voyages, groupe sanguin, varices.....	27
II. 1. 3. 2. 4) Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS).....	28
II. 1. 3. 2. 5) Facteurs de thrombophilie : haut risque de MTEV.....	28
II. 1. 3. 3) Facteurs de risque liés à la pathologie.....	30
II. 1. 3. 3. 1) Chirurgie et traumatisme des membres inférieurs.....	30
II. 1. 3. 3. 2) Cancer, hémopathie et chimiothérapies.....	30
II. 1. 3. 3. 3) Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque.	30
II. 1. 3. 3. 4) Autres.	30
II. 2. CARACTERISTIQUES GENERALES DES HBPM, DE L'ÉNOXAPARINE EN PARTICULIER.	32
II. 2. 1) Origine de l'héparine et des HBPM.	32
II. 2. 2) Mécanisme d'action des HBPM (52-55)	32
II. 2. 3) Comparaison HBPM/HNF.....	34
II. 2. 4) Surveillance biologique d'un traitement par HBPM.	36
II. 2. 4. 1) Activité anti-Xa.....	36
II. 2. 4. 2) TC+A.....	37
II. 2. 4. 3) Plaquettes.....	37
II. 2. 4. 4) Neutralisation des HBPM.	37
II. 2. 4. 5) Pharmacocinétique/dynamique de l'énoxaparine (61).....	38
II. 3. PROBLEMATIQUE POSEE PAR L'UTILISATION DE L'ÉNOXAPARINE CHEZ LES SUJETS AGES EN PREVENTION MEDICALE DE TVP.	38
II. 3. 1) Sujet âgé et insuffisance rénale.....	39
II. 3. 2) HBPM en gériatrie. Etat de la littérature.....	42
II. 3. 2. 1) Etudes menées en indications « curatives ».	42
II. 3. 2. 2) Etudes menées en indications préventives des TVP/EP.....	43
II. 3. 2. 3) Conclusions.	44
III. POPULATION ETUDIEE, MATERIEL ET METHODES.	45
III. 1) POPULATION ETUDIEE.....	45
III. 1. 1) Patients, source de recrutement.....	45
III. 1. 2) Critères d'inclusion.....	45
III. 1. 3) Critères d'exclusion.....	45
III. 2) METHODES DE MESURE.....	46
III. 2. 1) Détermination de l'activité anti-Xa.....	46
III. 2. 2) Détermination de l'urémie, créatininémie, albuminémie.....	47
III. 3) DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	47
III. 3. 1) Type d'étude.....	47
III. 3. 2) Organisation de l'étude.....	47
III. 3. 2. 2) Les paramètres clinico-biologiques enregistrés.....	48
III. 3. 2. 3) Déroulement pratique de l'étude.....	49
III. 3. 2. 4) Critères de modification de la conduite thérapeutique.....	49
III. 3. 2. 5) Suivi des patients pendant et après l'étude.....	50
III. 4) CRITERE DE JUGEMENT DE L'ETUDE.....	50
III. 5) STATISTIQUES.....	50

III. 5. 1) Justification de l'effectif.....	50
III. 5. 2) Analyses statistiques.....	51
IV. RESULTATS.....	51
IV. 1) CARACTERISTIQUES BIOMETRIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS.....	51
IV. 1. 1) Le taux d'hémoglobine.....	54
IV. 1. 2) La concentration plaquettaire.....	54
IV. 1. 3) L'albuminémie.....	54
IV. 2) ACTIVITE ANTI-Xa PLASMATIQUE.....	54
IV. 2. 1) Groupes de patients classés selon les variations de l'activité anti-Xa.....	55
IV. 2. 2) Groupes de patients classés selon leur DFG.....	57
IV. 2. 3) Corrélations de Spearman entre DFG et activité anti-Xa.....	58
V. DISCUSSION.....	60
VI. CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE.....	65
ANNEXES.....	72
FORMULAIRE D'INFORMATION DES PATIENTS (FEUILLET 1).....	74
CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DES PATIENTS (FEUILLET 2).....	77
CAHIER D'OBSERVATION (FEUILLET 3).....	79
FORMULES DE COCKCROFT-GAULT, LEVEY, ET CHUMLEA (FEUILLET 4).....	89
ECHELLE D'ACTIVITES INSTRUMENTALES DE LA VIE COURANTE IADL-LAWTON (FEUILLET 5).....	90
ECHELLE D'ACTIVITES INSTRUMENTALES DE LA VIE COURANTE ADL DE KATZ (FEUILLET 6).....	91
ECHELLE D' EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL (MNA) (FEUILLET 7).....	92
EVALUATION DE LA MEMOIRE : MMS DE FOLSTEIN (FEUILLET 8).....	93

Abréviations.

- Maladie thrombo-embolique veineuse : MTEV.
- Intervalle de confiance : IC.
- Thrombose veineuse profonde : TVP.
- Embolie pulmonaire : EP.
- Odds ratio : OR.
- Héparine de bas poids moléculaire : HBPM.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : AFSSAPS.
- Débit de filtration glomérulaire : DFG.
- Veine fémorale commune : VFC.
- Complexes plasmine-antiplasmine : PAP.
- Plasminogen activator inhibitor: PAI-1.
- Thrombin activable fibrinolysis inhibitor : TAFI.
- Traitement hormonal substitutif: THS.
- Antithrombine : AT.
- Héparine non fractionnée: HNF.
- Héparine cofacteur II : HC II.
- Tissue factor pathway inhibitor : TFPI.
- Sous-cutané : SC.
- Intra-veineux : IV.
- Thrombopénie induite par l'héparine : TIH.
- Temps de céphaline avec activateur : TC+A.
- American college of chest physicians : ACCP.
- Unités internationales: UI.
- Insuffisance rénale chronique: IRC.
- Nombre de nouveaux cas annuel par million d'habitants : pmh.
- Modification of the diet in renal disease : MDRD.
- Insuffisance rénale: IR.
- Clairance de la créatinine: ClCr.
- Contrat de programme de recherche clinique: CPRC.
- Résumé des caractéristiques du produit: RCP.
- Service d'accueil des urgences : SAU.
- Antagonistes de la vitamine K : AVK.
- New york heart association : NYHA.
- Indice de masse corporelle : IMC.
- Distance talon genou : DTG.
- Mini nutritionnal assessment : MNA.
- Activity of daily living : ADL.
- Mini mental state examination : MMS
- Temps de quick : TQ.
- Alanine aminotransférase : ALAT.
- Aspartate aminotransférase : ASAT.
- Vitesse de sédimentation : VS.
- Protéine C réactive : PCR.
- Altération de l'état général : AEG.
- Accident vasculaire cérébral : AVC.
- Hypertension artérielle : HTA.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS.

I. Introduction.

Selon Oger (1), l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est en France de 1,83 pour 1000 par an (IC 95%, 1,69-1,98), respectivement de 1.24 (IC 95%, 1,12-1,36) et de 0,60 (IC 95%, 0,52-0,69) pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

Ce chiffre d'incidence augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge. Cogo et coll (2) ont d'ailleurs montré que l'âge et l'existence d'une MTEV sont liés de manière significative et indépendante (OR 1,6 ; IC 95% de 1,3 à 1,9).

Compte tenu du vieillissement de la population, la pathologie thromboembolique veineuse est un problème majeur de santé publique en terme de morbi-mortalité (3;4) et sa prévention chez le sujet âgé doit être une priorité. La loi n° 2004-806 du 09 Août 2004 relative à la santé publique va dans ce sens et appelle à une réduction de 15% du nombre de cas de TVP d'ici 2008 (5).

Toutefois, la plupart des protocoles de prévention de la MTEV ont été élaborés pour des patients à risque chirurgical et peu d'études dans le domaine médical ont jusqu'alors été menées. Il a fallu attendre les études MEDENOX (6) en 1999 puis PREVENT (7) en 2004 démontrant une baisse significative de l'incidence des épisodes thromboemboliques veineux chez des «sujets à risque modéré alités pour une affection médicale aiguë» pour autoriser l'utilisation de deux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) que sont respectivement l'énoxaparine et la dalteparine en traitement prophylactique médical de la MTEV.

L'utilisation des HBPM doit se faire avec précaution et selon les recommandations en vigueur. Ainsi, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devant la notification d'accidents hémorragiques graves rapportés par une enquête de pharmacovigilance, a ajouté en septembre 2000 une contre-indication pour l'utilisation des HBPM à doses curatives en cas d'insuffisance rénale sévère (8). Depuis, des précautions d'emploi sont également recommandées pour l'utilisation des HBPM à doses préventives en cas d'insuffisance rénale. Les accidents hémorragiques graves survenus sous HBPM observés dans cette enquête (hématomes et hémorragies le plus souvent sévères, dont quelques cas ayant évolué vers le décès) étaient principalement liés au non respect des schémas posologiques, à l'administration à des patients âgés (à partir de 75 ans), en cas d'insuffisance rénale.

Alors qu'en utilisation à doses curatives il a été démontré pour l'énoxaparine une corrélation entre la clairance de la créatinine et le niveau d'activité anti-Xa plasmatique (pouvant être considéré comme le meilleur reflet biologique actuel du risque hémorragique des HBPM) (9-12) et que cette constatation a été retrouvée en prophylaxie par Sanderink G.J dans son étude pharmacocinétique (13), aucune évaluation en situation clinique n'a démontré de relation entre la clairance de la créatinine et l'activité anti-Xa plasmatique dans une population gériatrique bénéficiant d'un traitement prophylactique de TVP/EP par HBPM.

La seule étude disponible (14) concerne un effectif réduit de patients âgés aux fonctions rénales encore relativement préservées ; elle est probablement limitée pour ces raisons en terme de puissance.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que, dans les études concernant les HBPM, peu de personnes âgées ont réellement été évaluées ; celles-ci étant souvent exclues en raison de leur âge (et des potentiels risques hémorragiques), des comorbidités associées ou de fonctions cognitives parfois défaillantes ne permettant pas une information et un recueil de consentement éclairé.

Dans notre travail ; à savoir une étude prospective d'évaluation épidémiologique, monocentrique, sans bénéfice individuel direct; il s'agit de rechercher les possibles facteurs influençant l'activité anti-Xa plasmatique mesurée chez les sujets âgés hospitalisés en service de court séjour gériatrique et recevant de l'énoxaparine (Lovenox™) 4000 unités en prévention d'une TVP/EP. Les facteurs étudiés sont l'âge, la masse corporelle des patients, l'état nutritionnel et le débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué selon deux méthodes : formule de Cockcroft et Gault (15;16) et formule de Levey (15;17;18). L'activité anti-Xa plasmatique est le critère de jugement de l'étude.

Les résultats qui sont présentés dans ce document correspondent aux résultats préliminaires portant sur les 15 premiers patients, le premier patient ayant été inclus le 09/01/06.

II. La MTEV chez le sujet âgé, sa prévention médicamenteuse et la problématique posée.

II. 1. MTEV et sujet âgé.

II. 1. .1) Epidémiologie.

L'incidence annuelle de la MTEV est supérieure à 1 pour 1000 en Europe et en Amérique du Nord. Plus de 200000 nouveaux cas surviennent chaque année aux Etats-Unis (19;20). Cette incidence, pour comparaison, est identique à celle des accidents vasculaires cérébraux.

L'ensemble des données épidémiologiques qui suivent est important à considérer dans une perspective de santé publique. En effet, en raison du vieillissement de la population, le nombre absolu des MTEV augmentera probablement au cours des prochaines années.

De plus, depuis 1980, la fréquence de la MTEV n'a pas diminué en dépit de l'extension des mesures de prophylaxie (19); cette pathologie reste plus que jamais une cause majeure de morbi-mortalité.

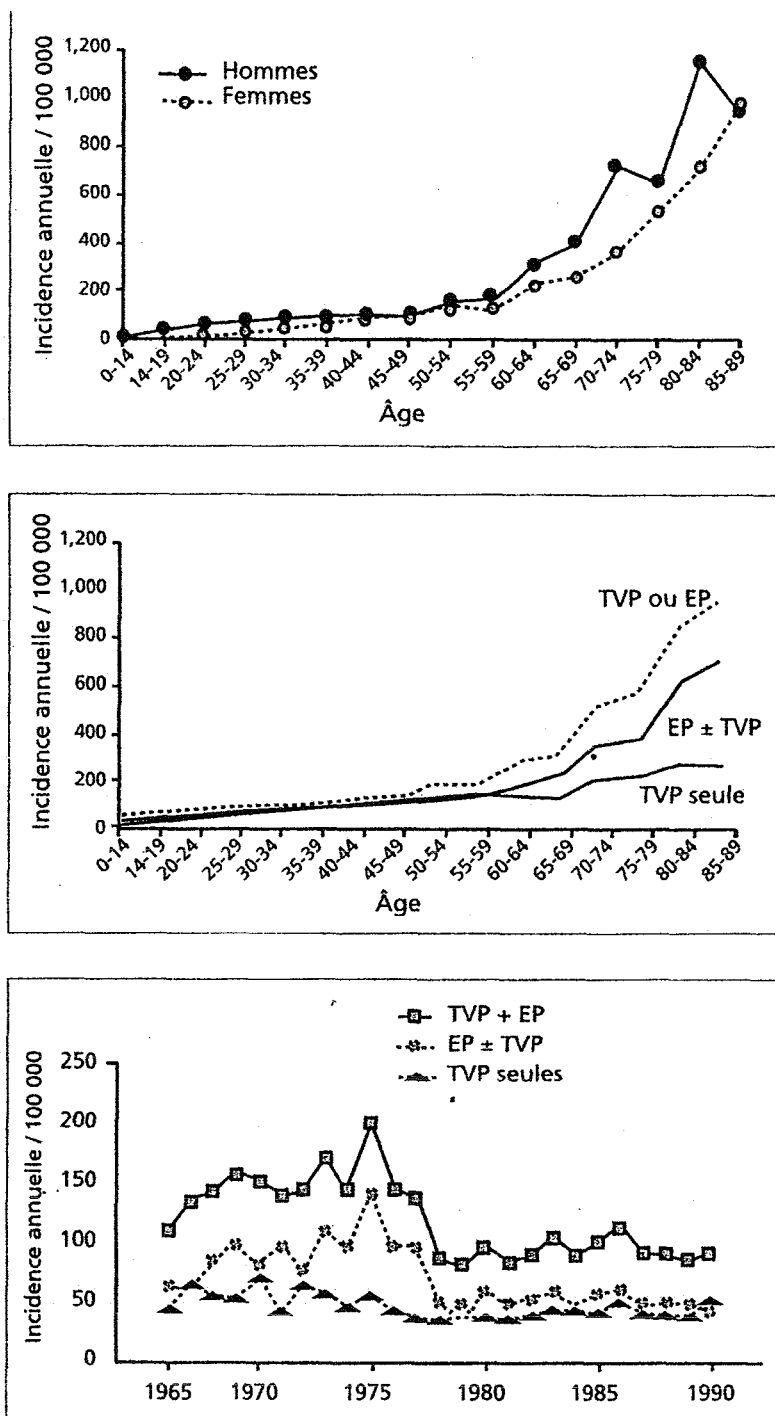
II. 1. .1. .1) En fonction de l'âge.

L'incidence des événements thromboemboliques veineux augmente avec le vieillissement qui est un facteur de risque thromboembolique veineux indépendant : l'étude cas-témoins de Cogo et coll (2) puis la publication de l'équipe de Heit (19) (figure 1) l'ont démontré.

Ce risque est d'autant plus important qu'il y a , avec l'âge, une incidence accrue de comorbidités associées (comme les interventions chirurgicales, l'immobilité, ou les cancers) favorisant le développement de thromboses veineuses.

L'incidence d'un premier épisode thromboembolique veineux passe ainsi d'un taux négligeable avant l'âge de 15 ans (<5 pour 1000 habitants par an) à environ 450 à 600 pour 1000 habitants par an après 80 ans (21).

L'âge, un facteur indépendant de risque de thrombose.
Données épidémiologiques. Figure 1.



Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux selon l'âge.

- Incidence annuelle d'événements thromboemboliques ajustée par âge et par sexe.
- Incidence annuelle d'événements thromboemboliques.
- Incidence annuelle d'événements thromboemboliques parmi les habitants de Olmstedt (USA), entre 1966 et 1990 par âge et par sexe.

Source : Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines : anticoagulation therapy to optimise stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:929-35.

Selon l'étude d'observation Brestoise menée par Oger (étude portant sur 342000 habitants de la région de Brest, ayant duré 1 an) (1), l'incidence globale de la MTEV a été estimée à 1,83 pour 1000 habitants par an (1,69-1,98), celle de l'EP à 0,60 pour 1000 habitants par an (0,52-0,69).

Les patients avec EP étaient significativement plus âgés que ceux avec TVP isolée (71 ± 15 ans vs 66 ± 17 , $p=0,001$).

L'incidence globale de la MTEV atteignait 12,5 pour 1000 habitants chez les sujets de plus de 75 ans contre 2,5 pour 1000 habitants chez les sujets de 40 à 59 ans. La proportion d'EP (incidence EP/incidence MTEV) augmentait avec l'âge, passant de 22% entre 20 et 39 ans à 40% après 75 ans.

Chez le sujet âgé surtout, les EP sont fréquentes et potentiellement létales. Les études épidémiologiques rapportent que l'incidence de l'EP dans la population générale est de 0,005 à 0,03% par an avant 40 ans, de 0,02% à 0,08% par an entre 50 et 60 ans et de 0,08% à 0,4% par an après 70 ans, sans différence entre les sexes (1;19;21). La mortalité par EP est de 0,2% par an après 70 ans, ce qui représente pour les sujets de plus de 50 ans environ 5% de la mortalité totale (19;21).

Selon les statistiques Françaises (22), les EP ont été à l'origine d'un peu plus de 4000 décès en 1998, cependant ce chiffre sous estime la mortalité par EP du fait des cas non diagnostiqués en raison même de sa difficulté diagnostique, surtout chez la personne âgée.

II. 1. .1 . 2) En hospitalisation, en fonction de l'âge.

La MTEV est une complication redoutée chez le patient hospitalisé, notamment dans les services de médecine. L'incidence de la TVP y est de 3 à 40% en fonction des pathologies, selon les données épidémiologiques recueillies par Oger chez des patients hospitalisés (23). Néanmoins, toute la question est de savoir si la TVP préexistait ou si elle est survenue durant l'hospitalisation.

Les TVP asymptomatiques sont fréquentes à l'admission dans un service de médecine interne, surtout chez les sujets âgés, alors que ce n'est pas le cas avant 55 ans. C'est ce qui apparaît dans l'étude d'Oger et coll (23) qui a inclus 234 patients chez qui un écho-Doppler veineux des membres inférieurs était réalisé dans les 48 heures suivant l'entrée. La prévalence de TVP asymptomatiques était respectivement de 5,5%(IC 0,95 ; 3,1-9,5%) avant 80 ans et de 17,8%(IC 0,95 ; 8,5-32,6%) après 80 ans. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude Medenox (6) qui a montré une prévalence importante de TVP asymptomatiques détectées par phlébographie chez les patients âgés, ce qui n'est pas le cas avant 60 ans.

II. 1. .2) Rappels : thrombose veineuse et sujet âgé (Voir figures 2 et 3).

Selon la description de Virchow, la formation d'un thrombus veineux résulte de l'altération du flux sanguin (stase), de la paroi vasculaire et du sang lui-même (hypercoagulabilité) (24). La contribution exacte de chaque composante à la formation du thrombus dépend également individuellement des facteurs de risque thromboemboliques veineux présents. La MTEV commence classiquement par les veines distales, peut s'étendre aux veines proximales voire aux artères pulmonaires.

Chez le sujet âgé, en dehors des facteurs de risque de MTEV d'origine génétique ou mixte (hyperhomocystéinémie, thrombophilie...), l'incidence des pathologies acquises majorant le risque thromboembolique veineux (néoplasies, immobilisation prolongée, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique...) est plus élevée.

L'augmentation d'événements thrombotiques avec l'âge, qu'ils soient de topographie artérielle ou veineuse, est multifactorielle (25;26). Elle fait intervenir des modifications survenant au niveau des vaisseaux mais aussi la modification de facteurs circulants de la coagulation, de la fibrinolyse et des fonctions plaquettaires.

II. 1. .2 .1) La stase veineuse.

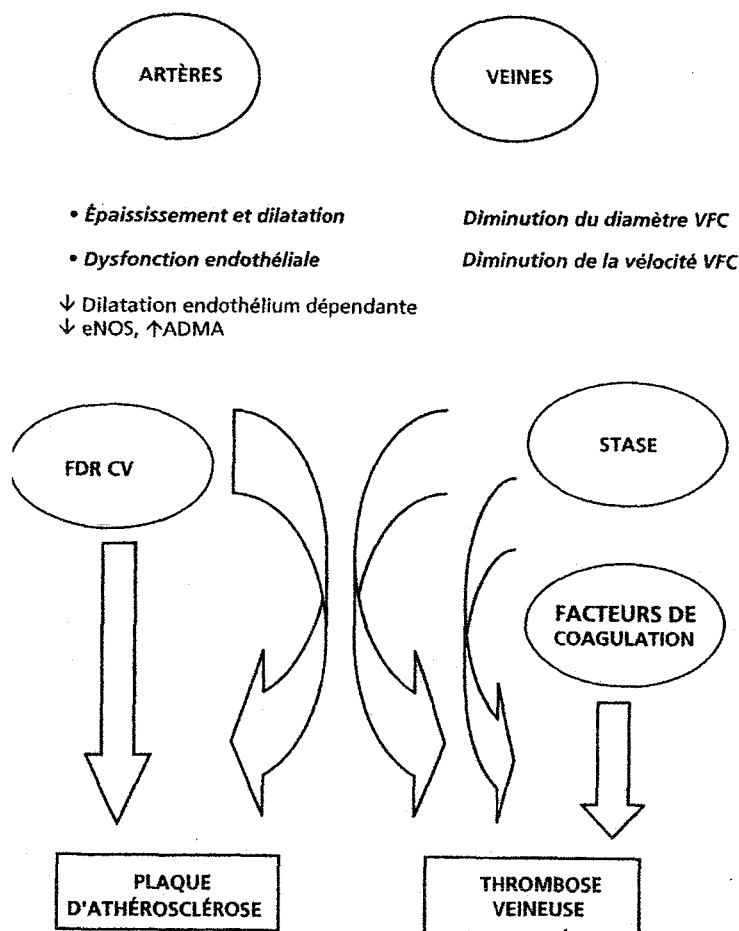
Avec l'avancée en âge, les veines subissent des changements, il se produit une diminution du diamètre de la veine fémorale commune (VFC) ainsi qu'une baisse significative de son débit au repos chez les sujets de plus de 60 ans.

Cette réduction du flux dans la VFC prédispose aux TVP (27).

La réduction de la mobilité et l'alitement favorisent la dilatation veineuse et la stase sanguine (24).

L'efficacité de la pompe veineuse des muscles du mollet diminue avec l'âge, elle est associée aux maladies dégénératives veineuses accrues ; il en résulte une réduction du retour veineux chez les sujets âgés.

Modifications vasculaires observées avec l'âge. Figure 2.



II. 1. .2. 2) Les facteurs de la coagulation et les marqueurs préthrombotiques.

Les concentrations plasmatiques des facteurs V et VII augmentent avec l'âge ; de même celle du facteur VIII. Les concentrations plasmatiques élevées de facteur VIII sont associées à un risque accru de thrombose veineuse (28;29).

L'étude réalisée par Sweeney et Hoerning suggère que la concentration plasmatique de facteur IX augmente avec l'âge (30) mais pas celle du facteur X ni de la prothrombine (31).

La concentration de facteur XIII qui stabilise le caillot de fibrine évolue également avec l'âge : il a été prouvé que sa concentration est corrélée à l'âge dans les deux sexes. L'activité facteur XIII est significativement corrélée avec les concentrations de fibrinogène (32).

La thrombine est l'enzyme clé de la thrombose, sa synthèse augmente avec l'âge.

La survenue d'une lésion endothéliale libère le facteur tissulaire qui permet la synthèse de thrombine par activation de la voie extrinsèque de la coagulation dépendante du facteur VII. Cette synthèse s'amplifie grâce à la boucle d'auto-amplification de la coagulation (facteurs Va et VIIIa) et l'activation de la coagulation à la surface des plaquettes. La thrombine ainsi formée à la surface des plaquettes est l'agoniste plaquettaire le plus puissant permettant le recrutement rapide et l'activation de nouvelles plaquettes. De plus, la thrombine initie la

fibrino-formation à partir des molécules de fibrinogène natif circulantes qu'elle active. La fibrine mature forme un réseau fibrillaire insoluble ; elle enchâsse dans ses mailles les plaquettes, les érythrocytes et les leucocytes et permet la stabilisation et le renforcement de l'agrégat plaquettaire. La fibrine piège la thrombine libre et fixe le plasminogène circulant. La fibrinolyse s'accompagne d'une libération massive de thrombine favorisant la réocclusion.

Cette augmentation de synthèse de thrombine est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité avec augmentation de la synthèse de fibrine intravasculaire et de la fibrinolyse secondaire. Ainsi les concentrations plasmatiques de fragment 1-2 de la prothrombine (libérés lors de l'activation de la prothrombine par le facteur Xa) s'élèvent avec l'âge, sans relation avec une diminution de clairance. Des concentrations élevées chez des sujets âgés sains suggèrent l'existence d'une augmentation de facteur Xa plasmatique. Les concentrations plasmatiques de fibrino-peptides A et B (traduisant l'activité thrombine sur le fibrinogène) augmentent également avec l'âge, mais à un degré moindre, évoquant une inhibition plus rapide de la thrombine que du facteur Xa (30). Mari et al ont observé dans une étude de 25 sujets centenaires une activation de la coagulation, en comparaison avec 25 sujets de 18 à 50 ans et 25 sujets âgés de 51 à 69 ans. Ils avaient des concentrations plasmatiques plus élevées de complexes plasmine antiplasmine (PAP) et de D-dimères, reflétant un état d'hypercoagulabilité avec fibrinolyse réactionnelle (33;34).

II. 1. .2. 3) Altérations des protéines fibrinolytiques.

Le PAP est un marqueur de la génération réactionnelle de plasmine mais aussi de fibrinolyse. Les concentrations plasmatiques de PAP s'élèvent avec l'âge et sont corrélées avec la génération de thrombine. Les concentrations plasmatiques de D-dimères, produits de dégradation de fibrine, ont été mesurées dans un échantillon aléatoire de 1727 sujets âgés de 72 à 101 ans, sous groupe de la cohorte *Epese* de l'université de Duke (35). Le suivi annuel pendant 6 ans a permis de montrer que l'âge était associé à des taux élevés. Les concentrations plasmatiques de D-dimères étaient corrélées à l'âge, la race, le statut fonctionnel, le tabagisme, la pression artérielle élevée et la perte de poids (33;35). Les D-dimères reflètent à la fois l'existence de l'activation de la coagulation mais aussi celle de la fibrinolyse. Des études épidémiologiques ont montré que les concentrations plasmatiques de D-dimères et de PAP sont associées à la survenue d'événements cardiovasculaires chez les sujets âgés (36).

Les concentrations plasmatiques de plasminogène diminuent légèrement avec l'âge chez l'homme mais pas chez la femme (37).

Les concentrations plasmatiques de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor), inhibiteur majeur de la fibrinolyse, augmentent avec l'âge (38;39). Une élévation des taux plasmatiques est liée à un risque athérothrombotique aigu plus élevé.

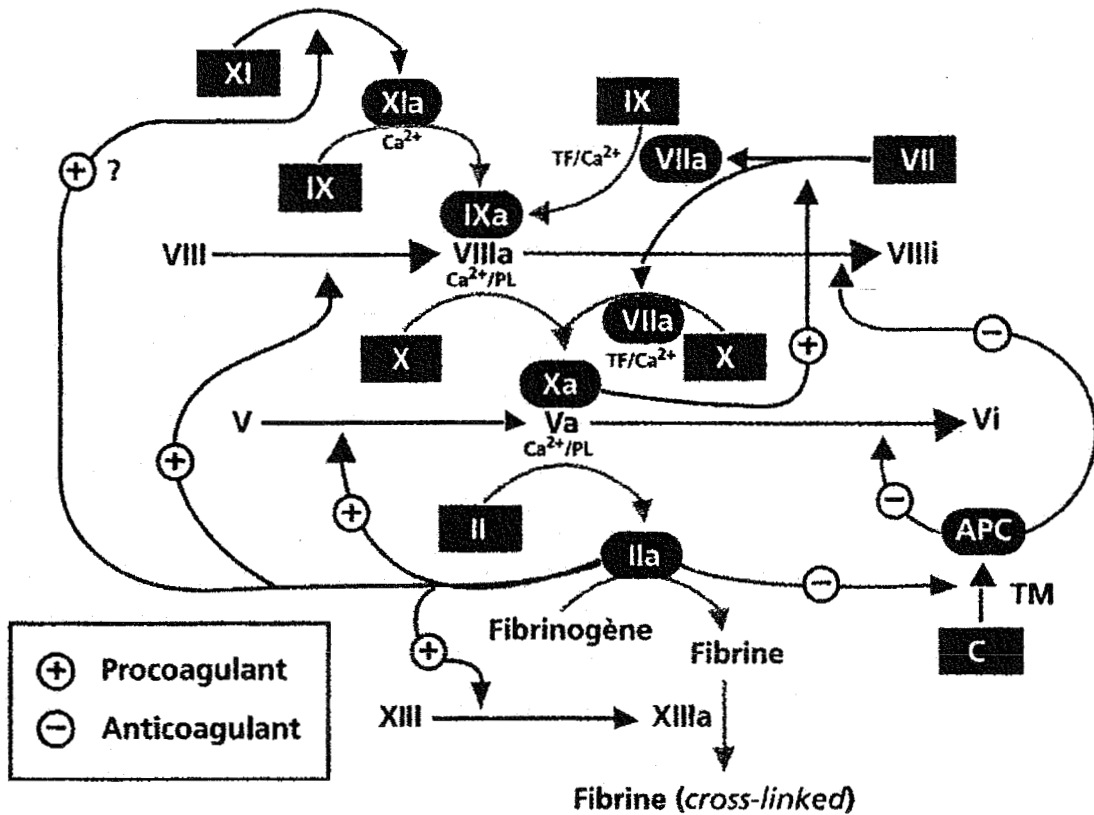
Le TAFI (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor) est un inhibiteur de fibrinolyse; les taux augmentent avec l'âge (40).

Nous n'aborderons pas volontairement les données concernant les protéines anticoagulantes (antithrombine, protéines C et S...) ; celles-ci chez le sujet âgés étant assez peu nombreuses et discordantes.

Néanmoins, il apparaît que l'élévation des protéines inhibitrices de la coagulation avec l'âge ne compense pas l'élévation des protéines de la coagulation, contribuant à un état préthrombotique (28).

Schéma de la coagulation. Figure 3.

APC : protéine C activée; PL : plaquettes; TF : facteur tissulaire; Vi : facteur V dégradé ; VIIIi : facteur VIII dégradé.



II. 1. 3) Facteurs de risque thromboembolique veineux chez le sujet âgé (tableaux 1 à 4).

II. 1. 3 .1) L'âge, un facteur de risque majeur.

Comme nous l'avons vu précédemment, Cogo et coll (2) ont montré que l'âge (plus de 60 ans versus moins de 60 ans) est significativement associé et de manière indépendante à l'existence d'une thrombose veineuse (OR 1, IC 0,95 de 1,3 à 1,9). Ceci a été confirmé par Heit et son équipe (19).

Par ailleurs, le nombre moyen de facteurs de risque de MTEV augmente avec l'âge (41).

II. 1. 3 .2) Facteurs de risque liés au patient.

II. 1. 3 .2 .1) Antécédent de thrombose veineuse.

Un antécédent de thrombose veineuse profonde est un facteur de risque indépendant de récurrence avec une incidence cumulée de récurrence à cinq ans de 20% après un premier épisode. Le risque de récurrence est majoré pour les thromboses veineuses proximales et les thromboses postopératoires ont un risque de récurrence moindre que les thromboses idiopathiques (4;42).

II. 1. 3 .2 .2) Institutionnalisation, immobilisation, paralysie.

L'hospitalisation (en milieu chirurgical) ou l'institutionnalisation (maison de retraite ou centre de convalescence) sont un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse. Cela sous-entend une pathologie médicale aiguë ou chronique, un certain degré d'immobilisation ou d'alitement. Chez les patients atteints d'une paralysie d'un membre inférieur secondaire à un accident vasculaire cérébral ischémique et ne recevant pas de traitement antithrombotique, une TVP est détectée dans 55% des cas, en particulier au niveau du membre paralysé(43).

II. 1. 3 .2 .3) Obésité, tabagisme, voyages, groupe sanguin, varices.

L'obésité et le tabagisme sont des facteurs de risque de MTEV controversés (44).

Il est difficile d'affirmer que des varices soient un facteur de risque indépendant de TVP (2). Attention, il s'agit bien là de varices essentielles ; celles-ci n'ayant pas la même signification qu'une insuffisance veineuse post-phlébitique avec varicose. Il semble exister en outre une interaction avec l'âge (44).

Un groupe sanguin O a un rôle protecteur par rapport à un risque de MTEV (45).

Les voyages long courrier sont un facteur de risque d'EP qui apparaît corrélé à la longueur du trajet (plus de 5000km ou plus de 6 heures de vol) (46).

II. 1. 3 .2 .4) Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS).

Oger et Scarabin (47) ont évalué à travers une méta-analyse le risque de MTEV lors d'un THS post-ménopausique : les oestrogènes par voie orale multiplient par 2 à 3 le risque veineux avec une augmentation plus importante durant la première année de traitement.

Les données concernant la voie transdermique n'autorisent aucune conclusion valide (47-49).

Si la prise d'oestrogènes oraux multiplie par 3 le risque de thrombose veineuse chez les femmes ménopausées, le risque absolu est en revanche faible (incidence annuelle de 3/1000 femmes) et seulement 2 cas pour 1000 femme-années peuvent être attribués au THS (risque en excès). Sachant que jusqu'à maintenant, environ 40% des femmes ménopausées de moins de 70 ans utilisaient une supplémentation hormonale, près d'une thrombose sur deux dans la tranche d'âge considérée pourrait être due aux oestrogènes (fraction de risque attribuable). Ce dernier résultat est particulièrement important dans une optique de prévention.

II. 1. 3 .2 .5) Facteurs de thrombophilie : haut risque de MTEV.

Il s'agit (tableaux 1 et 2):

- déficit en antithrombine (AT), protéine C, protéine S.
- résistance à la protéine C activée.
- mutation Leiden du facteur V.
- mutation G20210A de la prothrombine.
- augmentation de plus de 150% du facteur VIII.
- présence d'un anticoagulant phospholipide dépendant.
- hyperhomocystéinémie.

Prévalence des déficits en inhibiteurs de la coagulation et des mutations Q506 du facteur V et G20210 du gène du facteur II chez des sujets âgés hospitalisés à l'hôpital Charles-Foix (Ivry-sur-Seine) avec un diagnostic certain d'accident thromboembolique veineux. Résultats de deux études non publiées. Auteurs : Gouin I, Siguret V, Andreux JP.

Tableau 1.

	79 patients	164 patients
Age moyen	83 ± 6,8 ans	86 ± 5,6 ans
Déficit en protéine C	0	ND
Déficit en protéine S	0	ND
Déficit en antithrombine	0	ND
Mutation Q506 du facteur V	11,40%	11,60%
Mutation G20210 du gène du facteur II	ND	6,09%

ND : non déterminé.

Les déficits en inhibiteurs de la coagulation (Antithrombine, protéine C, protéine S) sont assez rares dans la population générale. Chez le sujet âgé ; aucun déficit en antithrombine, protéine C et protéine S n'a été retrouvé dans une 1^e série de 79 patients âgés en moyenne de 83 ± 6,8 ans. La prévalence de la mutation Q506 du facteur V était de 11,4% (Etaient exclus de cette série les patients avec un cancer connu, et ceux ayant plus de 2 facteurs de risque clinique de thrombose). Dans une 2^e étude plus récente où étaient inclus 164 patients âgés de 86 ± 5,6 ans sélectionnés selon les mêmes critères d'exclusion, la prévalence de la mutation Q506 du facteur V était de 11,5% et celle de la mutation G20210 du gène du facteur II de 6,09%.

Prévalence des facteurs préthrombotiques dans la population Caucasienne et risque relatif associé de thrombose veineuse.

Tableau 2

(Extrait de Laffen M, Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. BMJ 1998; 317:520-23).

Prothrombotic Factor	Prevalence		Risk of Thrombosis	
	Subjects with Thrombosis (%)	General Population (%) [*]	Relative Risk [†]	Attributable Risk (%)
<i>Primary</i>				
Protein C deficiency	2.1	0.3	7.1	1.8
Antithrombin deficiency	1.1	0.2	5.6	0.9
Protein S deficiency	2.2	0.2	11.2	2.0
Hyperhomocysteinemia	10	4.8	2.2	5.4
Raised prothrombin levels	6.2	2.3	2.8	4.0
Factor V Leiden	20	4	6.0	16.7
Raised factor VIII levels	25	11	2.7	15.6
Hyperfibrinogenemia	15	8	2.0	7.4
<i>Secondary</i>				
Taking oral contraceptives	21	6	4.2	16.1
History of thrombosis	14	2	8.0	12.3
Pregnancy	6.2	2.3	2.8	4.0
Surgery or trauma	23	4	7.2	19.9

^{*}Prevalence varies between ethnic groups; representative values given.

[†]General estimates of risk taken from odds ratios in case-control studies.

(Adapted from Laffen and Tuddenham,²⁹ with permission)

II. 1. 3 .3) Facteurs de risque liés à la pathologie.

II. 1. 3 .3 .1) Chirurgie et traumatisme des membres inférieurs.

Le contexte postopératoire est hautement thrombogène, en particulier en chirurgie orthopédique, traumatologie et neurochirurgie. Les essais cliniques de prévention rapportent des fréquences élevées de thromboses veineuses asymptomatiques détectées par phlébographie dans les groupes de patients ne recevant pas de prophylaxie : 50 à 70% après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou, 30 à 60% après un traumatisme majeur, 20% en neurochirurgie, 16% en chirurgie gynécologique (43).

Le risque est majoré s'il s'agit d'une chirurgie carcinologique.

Les stratégies de prévention sont bien validées mais le risque n'a pas pour autant disparu.

II. 1. 3 .3 .2) Cancer, hémopathie et chimiothérapies.

Un état procoagulant lié au cancer (adénocarcinomes digestifs, cancer de l'ovaire, lymphome et cancers cérébraux) (50) et l'utilisation de chimiothérapie expliquent un excès de risque de thrombose veineuse. Une thrombose veineuse peut survenir au décours de l'évolution d'un cancer connu et traité mais peut aussi révéler une néoplasie qui deviendra symptomatique.

II. 1. 3 .3 .3) Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque congestive apparaît être un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse (2;45). La fréquence des thromboses veineuses est d'environ 24% chez les patients ayant un infarctus du myocarde et ne recevant pas de traitement antithrombotique (43).

II. 1. 3 .3 .4) Autres.

En dehors des états infectieux aigus pour lesquels la fréquence de survenue d'une MTEV a été évaluée dans l'étude Medenox (6), d'autres situations à risque thrombogène certain n'ont pas fait l'objet d'étude de prophylaxie : syndromes myéloprolifératifs, hémopathies avec hyperviscosité, maladies intestinales inflammatoires évolutives, syndrome néphrotique, ischémie critique des membres inférieurs, déshydratation sévère et maladie de Behçet.

Facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez 625 cas identifiés entre 1966 et 1990 dans le Comté d'Olmstedt, Minnesota, USA et comparés à 625 témoins appariés sur l'âge et le sexe et issus de la même population (44).

Tableau 3

Facteur de risque	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
Chirurgie récente (< 90 jours)	21,7	9,4-49,9
Traumatisme nécessitant une hospitalisation	12,7	4,0-39,7
Institutionnalisation	8,0	4,5-14,2
Cancer sans chimiothérapie	4,0	1,9-8,5
Cancer avec chimiothérapie (sauf tamoxifène)	6,5	2,1-20,2
Antécédent de thrombose veineuse superficielle	4,3	1,8-10,6
Pathologie neurologique avec paralysie	3,0	1,2-7,4
Varices	1,4	1,0-1,8

Facteurs de risque de TVP dans une population de 494 patients ambulatoires médicaux (pas de chirurgie ni de plâtre dans les 3 semaines précédentes) recrutés en France entre Octobre 1990 et Décembre 1991 comparés à 494 témoins appariés sur l'âge et le sexe consultants pour une pathologie infectieuse rhinopharyngée ou grippale. Etude Sirius, (45).

Tableau 4

Facteur de risque	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
Antécédent thrombo-embolique veineux	15,6	6,8-35,9
Insuffisance veineuse	4,4	3,1-6,4
Insuffisance cardiaque congestive	2,9	1,5-5,6
Obésité	2,4	1,5-3,9
Grossesse	11,4	1,4-93,3
Effort violent ou traumatisme musculaire	7,6	2,9-19,5
Altération de l'état général	5,7	2,2-15,0
Immobilisation	5,6	2,3-13,7
Long trajet	2,3	1,4-3,8
Maladies infectieuses	1,9	1,3-2,9

II. 2. Caractéristiques générales des HBPM, de l'énoxaparine en particulier.

Nous venons de voir les modifications biologiques de la coagulation et les facteurs de risque de la MTEV chez le sujet âgé, nous allons désormais nous attacher à étudier les moyens de prévention pharmacologiques les plus couramment utilisés à savoir les héparines de bas poids moléculaire et l'héparine standard. Nous ne traiterons volontairement que de l'énoxaparine dans les rappels de pharmacologie.

II. 2. 1) Origine de l'héparine et des HBPM.

La découverte de l'héparine est attribuée à Mc Lean en 1916, cependant ce n'est qu'en 1935 que fut extraite l'héparine purifiée par Jorpes à Stockholm.

A l'état natif, l'héparine est un protéoglycane de masse moléculaire voisine de 10^6 daltons, comprenant un cœur protéique sur lequel sont fixées plusieurs chaînes disaccharidiques dont la masse peut atteindre 100000 daltons. Elle peut être extraite du mucus de plusieurs organes, mais les sources industrielles sont aujourd'hui constituées exclusivement par les intestins de porc.

Les procédés d'extraction combinent l'usage d'enzymes et de traitements en milieu basique, auxquels résiste bien le polysaccharide sulfaté. Les différents traitements subis au cours de l'isolement livrent un mélange de chaînes polysaccharidiques partiellement fragmentées, pratiquement exempt de tout autre composant. C'est ce mélange qui constitue ce que l'on appelle « héparine standard ».

L'héparine non fractionnée (HNF) est constituée de plusieurs chaînes ayant des poids moléculaires différents (poids moléculaire variant de 3000 à 40000 daltons). Ces chaînes sont composées de séquences uniformes répétées de disaccharides sulfatés. Entre ces unités de disaccharides se trouve le site de liaison avec l'antithrombine constitué d'un pentasaccharide.

En 1976, pour tenter d'expliquer l'effet antithrombotique des faibles doses d'héparine, Andersson LO et coll (51) montrèrent l'influence de la masse moléculaire sur les propriétés anticoagulantes de l'héparine. En fractionnant de l'héparine standard, ils montrèrent que l'activité anti-Xa était indépendante de la masse moléculaire alors que l'activité inhibitrice de la thrombine nécessitait une chaîne contenant au moins 15 unités saccharidiques.

Les HBPM, glycoaminoglycanes ayant un poids moléculaire moyen compris entre 4000 à 5000 daltons, sont obtenues par fractionnement ou dépolymérisation de l'héparine par méthode chimique (traitement à l'acide nitreux ou hydrolyse alcaline) ou enzymatique.

II. 2. 2) Mécanisme d'action des HBPM (52-55)

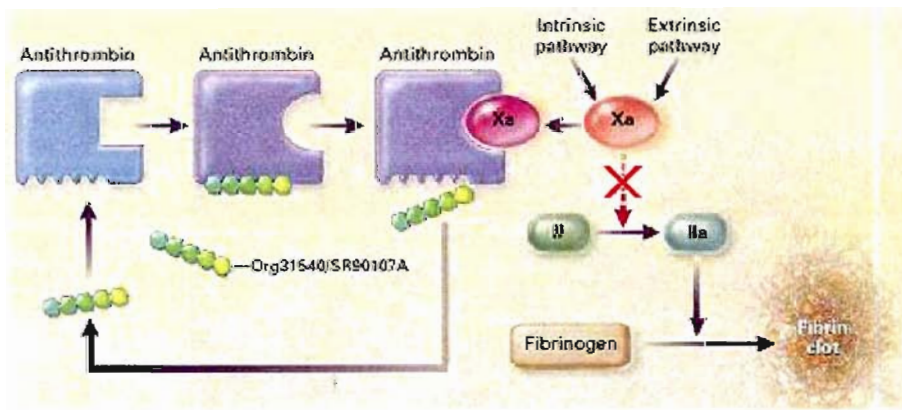
L'héparine exerce son activité anticoagulante en se liant à l'antithrombine (AT) et en catalysant l'inactivation de plusieurs enzymes générées au cours de la coagulation, dont la thrombine (ou facteur IIa) et le facteur Xa en particulier (rapport = 1). Le mécanisme d'action principal des HBPM consiste en l'activation de l'AT (liaison entre la séquence

pentasaccharidique des HBPM et de l'AT) et l'augmentation de sa liaison au facteur Xa conduisant à l'inactivation de ce dernier (Schémas 1 et 2).

La proportion relative de fragment moléculaire contenant des sites de liaison à l'AT intacte est un facteur important dans la détermination de l'efficacité des HBPM. En effet un tiers seulement des molécules d'HNF et un quart des molécules d'HBPM contiennent une séquence pentasaccharidique douée d'une forte affinité pour l'AT.

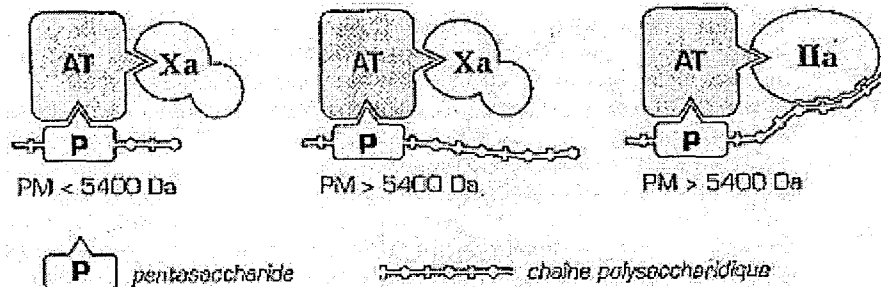
L'effet pharmacodynamique des HBPM dépend de la longueur des chaînes oligosaccharidiques. Les chaînes comprenant 8 à 18 résidus accroissent l'inhibition du facteur Xa alors que les chaînes plus longues neutralisent en sus le facteur IIa ce qui nécessite la liaison simultanée à l'héparine et à la thrombine. L'activité antithrombotique est en corrélation avec les activités anti-Xa et anti-IIa. Ainsi ont été sélectionnées des HBPM comprenant une grande proportion de chaînes oligo-saccharidiques de moins de 18 résidus. Ces préparations présentent en effet une faible activité anti-IIa et une forte activité anti-Xa. En privilégiant l'activité anti-Xa, le but était de diminuer le risque hémorragique.

Schéma 1 : Action de la séquence pentasaccharidique de l'HBPM sur l'antithrombine et inhibition de l'activité anti-Xa. La molécule de pentasaccharide se fixe sur le récepteur de l'AT, entraîne une modification de structure qui permet une action anti-Xa pure, et donc l'effet anti-thrombinique.



Turpie A et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. N Eng J 2001; 344:619-25

Schéma 2 : Interactions entre la séquence pentasaccharidique, l'antithrombine, la chaîne mucopolysaccharidique et l'activité anti-Xa ou anti IIa. Les héparines sont constituées d'une structure pentasaccharidique associée à une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue. Les héparines à chaînes polysaccharidiques longues (héparines non fractionnées) ont une action à la fois anti IIa et anti-Xa, alors que les héparines à chaînes polysaccharidiques plus courtes (HBPM) ont une action essentiellement anti-Xa.



D'après B Boneu et JP Casenave. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation 1997, p 259, seconde édition.

L'effet anticoagulant induit par les HBPM à concentration élevée nécessite l'intervention du HC II (héparine cofacteur II) et la présence d'une chaîne possédant au moins 24 unités monosaccharidiques.

Un autre effet de l'injection d'HBPM, de connaissance plus récente, est la libération par la paroi vasculaire d'un anticoagulant physiologique : le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), qui en présence du facteur Xa, inhibe le complexe facteur tissulaire / facteur VIIa en formant un complexe quaternaire inactif.

II. 2. 3) Comparaison HBPM/HNF.

Plusieurs essais comparatifs randomisés, chez des patients à risque médical de MTEV, ont montré que les HBPM étaient aussi efficaces (en terme de thromboprophylaxie) et sûres (pour ce qui est des complications potentielles) que l'HNF (56-59).

Ces études n'étaient pas spécifiques à des personnes âgées, ces derniers représentaient toutefois une proportion importante des effectifs totaux.

Les HBPM ont une meilleure biodisponibilité, une demi vie jusqu'à 4 fois plus longue que l'HNF, ce qui permet une administration sous cutanée (SC) en une ou deux fois par jour (une injection quotidienne pour les traitements prophylactiques) alors que l'HNF s'administre elle en 2 ou 3 fois SC, ou en intraveineux (IV) selon les indications. Les HBPM ont une liaison (non spécifique) aux protéines plasmatiques plus faible, tout comme aux cellules endothéliales et aux macrophages, ce qui est à l'origine d'un effet anticoagulant plus prévisible ne nécessitant ni ajustement posologique ni surveillance biologique de l'activité anticoagulante. Cet effet anticoagulant est dose-dépendant, le risque hémorragique est plus faible. De même, la liaison aux ostéoblastes et aux plaquettes est plus faible ; cela expliquant

un risque d'ostéoporose inférieur pour les usages des HBPM au long cours ainsi qu'un risque nettement moindre de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), (60).

Les HBPM ne modifiant que très modérément le TC+A, le contrôle biologique du TC+A, en pratique courante, n'est pas nécessaire. La surveillance biologique repose sur l'activité anti-Xa plasmatique, il faut la réserver à des situations à risque : patients âgés, insuffisance rénale, maigreur, associations médicamenteuses, durées importantes de traitement(8;61;62). Le suivi plaquettaire bihebdomadaire reste obligatoire et médico-légal que ce soit pour les HBPM ou l'HNF du fait de l'existence d'un risque de TIH.

Les HBPM sont donc plus pratiques à l'usage pour les équipes soignantes ((60), tableau 5).

Avantages des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF)(60).

Tableau 5

Pharmacological Feature of LMWH Compared with UFH	Clinical Advantage
Quicker and more predictable absorption with subcutaneous administration	Greater bioavailability, more reliable anticoagulant effect with no need for routine laboratory monitoring
Longer half-life	Once- or twice-daily administration
More resistant to inhibition by platelet factor 4	Greater antithrombotic effect
Decreased antiheparin antibody production	Decreased incidence of thrombocytopenia
Greater anti-Xa activity	Potential to reduce bleeding
Less anti-IIa activity	Absence of clinical rebound
Less binding to osteoblasts	Less heparin-associated osteopenia

Comme l'HNF les HBPM se lient à l'antithrombine pour inhiber les facteurs Xa et IIa, toutefois le ratio activité anti-Xa/anti-IIa est plus grand, ce qui se traduit par une plus grande sécurité d'utilisation (60).

Les HBPM ont une élimination essentiellement rénale à la différence de l'HNF dont l'élimination se fait principalement par le système réticulo-endothélial. Dans les cas d'insuffisance rénale marquée, le recours à l'HNF est ainsi recommandé.

L'American College of Chest Physicians (ACCP) recommande maintenant l'utilisation des HBPM plutôt que l'HNF dans certaines situations comme le traitement prophylactique de la MTEV dans les chirurgies majeures orthopédiques (arthroplastie totale de hanche ou de genou) et chez les sujets traumatisés de la moelle épinière (62).

Chez les patients en situation médicale aigue hospitalisés pour une insuffisance cardiaque ou respiratoire aigue ou qui sont alités avec au moins un facteur de risque de MTEV (cancer, ATCD de MTEV, sepsis, pathologie neurologique ou inflammatoire aigue), le Chest™ 2004 recommande une thromboprophylaxie par HNF (grade 1A) ou par HBPM (grade 1A).

II. 2. 4) Surveillance biologique d'un traitement par HBPM.

II. 2. 4 .1) Activité anti-Xa.

La seule possibilité pour surveiller en pratique courante un traitement par HBPM est la détermination de l'activité anti-facteur Xa circulante.

Différents tests de laboratoire ont été proposés pour déterminer l'activité anti-Xa :

- des méthodes chromométriques (l'Heptest et l'Heparimat),
- des méthodes chromogéniques qui sont les plus reproductibles et donc les plus couramment utilisées. Celles-ci sont recommandées par le Collège des Pathologistes Américains (63).

La méthode chromométrique est influencée par l'activité anti-Xa et par l'activité anti-IIa des HBPM, elle sous estime systématiquement le dosage d'activité anti-Xa (64). La méthode chromogénique est la méthode de référence.

Habituellement, l'activité anti-Xa est mesurée au moment du pic d'activité soit 3 à 4 heures après l'injection (63).

Il n'est pas prouvé actuellement que le niveau d'activité anti-Xa reflète précisément l'activité anti-thrombotique et le risque hémorragique, cependant un niveau plasmatique très élevé est prédictif d'un risque hémorragique accru (65).

La quantité d'HBPM à administrer est déterminée en fonction du poids du patient (pour les traitements dits « curatifs »).

Les HBPM ne sont pas équivalentes et possèdent chacune un ratio activité anti-Xa/anti-IIa différent. Par exemple, le rapport activité anti-Xa/anti-IIa de l'énoxaparine (Lovenox™) est de 3,6 ; celui de la dalteparine (Fragmine™) de 2,7 et celui de la tinzaparine (Innohep™) de 1,9.

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour estimer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

*une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de 30 à 60 mL/min). L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication absolue à l'utilisation des HBPM aux doses curatives.

*poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité) ;

*des antécédents hémorragiques.

A l'inverse, la surveillance biologique de l'activité anticoagulante n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse. Cependant, dans quelques situations de traitement prophylactique, une surveillance toute particulière est recommandée (8;61) :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique.

II. 2. 4 .2) TC+A.

Les HBPM dans les indications « préventives » n'entraînent pas de modification du TCA. Ce test n'est d'aucune utilité excepté en urgence en cas d'hémorragie pour détecter un surdosage important, où l'allongement du TC+A reflète alors l'activité antithrombinique résiduelle.

Dans les indications « curatives », les HBPM modifient de façon variable le TC+A, cela dépend de leur activité anti-IIa.

II. 2. 4 .3) Plaquettes.

Il existe un risque de thrombopénie induite par les héparines (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire). Elle est d'origine immunologique, dite de type II.

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Il faut pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement.

II. 2. 4 .4) Neutralisation des HBPM.

Chez l'homme, le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire ou après accumulation de la molécule pourrait entraîner des complications hémorragiques. Ce risque hémorragique lié à l'utilisation des HBPM est probablement plus faible que celui de l'HNF, en tout cas chez l'animal, dans les modèles expérimentaux utilisés (65).

En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation des HBPM est seulement partielle. Elle est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate). Le sulfate de protamine neutralise complètement l'activité anti facteur IIa mais incomplètement l'activité anti facteur Xa des HBPM, alors qu'il neutralise complètement les effets anticoagulants de l'HNF.

La dose de protamine utile est fonction :

- de la dose d'héparine injectée.
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine.

II. 2. 4 .5) Pharmacocinétique/dynamique de l'énoxaparine (61).

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^e et la 4^e heure. Elle est exprimée en UI anti-Xa et est de $0,43 \pm 0,11$ après 4000 UI anti-Xa en traitement prophylactique, et de $1,01 \pm 0,14$ (après 10 000 UI anti-Xa) en traitement « curatif ». La pharmacocinétique de l'énoxaparine semble être linéaire dans l'intervalle de dose recommandé. La variabilité intra-patient et inter-patient est faible. Après des administrations sous-cutanées répétées d'une dose de 4000 UI anti-Xa une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint au 2^e jour avec une activité de l'énoxaparine moyenne supérieure d'environ 15 % à celle obtenue après une dose unique. Les niveaux d'activité anti-Xa de l'énoxaparine à l'état d'équilibre sont bien prédits par la pharmacocinétique après administration unique.

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie apparente d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.

L'élimination de l'énoxaparine apparaît monophasique avec une demi-vie d'environ 4 h après administration unique et jusqu'à environ 7 h après administration répétée par voie SC.

L'énoxaparine est métabolisée essentiellement au niveau hépatique par désulfatation et dépolymérisation. Son élimination ainsi que celle de ses métabolites s'effectue de manière quasi exclusive par un mécanisme non saturable, par voie rénale (élimination également par voie biliaire très faible).

II. 3. Problématique posée par l'utilisation de l'énoxaparine chez les sujets âgés en prévention médicale de TVP.

Nous venons de voir que les HBPM sont le moyen de prévention de la MTEV actuellement reconnu tant sur le plan pharmacologique que pratique. L'énoxaparine et la daltéparine sont à

ce jour les deux seules ayant l'indication en prévention primaire de la thrombose veineuse en dehors des situations chirurgicales. Plusieurs problèmes peuvent être soulevés concernant leur utilisation chez les patients âgés. Les HBPM ont une élimination rénale prédominante et ont un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale, ce qui est une situation fréquente chez les personnes âgées.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, devant la notification d'accidents hémorragiques graves rapportés par une enquête de pharmacovigilance, a ajouté en septembre 2000 une contre-indication pour l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses curatives en cas d'insuffisance rénale sévère. Des précautions d'emploi sont recommandées en cas d'utilisation des HBPM à doses préventives en cas d'insuffisance rénale. Les accidents hémorragiques graves observés dans cette enquête étaient entre autre liés à l'administration des HBPM à des patients âgés (> 75 ans), avec une insuffisance rénale ou dans le cadre de traitements à doses curatives prolongés.

II. 3. 1) Sujet âgé et insuffisance rénale.

L'épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale est mieux évaluée actuellement grâce aux données des registres des traitements de suppléance (dialyse, greffe), par contre aux stades plus précoces l'insuffisance rénale chronique (IRC) est moins bien connue ; notamment chez la personne âgée.

Le plan d'action « Insuffisance Rénale Chronique » réalisé en France sur 3 ans de 2002 à 2004 a permis de chiffrer entre 1,74 et 2,5 millions de patients insuffisants rénaux chroniques non terminaux et à 45000 patients insuffisants rénaux chronique terminaux traités (66).

Comme il n'y a plus de registre national de l'IRC en France, le registre national mis en place en 1990 ayant cessé son activité en 1994 (67), les données épidémiologiques françaises sont fondées sur des études régionales le plus souvent sur des périodes relativement courtes et concernent pour la plupart d'entre elles l'IRC terminale.

Aux Etats-Unis, l'IRC touche plus de 7% des personnes âgées de 60 à 69 ans et jusqu'à 25% des plus de 70 ans. Deux tiers des patients ayant une IRC modérée à sévère sont âgés de 61 à 74 ans (68). La prévalence est en augmentation en particulier chez le sujet âgé. Elle est passée entre 1983 et 1996 de 7,8 à 10% chez les 61-74 ans (69).

L'incidence de l'IRC terminale traitée est passée de 264 nouveaux cas annuels par million d'habitants (pmh), en 1995, à 336 pmh en 2002. Elle a atteint en 2002 les chiffres de 1308 pmh et 1456 pmh, respectivement chez les 65-74 ans et plus de 75 ans.

En Lorraine, le taux d'incidence de l'IRC terminale est passé de 114 pmh en 1998 à 148 pmh en 2003. Ce taux a fortement augmenté chez les patients âgés : passant de 445 pmh à 741 pmh chez les 75-85 ans et de 604 pmh à 670 pmh chez les 85-95 ans (70).

Les néphropathies diabétiques, hypertensives et vasculaires sont actuellement les premières causes de recours au traitement de suppléance pour l'IRC des patients de plus de 65 ans (tableau 6).

Répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale chez les sujets âgés. A partir de deux études : USRDS (United States Renal Disease System) et EPIREL (Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en Lorraine)

Tableau 6

Répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale chez les sujets âgés (%)

USRDS 1999 > 65 ans	
■ Diabète	37,3
■ Hypertension artérielle	35,4
■ Néphropathies glomérulaires	8,8
■ Néphropathie interstitielle chronique	4,4
■ Néphropathies héréditaires	1,6
■ Autres causes	4,5
EPIREL 1997-1999 > 75 ans	
■ Diabète	30,8
■ Néphropathies vasculaires	36,7
■ Néphropathies glomérulaires	7,5
■ Néphropathie interstitielle chronique	7,5
■ Néphropathies héréditaires	2,5
■ Tumeurs rénales	2,5
■ Cause inconnue	32,5

Le rein possède de multiples rôles physiologiques dans l'organisme, et même si cette idée peut paraître un peu réductrice, la fonction rénale est définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui correspond au volume d'ultra-filtrat glomérulaire formé par unité de temps.

Estimer la fonction rénale revient donc à estimer le DFG qui la définit, le DFG étant le meilleur indice global de la fonction rénale tant chez les sujets sains que chez les malades (71-73).

La substance de référence pour la mesure du DFG était traditionnellement l'inuline, mais d'autres traceurs exogènes comme le I125-iothalamate ou sous sa forme froide, le Cr51-EDTA, l'iohexol ou le Tc99-DTPA sont maintenant utilisés de façon beaucoup plus courante.

Beaucoup trop fastidieux en pratique courante, le DFG n'est pas mesuré mais estimé. Chez l'adulte deux formules sont recommandées (15;74) : la formule proposée par Cockcroft et Gault (16) ou celle de Levey (18) dite MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease).

De la comparaison des deux formules (17;75), il apparaît que la MDRD est plus précise que la Cockcroft-Gault notamment chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Cette observation est probablement liée aux données qui ont permis le développement de la formule du MDRD à savoir les mesures de DFG dans une population d'insuffisants rénaux chroniques participant à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la maladie rénale.

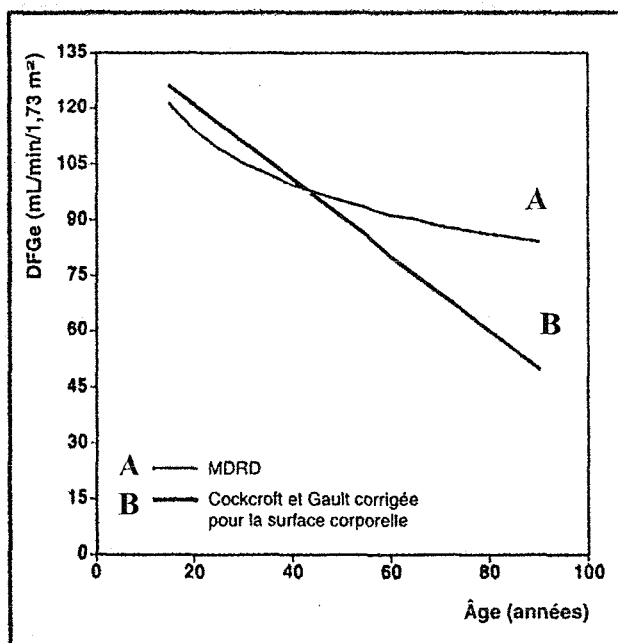
Chez le sujet de plus de 65 ans, la formule de Cockcroft et Gault sous estime de manière importante le DFG (17;75).

Pour la MDRD, l'âge des 1628 patients étudiés allait de 18 à 70 ans ; la performance de cette formule a peu été évaluée à notre connaissance chez des sujets plus âgés.

Pour Froissart et Rossert de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (76) mais également pour Verhave (77), la formule MDRD semble être supérieure à celle de Cockcroft et Gault chez les sujets âgés (figure 4). En pratique courante et dans le plupart des recommandations officielles, l'estimation du DFG est toutefois faite avec la formule de Cockcroft-Gault. La MDRD nécessite en effet des mesures d'albuminémie qui ne sont pas toujours possibles.

Modélisation de l'évolution du DFG estimé avec l'âge pour les deux formules de référence, Cockcroft-Gault et Levey.

Figure 4.



Le DFG estimé a été calculé en fonction de l'âge avec les autres paramètres constants : créatininémie stable à 80 $\mu\text{mol/L}$, poids de 70 kg, taille de 1,75 m et sujet caucasien de sexe masculin (formule simplifiée du MDRD). Avec l'âge, les deux estimations s'écartent, la formule de Cockcroft et Gault (corrigée pour la surface corporelle) fournissant des valeurs beaucoup plus pessimistes pour les âges les plus élevés.

Le DFG a tendance à diminuer avec l'âge, de 1 mL/min/1,73 m² (ce qui reste encore à être validé chez la personne très âgée(78)). Quel que soit l'âge, un DFG < 60 mL/min/1,73 m² est considéré comme anormal et témoigne de l'existence d'une maladie rénale : on parle d'insuffisance rénale (IR) (68;76;79).;(Tableau 7).

Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge clinique.

Tableau 7

Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge clinique

STADE	DESCRIPTION	DFG (mL/min/1.73 m ²)	PRISE EN CHARGE*
-	Risque élevé de MRC	≥ 90 (avec risque de MRC)	Dépistage Prévention du risque de MRC
1	Atteinte rénale avec DFG normal ou ↗	≥ 90	Diagnostic et traitement de la néphropathie Traitement des pathologies associées Réduction des risques cardiovasculaires Ralentissement de la progression
2	Atteinte rénale avec DFG légèrement ↘	60 à 89	Estimation de la progression
3	↘ modérée du DFG	30 à 59	Diagnostic et traitement des complications
4	↘ sévère du DFG	15 à 29	Préparation à l'épuration extrarénale ou à la transplantation
5	Défaillance rénale	< 15 (ou épuration extrarénale)	Suppléance rénale devant les signes d'urémie

II. 3. 2) HBPM en gériatrie. Etat de la littérature.

II. 3. 2. 1) Etudes menées en indications « curatives ».

Les travaux menés par Siguret V. et Pautas E. (80-82) ont permis d'évaluer le traitement par tinzaparine à dose curative chez des sujets âgés (70 à 102 ans) ayant une fonction rénale altérée (175 UI anti-Xa*kg/j, en une injection quotidienne sous-cutanée). Dans cette étude aucun effet d'accumulation ni de majoration du risque hémorragique n'a été mis en évidence.

Cependant, en utilisant la nadroparine, Mismetti P. et coll (83) ont montré qu'il existait un effet d'accumulation chez le sujet âgé sain ainsi qu'une corrélation entre la décroissance de l'activité anti-Xa et la clairance de la créatinine (ClCr). Pour cela, ils ont étudiés 3 groupes de 12 sujets. Les deux premiers étaient composés de sujets sains, différents par l'âge (25±4 et 65±3ans) et la clairance de la créatinine (114 ± 15 et 62 ± 6 mL/min). Les patients du 3^e groupe étaient hospitalisés pour TVP, d'âge moyen 65 ± 11 ans et de ClCr 76 ± 8 mL/min. La nadroparine était injectée en SC, en une fois, à 180 UI anti-Xa*kg/j durant 6 à 10 jours et différents prélèvements étaient réalisés de J1 au dernier jour de traitement.

De même pour l'énoxaparine, les études menées (9-12) ont montré un risque d'accumulation chez les sujets insuffisants rénaux.

Chow S.L. et coll (10) ont évalué 18 patients dont les fonctions rénales étaient classées de normale à insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} \leq 10 \text{ mL/min}$) traités par énoxaparine 100 UI/kg en SC toutes les 12 heures. Les pics d'activité anti-Xa étaient mesurés $4,0 \pm 0,5$ heures après la dernière injection, après au moins 3 administrations. Les niveaux d'activité anti-Xa moyens étaient plus élevés pour les patients ayant une $\text{ClCr} \leq 30 \text{ mL/min}$ en comparaison avec ceux ayant une clairance de la créatinine plus élevée. Chow S.L. et coll ont établis clairement une corrélation entre la clairance de la créatinine (ClCr) et le niveau d'activité anti-Xa ($p < 0,0005$).

L'ensemble des auteurs recommande des ajustements de dose pour des injections répétées d'énoxaparine chez les insuffisants rénaux sévères.

II. 3. 2. 2) Etudes menées en indications préventives des TVP/EP.

Les publications concernant le traitement prophylactique des TVP en situation médicale sont nettement moins nombreuses que celles relatives aux traitements « curatifs ».

L'étude menée par Sanderink G.J. et coll (13) avait pour objectif d'évaluer l'influence d'une insuffisance rénale (IR) sur la pharmacocinétique de 4000 UI d'énoxaparine administrée quotidiennement en traitement prophylactique de TVP. 48 patients étaient inclus dont 12 volontaires sains et 36 insuffisants rénaux répartis équitablement en 3 groupes de 12 classés en IR débutante, modérée et sévère.

Bien que réalisée avec des sujets encore relativement jeunes (âge moyen en années chez les volontaires sains de $57,2 \pm 14,31$ (extrêmes : 35-73) et dans le groupe IR sévère de $49,2 \pm 15,19$ (extrêmes : 23-74)) ; il apparaissait que la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination ainsi que l'activité anti-Xa augmentaient de manière significative dans le groupe IR sévère et qu'il existait un phénomène d'accumulation entre J1 et J4. De plus, la décroissance de l'activité anti-Xa diminuait avec le degré d'IR. Seule la différence entre sujets sains et ceux du groupe IR sévère était significative.

Une sous-étude de l'essai thérapeutique PREVENT concernant l'administration en prophylaxie de TVP/EP chez les patients médicaux obèses ou âgés de plus de 75 ans a été réalisée et publiée récemment (84). Elle a montré qu'une dose fixe de 5000 UI de daltéparine était efficace et sûre chez les sujets obèses et les personnes âgées hospitalisées en médecine, en prévention de la TVP. En particulier, la daltéparine n'entraînait pas d'augmentation du risque hémorragique majeur à J 21 chez les sujets âgés : 1,1 % vs 0,7 %, $P = .12$.

On peut toutefois regretter que la clairance de la créatinine n'ait jamais été évaluée, l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la daltéparine en fonction des différents degrés d'insuffisance rénale n'ont ainsi pu être démontrées.

Le critère de jugement principal était composé des éléments suivants à J21 (J0 correspondant à la 1^e administration) : une TVP symptomatique, une embolie pulmonaire fatale, une mort subite, et une TVP proximale asymptomatique diagnostiquée par écho doppler.

L'unique travail à ce jour ayant permis de monitorer un traitement prophylactique de TVP par HBPM en situation clinique de risque médical dans une population de sujets âgés a été réalisé par Mahé I. et coll (14).

Soixante huit patients d'âge, de masse corporelle et de clairance de la créatinine moyens respectivement de 82,5 ans, 59,6 kg, et 95,7 mL/min, ont été inclus dans cette étude prospective et ils bénéficiaient quotidiennement de l'administration SC de 4000 UI d'énoxaparine selon les critères du RCP. La première activité anti-Xa était mesurée 4 H après la 1^e ou 2^e injection, la deuxième détermination était réalisée après une semaine de traitement pour les sujets encore sous énoxaparine à ce moment (durée moyenne de traitement alors de 8,4 jours $\pm$ 1,2)

Parmi ces patients âgés aux fonctions rénales encore relativement conservées (ClCr 95,7 $\pm$ 57,5 mL/min), 32 ont dû sortir prématurément de l'étude et ainsi seulement 36 ont pu être évalués au 2^e prélèvement.

Une corrélation négative significative a été trouvée entre activité anti-Xa et masse corporelle du sujet mais cependant aucune n'a été établie entre l'activité anti-Xa et la ClCr ou l'âge (pour ce dernier il semble exister un lien mais non significatif).

II. 3. 2. 3) Conclusions.

Alors qu'en utilisation à doses dites curatives, il a été démontré pour l'énoxaparine une corrélation entre la clairance de la créatinine et le niveau d'activité anti-Xa plasmatique et que cette constatation a été retrouvée en prophylaxie par Sanderink G.J. et coll dans son étude pharmacocinétique, aucune évaluation en situation clinique n'a démontré de relation entre la clairance de la créatinine et l'activité anti-Xa plasmatique dans une population gériatrique bénéficiant d'un traitement prophylactique de TVP/EP par HBPM.

La seule étude disponible (14) concerne un effectif réduit de patients âgés aux fonctions rénales encore relativement préservées ; elle est probablement limitée pour ces raisons en terme de puissance.

L'objet de notre travail est de compléter celui mené par Mahé I. et coll en 2002, en évaluant un plus grand nombre de sujets de manière prospective.

Nous recherchons des facteurs influençant l'activité anti-Xa mesurée chez les sujets âgés hospitalisés en service de court séjour gériatrique et traités par énoxaparine (Lovenox™ 4000 unités) en prévention d'une TVP/EP, les facteurs étudiés étant l'âge, la masse corporelle des patients, l'état nutritionnel, et le débit de filtration glomérulaire estimé selon deux méthodes : formule de Cockcroft-Gault et formule de Levey.

III. Population étudiée, matériel et méthodes.

Ce travail a fait l'objet d'un Contrat de Programme de Recherche Clinique (CPRC) du CHU de Nancy accepté en 2005.

J'ai contribué personnellement à son élaboration avec l'aide du Dr Christine Perret-Guillaume, mon directeur de thèse.

III. 1) Population étudiée.

III. 1. 1) Patients, source de recrutement.

Les patients potentiellement inclus dans cette étude sont des patients hospitalisés consécutivement au Centre de Gériatrie du CHU Nancy, pour lesquels une indication de traitement prophylactique par HBPM (énoxaparine) est posée, respectant les recommandations actuelles (RCP).

Ils y sont admis, soit directement depuis leur domicile, soit après transfert d'un autre service du CHU (notamment du service d'accueil des urgences : SAU) ou d'un autre établissement de santé.

III. 1. 2) Critères d'inclusion.

Les patients susceptibles d'être retenus sont âgés de plus de 65 ans, sont alités pour une affection médicale aiguë, doivent être hospitalisés pour une durée prévisible d'au moins 6 jours. Ils sont traités par énoxaparine 4000 UI en prophylaxie de TVP/EP et enfin ont donné leur consentement éclairé par écrit (ou à défaut leur «personne de confiance»).

III. 1. 3) Critères d'exclusion.

**Exclusions habituelles pour ce type de traitement :*

- hypersensibilité à l'énoxaparine.
- antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), qu'elle soit survenue lors d'un traitement par héparine non fractionnée ou une HBPM quelconque.
- manifestations ou tendances hémorragiques à l'admission, anémie (avec hémoglobine < 10 g/dL).
- hémorragie intracérébrale, et toute autre lésion organique susceptible de saigner.

**Exclusions pour difficultés d'évaluation :*

- patients nécessitant un traitement anticoagulant à dose dite « curative » ou en cours de traitement (HBPM ou antagonistes de la vitamine K : AVK)
- patients ayant reçu un traitement anticoagulant depuis plus de 48 H.

**Exclusions d'ordre éthique :*

- patients en soins palliatifs.
- patients refusant de signer le consentement éclairé.

**Exclusions en cours d'étude :*

- activité anti-Xa plasmatique supérieure à la cible « curative » (> à 1,2 UI/mL)
- indication à la mise en place d'un traitement anticoagulant curatif.
- orientation palliative de la prise en charge.
- survenue d'un effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du traitement.
 - o toutes les hémorragies, classées en :
 - hémorragie majeure définie comme cliniquement patente et associée à la nécessité d'une transfusion de deux unités ou plus de globules rouges ou à une diminution de 2,0 g/dL ou plus de la concentration d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales ; ou si le saignement est rétro péritonéal, intracrânien ou létal.
 - hémorragie mineure définie comme cliniquement patente mais ne répondant pas aux critères d'hémorragie majeure.
 - o suspicion de thrombopénie induite par l'héparine : en particulier diminution du taux de plaquettes d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale et/ou à moins de 100 G/L (qualifiée de grave si < 50 G/L). Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique, mais peut survenir beaucoup plus précocement si il existe des antécédents de thrombopénie sous héparine.
 - o survenue d'une manifestation allergique cutanée générale.
 - o nécrose cutanée.
- décès.
- patients perdus de vue (transfert précoce dans un autre service ou une autre structure) ou patients ayant retiré leur consentement.

III.2) Méthodes de mesure.

III. 2. 1) Détermination de l'activité anti-Xa.

La mesure de l'activité anti-Xa plasmatique est réalisée à partir de sang veineux prélevé, anticoagulé sur tube CTAD (citrate théophylline adénosine dipyridamole), par méthode chromogénique avec surcharge en antithrombine.

Le kit utilisé est Stachrom Heparin™ (STACHROM™ Heparin Assay [product information], Diagnostica Stago, France, 1996) avec l'appareil de coagulation STA ou STA-R (Diagnostica Stago). Le système est régulièrement soumis à un contrôle de qualité et vérifié.

Cette analyse est réalisée au service d'Hématologie Biologique du CHU Nancy à partir d'échantillons acheminés dans l'heure qui suit le prélèvement.

III. 2. 2) Détermination de l'urémie, créatininémie, albuminémie.

La détermination de la concentration en urée plasmatique se fait par méthode enzymatique à l'uréase-GLDH cinétique UV à partir d'un prélèvement de sang veineux. Les valeurs normales sont comprises entre 0,15 et 0,50 g/L.

La détermination de la concentration en créatinine plasmatique se fait à partir d'un prélèvement de sang veineux par la technique de Jaffé, les valeurs normales sont comprises entre 5 et 15 mg/L.

La détermination de l'urée et de la créatinine plasmatiques se fait sur automates multiparamétriques Olympus AU 2700 (Olympus, Rungis, France)

L'albuminémie est mesurée par immunonéphélométrie sur prélèvement de sang veineux par un automate Image (Beckman, Roissy, France)

L'ensemble de ces mesures sera réalisé au Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire dirigé par le Dr Jean-Louis Guéant, PU-PH (responsables des mesures Dr Barbé, Dr Guéant). L'ensemble du système est régulièrement soumis à un contrôle de qualité et vérifié.

III. 3) Déroulement de l'étude.

III. 3. 1) Type d'étude.

Il s'agit d'une étude prospective d'évaluation épidémiologique, monocentrique, sans bénéfice individuel direct.

III. 3. 2) Organisation de l'étude.

A chaque patient hospitalisé répondant aux critères d'inclusion, un formulaire d'information sur l'étude (feuille 1) est remis ; le déroulement et les buts de l'étude lui sont expliqués. Un formulaire de consentement éclairé (feuille 2) est remis au patient, et signé par lui et /ou sa «personne de confiance» dûment désignée.

L'étude est réalisée selon les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

A chaque patient est attribué un cahier d'observation (feuille 3) constitué à partir du dossier source du patient, dans lequel seront consignés les renseignements cliniques, les thérapeutiques et leurs modifications, les différentes valeurs des mesures biologiques utiles à l'étude ainsi que les éventuels effets indésirables survenus.

La collecte des différentes informations est réalisée quotidiennement par les internes du service et supervisée par le Dr Perret-Guillaume.

Les prélèvements sanguins ainsi que le portage rapide des tubes au laboratoire sont assurés par les infirmières de consultation du Centre de Gériatrie, en particulier par Mme Brigitte Martin.

III. 3. 2. 1) Les patients.

Sont considérés pour inclusion dans l'étude, les patients hospitalisés consécutivement dans le Centre de Gériatrie, âgés de plus de 65 ans, dont le séjour envisagé est supérieur à 6 jours. Pour être éligibles, les patients doivent avoir soit une insuffisance cardiaque congestive (classe 3 ou 4 de la NYHA), soit une insuffisance respiratoire aiguë, ou une des pathologies médicales suivantes associée à au moins un facteur additionnel de risque thromboembolique veineux: infection aiguë sans choc septique, affection rhumatismale aiguë. Les facteurs de risque additionnels sont un âge > 75 ans, un cancer, des antécédents thromboemboliques veineux, une obésité (index de masse corporelle IMC $\geq$ à 30 pour les hommes et 28,6 pour les femmes), un traitement hormonal par anti-androgènes ou oestrogènes, une insuffisance cardiaque chronique, ou une insuffisance respiratoire chronique.

Ne seront pas retenus pour cette étude les sujets ayant une hypersensibilité à l'énoxaparine, ayant un antécédent de TIH, présentant des manifestations hémorragiques ou une anémie à l'admission (avec une hémoglobine < 10g/dL), une hémorragie intracérébrale, une lésion susceptible de saigner, les patients nécessitant un traitement anticoagulant efficace (« curatif ») ou en cours de traitement, ceux ayant reçu un traitement anticoagulant depuis plus de 48 H, les patients en soins palliatifs et ceux refusant de signer le consentement éclairé. Seront exclus de l'étude les patients chez qui un traitement anticoagulant « curatif » sera instauré, ceux pour qui la prise en charge devient palliative, les patients perdus de vue, ceux retirant leur consentement, les patients décédés et ceux présentant un effet indésirable grave à savoir: hémorragie, thrombopénie immuno-allergique, survenue d'une manifestation cutanée allergique générale imputable à l'énoxaparine, ou nécrose cutanée.

Les patients avec une activité anti-Xa plasmatique mesurée >1,2 UI/mL seront également exclus.

III. 3. 2. 2) Les paramètres clinico-biologiques enregistrés.

Les caractéristiques cliniques retenues comportent :

- les antécédents personnels et familiaux thromboemboliques, les allergies, les comorbidités.
- les habitudes de vie, le niveau d'éducation.
- le traitement habituel.
- le motif d'hospitalisation, le diagnostic ou les hypothèses diagnostiques après l'examen médical d'entrée et le diagnostic final.
- données biométriques: âge, sexe, poids à l'admission, taille, IMC calculé (poids/taille²).
- pour les patients qui le peuvent, la taille sera mesurée debout ; pour les autres, la taille sera estimée selon la formule de Chumlea à partir de la distance talon genou (DTG) (feuillet 4).
- échelles d'activités instrumentales de la vie courante: IADL-Lawton et ADL de Katz. (ADL = Activity of Daily Living) (feuilles 5 et 6).
- évaluation de l'état nutritionnel par le Mini Nutritionnal Assessment (MNA) (feuillet 7).
- évaluation des fonctions cognitives par le Mini Mental State (MMS) de Folstein, version du Greco (1998) (feuillet 8).

Les données biologiques d'admission sont :

- hémoglobine, plaquettes, TQ (TP), TC+A.
- urée et créatinine plasmatiques.
- albuminémie.
- natrémie, kaliémie, ASAT, ALAT, bilirubinémie totale.
- vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (PCR).
- le débit de filtration glomérulaire (DFG) sera estimé par 2 méthodes (feuille 4):
 - o formule de Cockcroft et Gault.
 - o formule de Levey.

III. 3. 2. 3) Déroulement pratique de l'étude.

Le jour de l'admission ou le lendemain (J1), selon l'heure d'arrivée du patient dans le service et le caractère urgent ou non du prélèvement, est réalisé le bilan biologique d'entrée détaillé ci-dessus. Les patients sont pesés et mesurés.

Le jour de l'admission ou le lendemain (J1) (selon l'heure d'arrivée du patient dans le service) est réalisée la première administration de Lovenox™ 4000 unités, puis quotidiennement à 7h du matin et ce au maximum durant 14 jours consécutifs. La mesure de l'activité anti-Xa se fait au pic d'activité, entre 3 et 4 heures après l'injection, soit entre 10 et 11 h.

A J3 et J6 sont mesurées : l'activité anti-Xa plasmatique, l'urée, la créatininémie et l'albuminémie et une numération plaquettaire est réalisée. A J6 l'hémoglobine est mesurée, les patients sont pesés pour la 2^e fois. A J3, le poids du patient sera approximé comme identique à la valeur mesurée à J1.

A J9 et J12 sont mesurées : l'activité anti-Xa plasmatique, l'urée, la créatininémie, l'albuminémie et une numération plaquettaire est réalisée. A J12 l'hémoglobine et le TCA sont mesurés, les patients sont pesés pour la 3^e fois. A J9, le poids du patient sera approximé comme identique à la valeur mesurée à J6.

III. 3. 2. 4) Critères de modification de la conduite thérapeutique.

Une valeur d'activité anti-Xa mesurée à plus de 1,2 (> 1,2 UI/mL) est retenue comme un critère de sortie d'étude. Les médecins du Centre de gériatrie sont informés en temps réel et décident de la prise en charge en lien avec le service d'hématologie.

En cas de survenue d'effet indésirable grave, l'administration de Lovenox™ 4000 unités est arrêtée. Une biologie identique à celle d'entrée est réalisée, ainsi que la réalisation d'une activité anti-Xa. D'autres modalités thérapeutiques sont envisagées si nécessaire, après avis spécialisé.

III. 3. 2. 5) Suivi des patients pendant et après l'étude.

Le suivi clinico-biologique des patients inclus est réalisé quotidiennement, les différents résultats biologiques sont répertoriés dans le cahier d'observation, de même que les modifications de traitement pouvant influencer l'activité pharmacologique de l'énoxaparine (cf. interactions médicamenteuses), tout effet indésirable ou accident thrombotique est relevé, les cas graves sont notifiés aux investigateurs principaux.

Pour les sujets sortant de l'étude suite à un effet indésirable grave ou une activité anti-Xa supérieure à 1,2 UI/mL, ceux-ci sont pris en charge par les spécialistes concernés (avis hématologique, dermatologique...)

Pour l'ensemble des patients exclus, les données recueillies sont exploitées jusqu'au jour de leur exclusion compris.

Une surveillance clinique de la survenue d'événements thromboemboliques et hémorragiques est prévue pour une durée de 2 semaines après la fin de la période de l'étude. Ce suivi est assuré soit par les médecins du service du Centre de Gériatrie si les patients y sont encore hospitalisés, soit par les médecins des autres établissements de santé où les patients auront pu être transférés ou encore par leur médecin traitant. Le recueil à distance des événements est assuré par téléphone à la fin de cette période.

III. 4) Critère de jugement de l'étude.

L'activité anti-Xa plasmatique est le critère de jugement de l'étude.

III. 5) Statistiques.

III. 5. 1) Justification de l'effectif.

Pour la totalité de l'étude, la détermination du nombre de patients nécessaire a été réalisée en concertation avec Mr Jean-Marc Virion, ingénieur informatique au CIC du CHU Nancy.

L'effectif nécessaire de patients calculé pour mettre en évidence une corrélation hypothétique choisie à 0,250 ($\alpha=5\%$ et puissance= 80%) est de 123 patients.

L'effectif sur lequel l'analyse préliminaire a été effectuée, soit 15 patients, correspond au nombre de patients dont l'ensemble des résultats était disponible au 01/04/2006.

III. 5. 2) Analyses statistiques.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel «SAS 8.2 pour Windows™». Les variables quantitatives ont été comparées entre elles par des coefficients de corrélation de Spearman.

Des tests non paramétriques (test de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis) ont été utilisés pour l'analyse des variables quantitatives en fonction des groupes de patients.

Les variables qualitatives sont comparées avec un test exact de Fischer.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

IV. Résultats.

Les résultats présentés dans ce travail de thèse concernent 15 patients ayant été inclus entre le 10 Janvier 2006 et le 1^{er} Avril 2006.

IV. 1) Caractéristiques biométriques, cliniques et biologiques des patients.

L'âge médian des patients est de 85 ans (74-99 ans) (âge moyen $85,4 \pm 6,9$ ans).

La proportion femme/homme est de 9/6 soit de 60% de femmes.

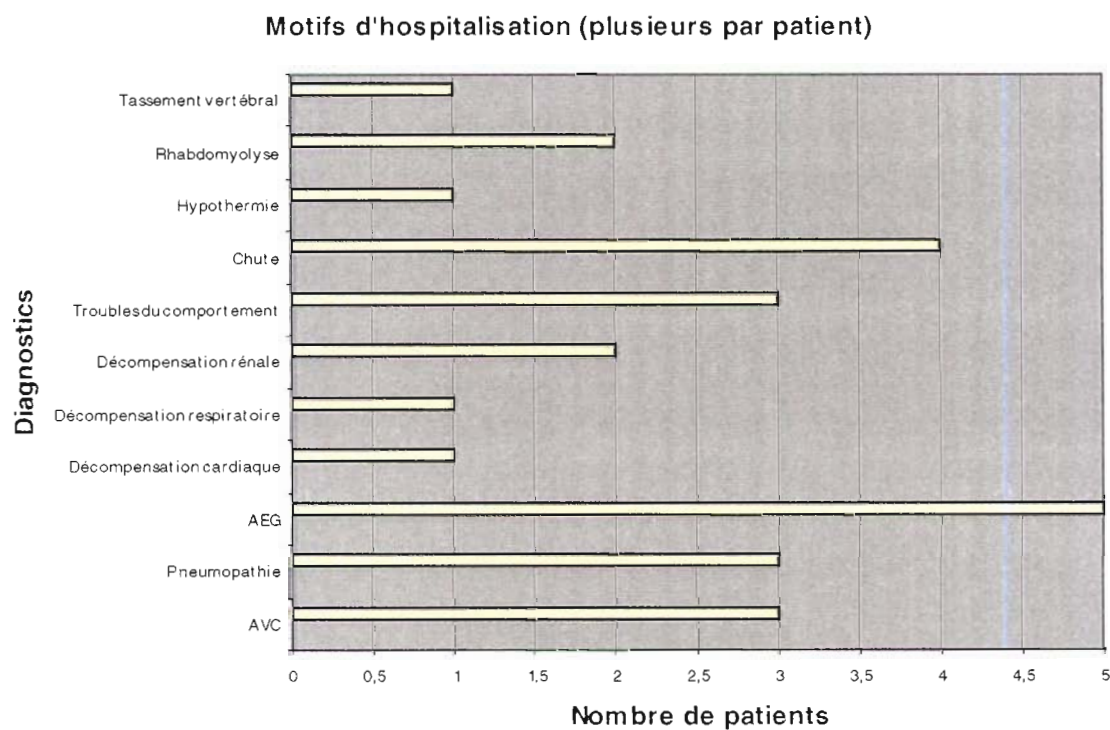
Le poids corporel moyen à l'entrée dans le service (J1) est de $60,2 \pm 17,6$ kg (34,1-105,0) (poids médian 56,6 kg). Nous avons considéré lors de la rédaction du protocole que les poids à J3 et J9 pouvaient être approximés par les poids respectivement de J1 et J6. Durant l'hospitalisation le poids reste stable, en effet les poids moyens enregistrés à J6 et J12 sont respectivement de 61kg (35-102) et 59,3kg (35,2-97,5).

L'IMC moyen est normal, à $22,9 \text{ kg/m}^2$ (15,0-38,0) (IMC médian 21,9). Sont à noter 4 IMC inférieurs à 18,4 parmi ces 15 patients.

Les motifs d'hospitalisation sont repris dans le graphique 1, chaque patient pouvant avoir plusieurs motifs d'hospitalisation. Le plus fréquent est l'altération de l'état général (AEG) chez 5 patients sur 15. Viennent ensuite les chutes : 4 patients sur 15, puis un AVC, une pneumopathie ou des troubles du comportement chez 3 patients sur 15 pour chacun de ces motifs.

Motifs d'hospitalisation (plusieurs motifs possibles par patient).

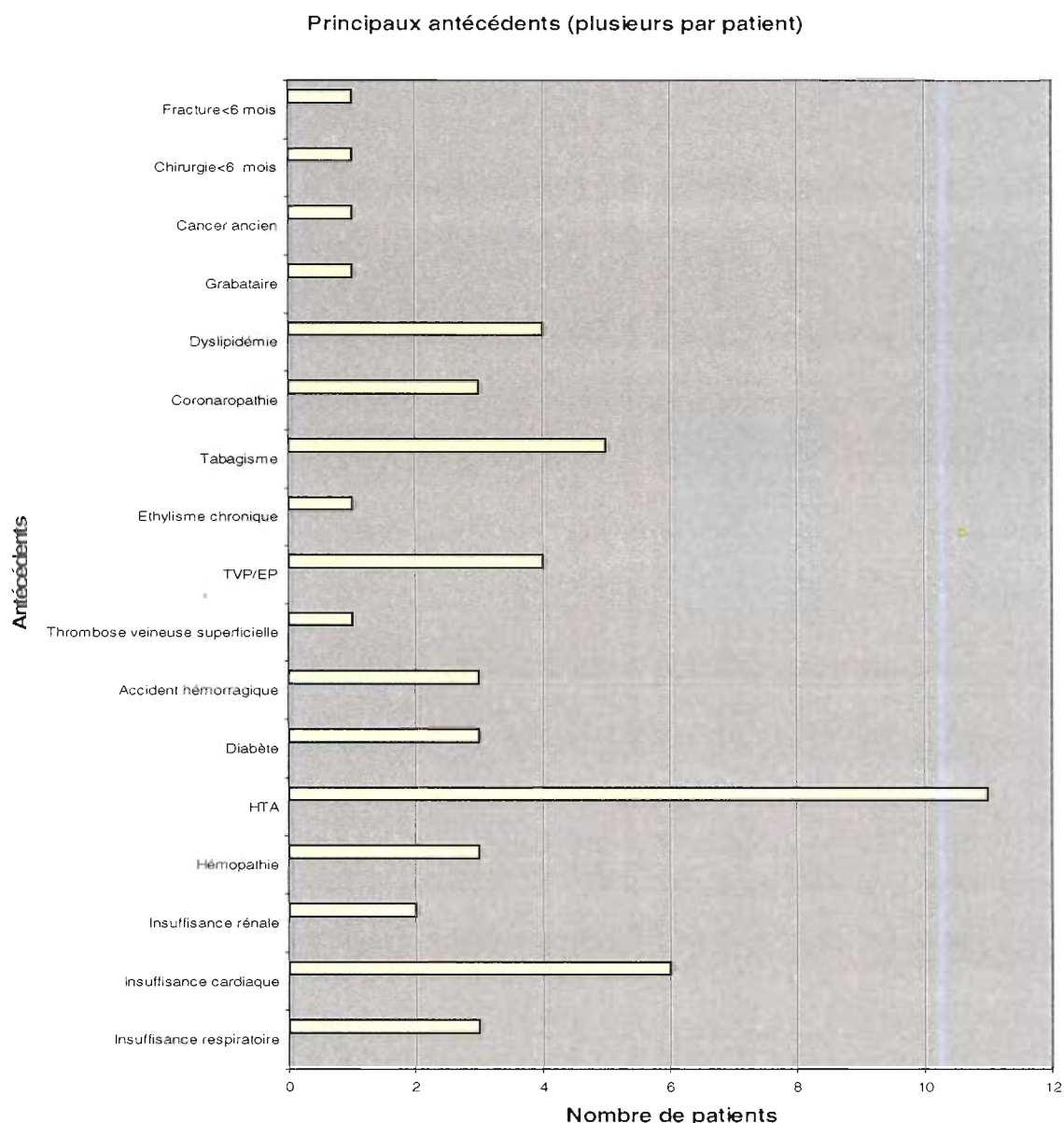
Graphique 1



Les antécédents médicaux des patients sont repris dans le graphique 2. Les plus fréquemment retrouvés sont l'HTA (11 patients sur 15) puis l'insuffisance cardiaque chronique (6/15). A noter que les antécédents de MTEV, thromboses superficielles et d'accidents hémorragiques ont respectivement des fréquences de 4/15, 1/15 et de 3/15.

Antécédents personnels des patients.

Graphique 2



Durant l'étude 8 des 15 patients ont reçu de l'aspirine associée au traitement par énoxaparine. Quatre sont traités par Kardégic 160 mg, 3 par Kardégic 75 mg et 1 par 150 mg d'aspirine.

Durant les 12 semaines de recueil, 2 patients sont sortis prématurément de l'étude : un pour une épistaxis (hémorragie mineure) et l'autre après transfert précoce dans un autre établissement.

Nous n'avons constaté aucun accident thrombo-embolique ou hémorragique durant la période de deux semaines suivant la fin de recueil des données.

IV. 1. 1) Le taux d'hémoglobine.

Le taux d'hémoglobine moyen est de $11,6 \pm 1,1$ g/dL (10,0-13,8) à J1.

Ce chiffre moyen reste stable durant le séjour hospitalier, celui-ci étant respectivement de 11,7 (9,3-14,9) et de 11,3 (7,8-13,2) à J6 et J12.

IV. 1. 2) La concentration plaquettaire.

Parmi ces 15 patients prélevés à 5 reprises durant l'étude, il n'y a eu aucun cas de TIH.

Les taux moyens de plaquettes à J1 et J12 sont de 248 ± 83 G/L (112-433) et de 376 ± 176 G/L (185,0-816,0), ce qui correspond à une augmentation de la concentration plaquettaire moyenne de 51,9%.

Pour les patients 7 et 8, il est à noter une augmentation progressive de la concentration plaquettaire, supérieure à 500G/L lors de deux mesures consécutives en J9 et J12. Dans les deux cas, un important syndrome inflammatoire et une histoire infectieuse sont retrouvés.

IV. 1. 3) L'albuminémie.

L'albuminémie moyenne est aux limites de la définition biologique de dénutrition ; en effet, dans sa note de Septembre 2003 l'ANAES précisait que le diagnostic de dénutrition pouvait être évoqué chez l'adulte en dehors de tout syndrome inflammatoire pour une albuminémie < 30g/L et que le diagnostic de dénutrition sévère pouvait être évoqué chez le sujet âgé de plus de 70 ans avec une albuminémie < 25 g/L (85). A J1, l'albuminémie moyenne de ces 15 patients est de $29,6 \pm 5,8$ g/L (19,7-39,4) (médiane 29,7 g/L). Cette valeur reste stable durant la durée de l'étude. A J1, la proportion de patients ayant une albuminémie respectivement < 25 g/L et <30 g/L est de 3/14 et de 7/14. A J12, les proportions respectives sont de 2/13 et de 7/14.

IV. 2) Activité anti-Xa plasmatique.

A J3, l'activité anti-Xa moyenne est de $0,37 \pm 0,15$ UI/mL (médiane 0,375 UI/mL).

A J6, l'activité anti-Xa moyenne est de $0,44 \pm 0,18$ UI/mL (médiane 0,42 UI/mL).

A J9, l'activité anti-Xa moyenne est de $0,41 \pm 0,15$ UI/mL (médiane 0,44 UI/mL).

A J 12, l'activité anti-Xa moyenne est de $0,42 \pm 0,16$ UI/mL (médiane 0,415 UI/mL)

La valeur la plus élevée d'activité anti-Xa plasmatique a été mesurée chez un patient à 0,71 UI/mL à J6.

IV. 2. 1) Groupes de patients classés selon les variations de l'activité anti-Xa.

Pour chaque patient, un graphique indiquant les variations au cours du temps de l'activité anti-Xa (de J1 à J12), de la créatininémie, de l'albuminémie ainsi que des DFG selon Cockcroft-Gault et Levey est réalisé. Nous avons établi un classement des 15 patients en 2 groupes suivant l'allure des courbes de l'activité anti-Xa et du DFG selon Cockcroft-Gault et Levey (graphique 3).

*Le groupe 1 correspond aux patients pour lesquels la courbe d'activité anti-Xa est au dessus de celle du DFG selon Cockcroft-Gault ou Levey ; il inclut les patients 2, 6, 10, 13 et 14.

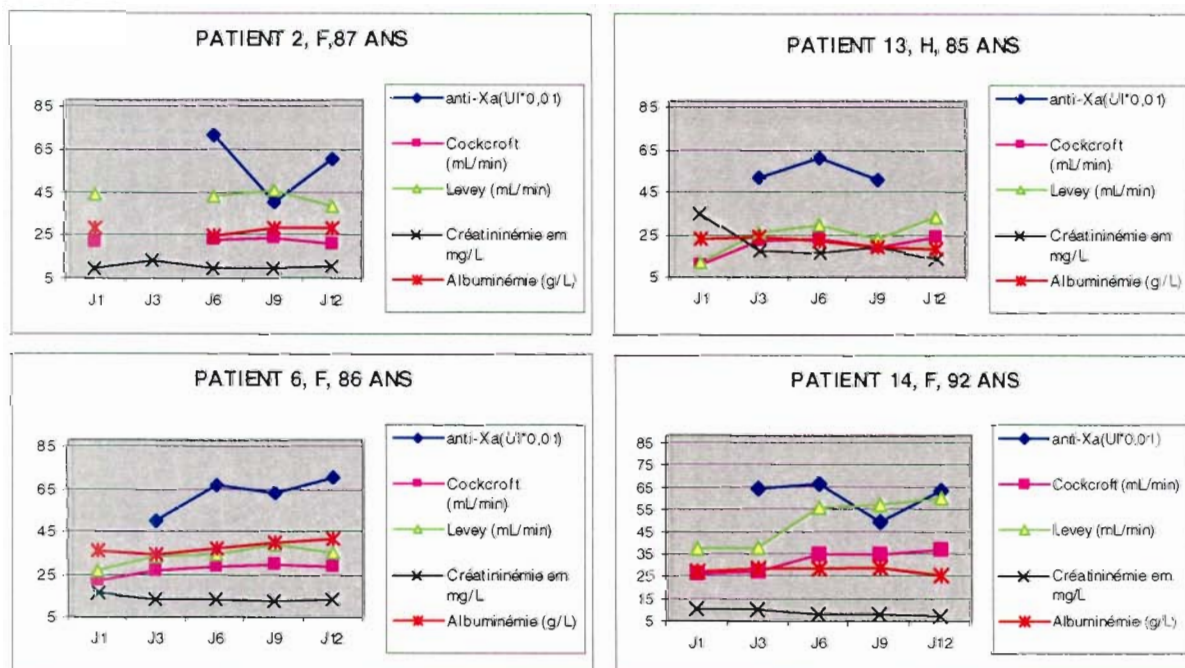
*Le groupe 2 correspond aux patients pour lesquels la courbe d'activité anti-Xa est en dessous de celle du DFG selon Cockcroft-Gault ou Levey, on y retrouve les patients 3, 4, 8, 9, 11, 12, 15.

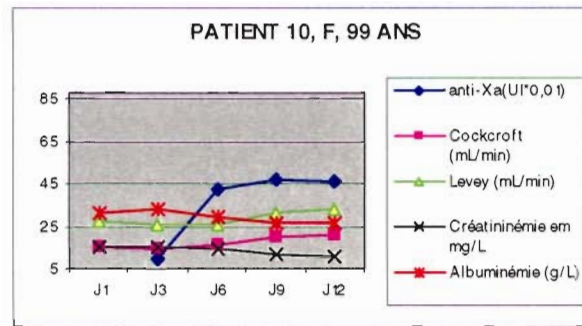
*certains patients n'ont pu être classés dans l'un de ces deux groupes en raison soit d'un manque de données soit parce que les 2 courbes se coupaient à deux reprises, ne mettant pas en évidence de nette tendance : patients 1, 5 et 7 (groupe 3).

Graphique 3 : ensemble des graphiques, où pour chaque patient est représenté la variation au cours du temps de l'activité anti-Xa (de J1 à J12), de la créatininémie, de l'albuminémie ainsi que des DFG selon Cockcroft-Gault et Levey.

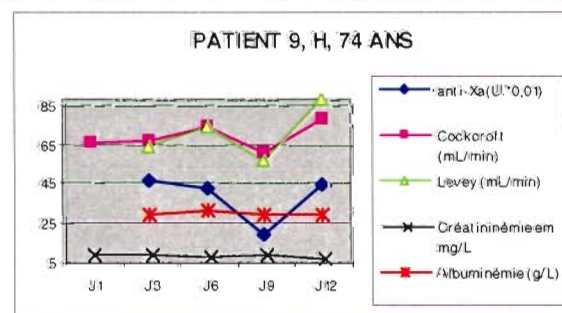
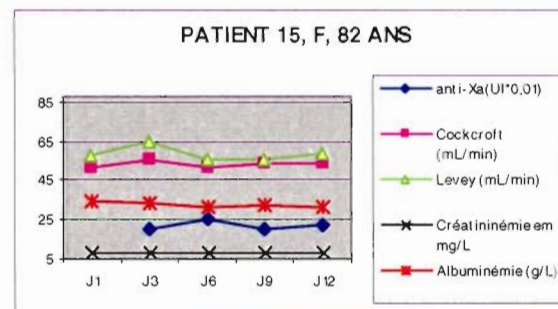
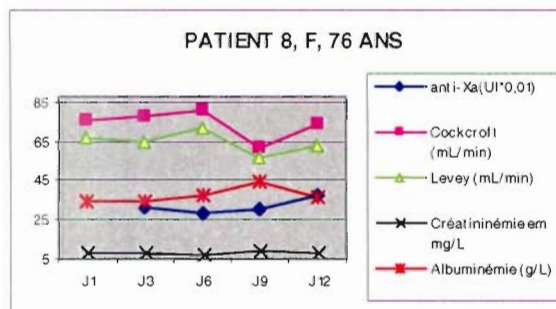
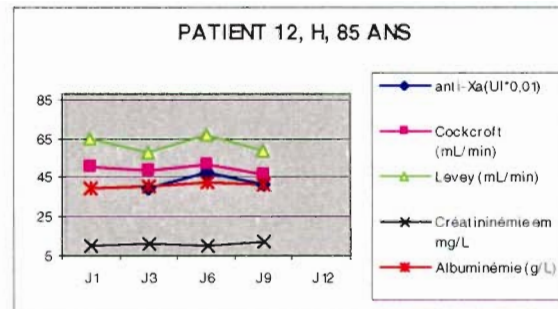
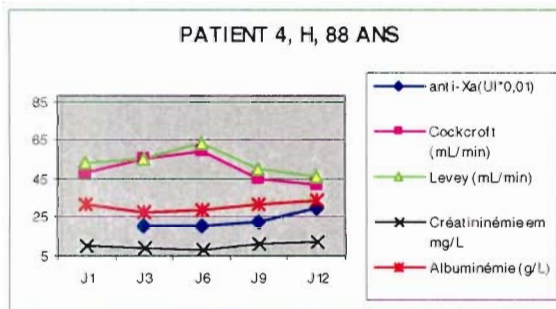
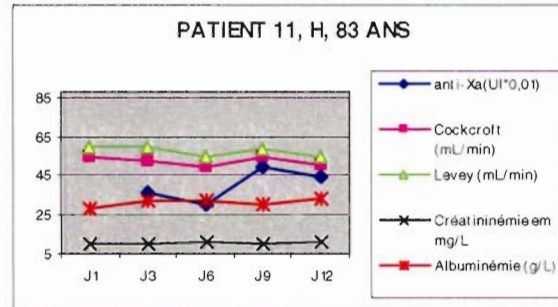
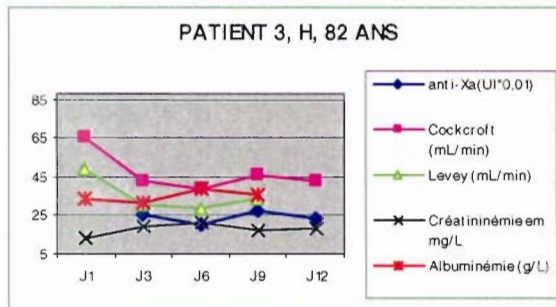
F = patient de sexe féminin et H = patient de sexe masculin.

GRUPE 1

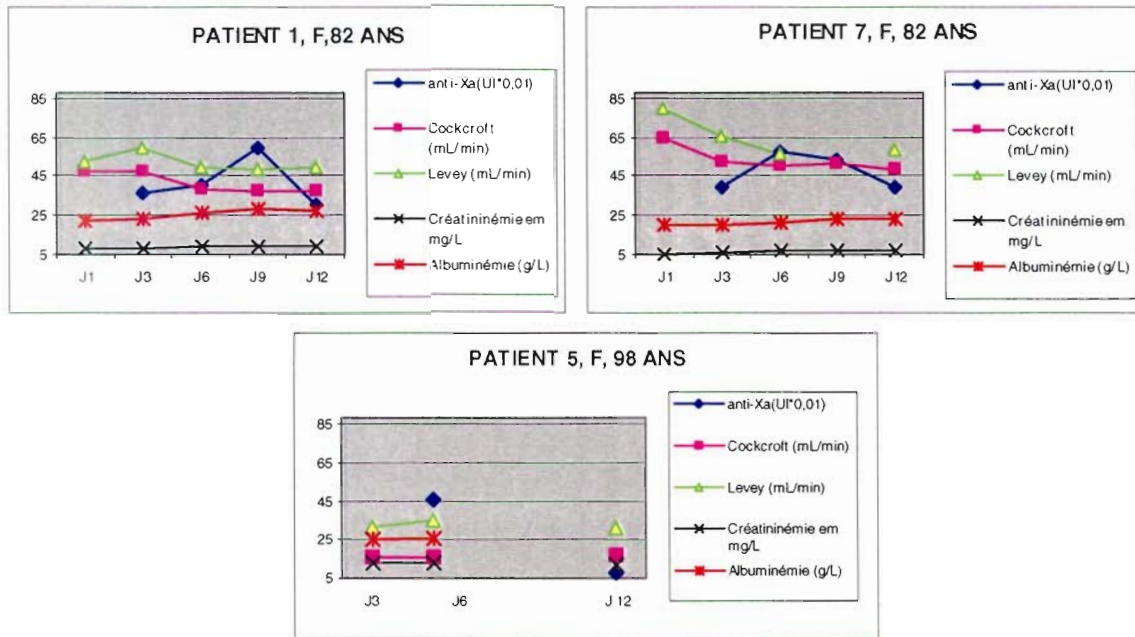




GROUPE 2



GROUPE 3



Il est intéressant de remarquer que pour tous les patients, à l'exception des patients 3 et 8, la courbe du DFG estimé selon Levey est nettement au dessus de celle du DFG estimé selon Cockcroft-Gault. Pour ces 2 patients c'est l'inverse. Ceux-ci ont les poids corporels les plus élevés de la série, respectivement de 105 et 80 kg à J1.

L'âge moyen des 5 patients du groupe 1 est de $89,8 \pm 5,8$ ans (85-99) (médiane 87 ans). L'âge moyen des 7 patients du groupe 2 est de $81,4 \pm 4,9$ ans (74-88) (médiane 82 ans). La différence d'âge entre les deux groupes est significative ($p=0,05$, selon Wilcoxon).

L'IMC moyen des patients du groupe 1 est de $19,5 \pm 4,0$ kg/m² (15,0-26,6) (médiane 18,4 kg/m²). L'IMC moyen des patients du groupe 2 est de $27,8 \pm 5,6$ kg/m² (21,8-38,0) (médiane 27,8 kg/m²). La différence d'IMC entre les 2 groupes est significative ($p=0,04$, selon Wilcoxon).

La différence d'albuminémie mesurée entre les 2 groupes à J6, J9 et J12 n'est pas significative (p respectifs selon Wilcoxon de 0,051, 0,051 et 0,14).

IV. 2. 2) Groupes de patients classés selon leur DFG.

Nous avons effectué un deuxième classement des patients en 3 groupes selon des valeurs de DFG qui correspondent aux différents stades de la définition internationale de l'insuffisance rénale chronique:

- *groupe A : DFG ≥ 60 mL/min.
- *groupe B : DFG compris entre 30 et 59 mL/min.
- *groupe C : DFG < 30 mL/min.

Il n'y a pas de différence significative dans les groupes A, B et C pour ce qui est de l'activité anti-Xa moyenne mesurée à J6, J9 et J12 ; et cela quelle que soit l'estimation du DFG utilisée. Toutefois il semble qu'une tendance à la différence existe pour l'estimation selon Cockcroft-Gault ($p=0,09$, $0,18$ et $0,09$ selon Kruskal-Wallis à J6, J9 et J12) ce qui n'est pas le cas pour l'estimation selon Levey. ($p=0,38$, $0,35$ et $0,8$ selon Kruskal-Wallis) (tableaux 8 et 9).

Tableau 8 : activité anti-Xa moyenne exprimée un UI/mL, dans les groupes A (DFG ≥ 60 mL/min), B ($30 \text{ mL/min} \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ mL/min}$) et C (DFG $< 30 \text{ mL/min}$), DFG estimé selon Cockcroft-Gault.

	J6	J9	J12
Groupe A	0,35	0,24	0,405
Groupe B	0,38	0,405	0,36
Groupe C	0,61	0,51	0,59

Tableau 9, activité anti-Xa moyenne exprimée un UI/mL, dans les groupes A (DFG ≥ 60 mL/min), B ($30 \text{ mL/min} \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ mL/min}$) et C (DFG $< 30 \text{ mL/min}$), DFG estimé selon Levey.

	J6	J9	J12
Groupe A	0,34		0,405
Groupe B	0,51	0,39	0,45
Groupe C	0,41	0,51	

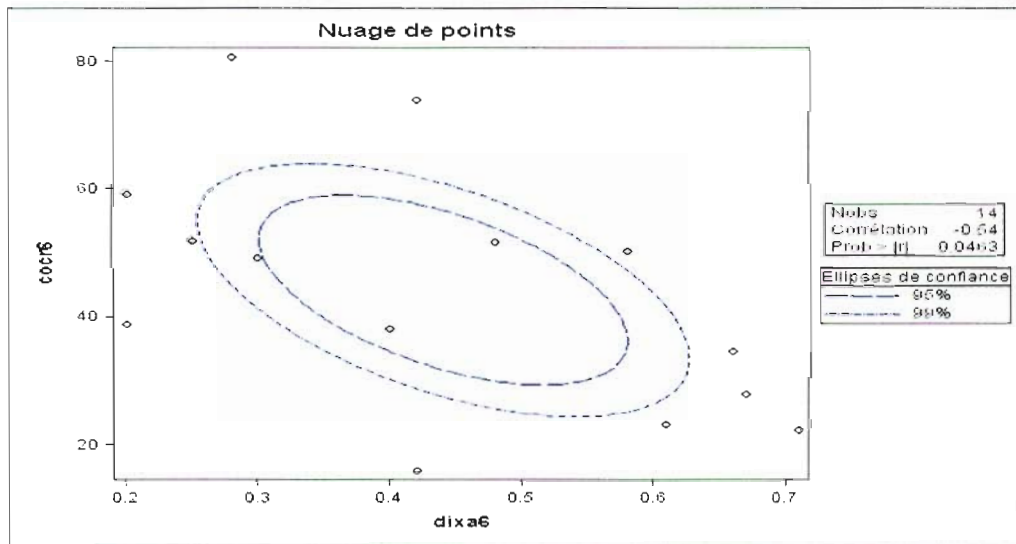
Admettons maintenant que ces groupes soient ramenés à deux (DFG estimé selon Cockcroft-Gault $\geq 30 \text{ mL/min}$ ou $< 30 \text{ mL/min}$), une différence significative est retrouvée à J12 entre ces deux groupes (activité anti-Xa moyenne de $0,37 \text{ UI/mL}$ si $\text{DFG} \geq 30 \text{ mL/min}$ et de $0,59 \text{ UI/mL}$ si $\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$; $p=0,03$ selon Kruskal-Wallis).

La même constatation est faite à J12 avec le DFG estimé selon Levey si l'on place le seuil à 40 mL/min (activité anti-Xa moyenne de $0,39 \text{ UI/mL}$ si $\text{DFG} \geq 40 \text{ mL/min}$ et de $0,59 \text{ UI/mL}$ si $\text{DFG} < 40 \text{ mL/min}$; $p=0,04$ selon Kruskal-Wallis).

IV. 2. 3) Corrélations de Spearman entre DFG et activité anti-Xa.

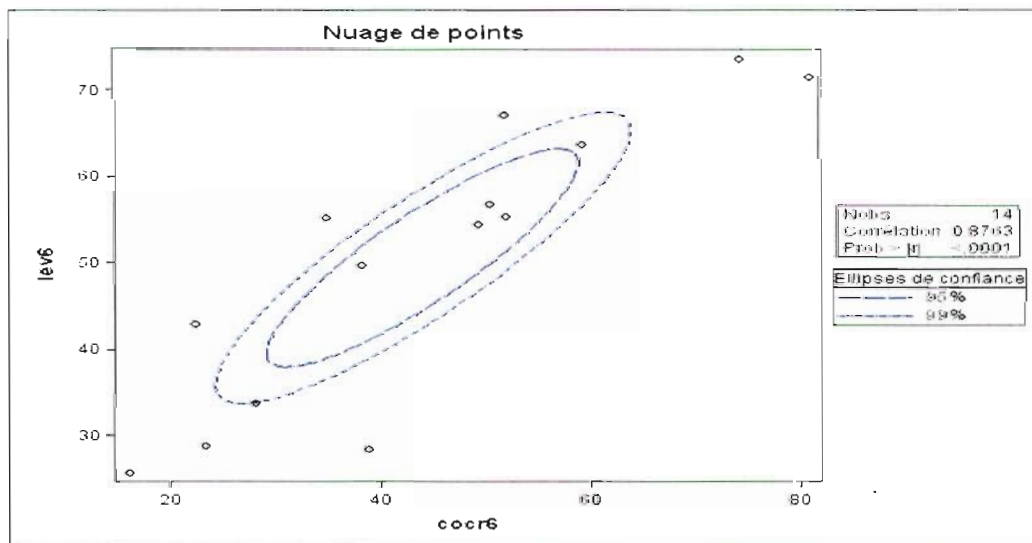
Une corrélation négative significative est notée à J6 entre l'activité anti-Xa et le DFG estimé selon Cockcroft-Gault (graphique 4). Le seuil de significativité n'est pas atteint avec le DFG estimé selon Levey. D'une manière générale, les p obtenus avec le DFG estimé selon la formule de Cockcroft à J6, J9 et J12 (respectivement de $0,02$, $0,09$ et de $0,07$) sont plus faibles que ceux obtenus avec la formule de Levey ($p=0,48$, $0,40$ et $0,43$).

Graphique 4 : corrélation de Spearman entre l'activité anti-Xa et le DFG estimé selon Cockcroft-Gault à J6, $p=0,02$.



A J6, J9 et J12 il existe une corrélation élevée et significative entre les DFG estimés selon les deux méthodes : p respectifs : $<0,0001$, 0,0115, et 0,0007 (graphique 5).

Graphique 5 : corrélation de Spearman entre les DFG estimés selon Cockcroft-Gault et Levey à J6 ; $p<0,0001$.



Aucune corrélation significative entre l'âge et l'activité anti-Xa n'est retrouvée (p respectifs à J6, J9 et J12 de 0,16, 0,38, et 0,10).

V. Discussion.

Nous avons étudié les facteurs influençant l'activité anti-Xa plasmatique chez les sujets âgés (> 65 ans) traités par énoxaparine en prévention médicale d'une TVP chez les 15 premiers patients d'une étude devant en comporter au total 123.

Cette série a les limitations d'une petite série et concerne des résultats préliminaires.

Toutefois il est possible au vu des résultats de classer les patients selon deux groupes en fonction de l'aspect des courbes des valeurs d'activité anti-Xa et de DFG en fonction du temps: le premier est caractérisé par des activités anti-Xa élevées et des DFG bas, le deuxième par des activités anti-Xa basses et des DFG élevés.

Les patients de ces deux groupes présentent des différences statistiquement significatives d'âge et d'IMC moyens.

Les patients du premier groupe présentent une albuminémie moyenne plus basse que celle présentée par le deuxième groupe sans que cette différence atteigne le seuil de significativité (les p à J6 et J9 étant de $p=0,051$).

Quand on classe en trois autres groupes les patients selon le DFG en suivant les trois stades de la définition internationale de l'insuffisance rénale chronique, on note une tendance à l'augmentation des valeurs moyennes d'anti-Xa avec la baisse du DFG, plus nette en cas de mesure de ce dernier avec la formule de Cockcroft. Cette augmentation n'est toutefois pas significative.

Quand les patients sont classés en seulement 2 groupes : DFG selon Cockcroft $\geq$ ou $<$ à 30mL/min, la différence d'activité anti-Xa moyenne entre ces deux groupes devient significative à J12 (activité anti-Xa élevée si DFG bas). Il faut placer le seuil à 40 mL/min pour obtenir le même résultat avec la formule de Levey.

Par ailleurs, une corrélation négative significative a été notée à J6 chez les 15 patients de notre étude entre l'activité anti-Xa et le DFG estimé selon Cockcroft-Gault.

A notre connaissance, la seule publication à ce jour ayant permis de suivre l'évolution de l'activité anti-Xa plasmatique générée par une HBPM en traitement prophylactique de TVP en situation clinique de risque médical dans une population de sujets âgés a été réalisé par Isabelle Mahé (14).

La population étudiée par I. Mahé et la nôtre sont semblables. Il s'agit bien là d'une population gériatrique (âge moyen de $82,5 \pm 10,7$ ans et de $85,4 \pm 6,9$ ans respectivement dans la population d'I. Mahé et dans notre « échantillon » de population), avec un poids ($59,6 \pm 13,3$ kg vs $60,2 \pm 17,6$ kg à J1) et une répartition hommes/femmes comparables (76,5% de femmes dans la population d'I. Mahé, 60 % dans la nôtre). Il est à noter que dans l'étude de référence Medenox (6), la population était un peu plus jeune (âge moyen $73,1 \pm 10,8$ ans dans le groupe recevant 4000 UI d'énoxaparine) et la distribution homme/femme de 50%.

Les diagnostics d'hospitalisation sont analogues dans les deux études. Les motifs apparaissant dans notre étude et non dans la seconde sont l'AEG, la décompensation rénale, la rhabdomyolyse et l'hypothermie ; ces deux derniers motifs s'expliquant probablement par le nombre élevé de chutes (4/15, 27%). Dans l'étude d'I Mahé, les 2 motifs d'hospitalisation que nous ne retrouvons dans la nôtre sont une néoplasie et une TVP/EP qui pour ce dernier était un critère d'exclusion dans notre protocole. Nous soulignerons ici que 5 de nos patients sur 15 soit 33,3% ont des antécédents de MVTE ou de thrombose superficielle, et que l'HTA est la pathologie chronique la plus répandue dans cette population. Aucune pathologie

thromboembolique n'a cependant été diagnostiquée que ce soit dans les 12 jours de l'étude ou dans les 15 jours qui l'ont suivie.

La comparaison des facteurs de risque hémorragique met en évidence dans notre population l'absence de consommation régulière d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) avant l'hospitalisation ainsi qu'une prise quotidienne d'aspirine associée au traitement par énoxaparine chez 8 de nos 15 patients (53,3% contre 8,8% dans la population d'I Mahé). Le seul événement hémorragique (en dehors de quelques petits hématomes nettement < à 5cm de diamètre) survenu chez ces 15 patients est une épistaxis non sévère survenue chez une patiente de 98 ans. Des complications hémorragiques ont été constatées chez 17,6% des patients de l'étude d'I Mahé (10 cas d'hémorragies mineures [7 hématomes > 5 cm de diamètre, 1 hémocjonctivite, 1 hématome du genou après 1 chute], une hématomèse et un méléna majeurs). Pour la patiente de notre série ayant présenté une épistaxis, les injections quotidiennes d'énoxaparine ont été interrompues, l'indication de thromboprophylaxie pouvant alors être levée.

Dans notre étude, aucun effet indésirable grave nécessitant l'arrêt du traitement n'a été observé, en particulier aucune hémorragie importante ni aucun cas de TIH. Le taux moyen d'hémoglobine est resté stable tout au long des 12 jours respectivement à 11,6, 11,7 et 11,3 g/dL à J1, J6 et J12. La concentration plaquettaire moyenne a quant à elle eu tendance à l'augmentation. En effet, les taux moyens de plaquettes à J1 et J12 sont de 248 ± 83 G/L (112-433) et de 376 ± 176 G/L (185,0-816,0), ce qui correspond à une augmentation de la concentration plaquettaire moyenne de 51,9%. Cette augmentation peut être expliquée principalement par un état inflammatoire prolongé en relation directe avec la pathologie ayant motivé l'hospitalisation des patients (86-88). Une autre cause pourrait être également évoquée, il s'agit de la possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes liée à l'utilisation de l'énoxaparine.

Alors qu'I Mahé ne retrouvait qu'une relation entre l'activité anti-Xa et le poids corporel, nous avons démontré une différence statistiquement significative pour ce qui est de l'IMC et de l'âge moyen des patients si on les classe en 2 groupes selon l'allure des courbes d'activité anti-Xa plasmatique et de DFG. L'albuminémie a tendance à être plus basse chez les patients ayant une activité anti-Xa élevée et un DFG bas. Ces constatations préliminaires, et à confirmer avec la suite de cette étude, corroborent l'hypothèse que plus un patient est maigre, dénutri et âgé et plus il est probable que l'activité anti-Xa générée par une HBPM qui lui a été administrée soit élevée. Ce résultat va dans le même sens que celui de l'étude sus-citée. Cependant aucune étude n'a évalué à ce jour les variations de l'activité anti-Xa générée par une HBPM en fonction de l'albuminémie chez le sujet âgé à notre connaissance. On retrouve quelques articles analysant l'influence de l'IMC et de l'albuminémie sur la mortalité. Corti MC (89) a montré en 1994 que l'albuminémie est un facteur de risque indépendant de mortalité chez le sujet âgé, ainsi une hypoalbuminémie (< 35 g/L) est associée à un risque statistiquement significatif de mortalité en comparaison au groupe de référence où l'albuminémie est >43 g/L (hommes : risque relatif de 1,9 IC 95% (1,1-3,1) ; et femmes : 3,7 IC 95% (2,5-5,5)). Breeze et son équipe (90) ont mis en évidence le fait qu'un $IMC < 22,7 \text{ kg/m}^2$ chez un sujet âgé est associé à un taux de mortalité plus élevé.

Chez les 15 patients étudiés, l'IMC moyen est de $22,9 \text{ kg/m}^2$ et l'albuminémie moyenne (à J1) est de $29,6 \pm 5,8$ g/L. Cette population de personnes âgées présente des signes de dénutrition protéino-énergétique (85); outre l'âge des patients de notre petite série, les valeurs d'albuminémie et d'IMC en font une population fragile.

I Mahé n'a pas pu conclure à un lien statistique significatif entre l'activité anti-Xa et la clairance de la créatinine évaluée selon la formule de Cockcroft et Gault. Elle retrouvait par ailleurs des activités anti-Xa moyennes plus élevées ($0,52 \pm 0,20$ UI anti-Xa/mL lors du 1^{er} prélèvement (J1 ou J2), $0,61 \pm 0,18$ UI anti-Xa/mL lors du 2^e après $8,4 \pm 1,2$ jours d'étude), que celles présentées dans la sous étude de Medenox où l'activité anti-Xa moyenne après 10 ± 4 jours était de $0,41$ UI anti-Xa/mL (91). Lors des 1^{er} prélèvements, I Mahé retrouvait 57,4% d'activités anti-Xa $>0,5$ UI/mL avec 2 valeurs >1 UI/mL, lors de la 2^e série de mesures le pourcentage de valeurs $> 0,5$ UI/mL était de 69,4% avec 1 mesure > 1 UI/mL.

Dans nos résultats, la valeur la plus élevée d'activité anti-Xa plasmatique a été mesurée chez un patient à $0,71$ UI/mL à J6. Les activités anti-Xa moyennes à J3, J6, J9 et J12 sont respectivement de $0,37 \pm 0,15$ UI/mL, $0,44 \pm 0,18$ UI/mL, $0,41 \pm 0,15$ UI/mL et de $0,42 \pm 0,16$ UI/mL. A J3 et J9 respectivement, 2 patients sur 14 (14%) et 4 patients sur 14 (29%) ont une activité anti-Xa $> 0,5$ UI/mL.

Nous rappellerons que suivant le RCP LovenoxTM (61), après des administrations sous-cutanées répétées d'une dose de 4000 UI anti-Xa une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint au 2^e jour avec une activité de l'énoxaparine moyenne supérieure d'environ 15 % à celle obtenue après une dose unique. L'activité plasmatique maximale observée entre la 3^e et la 4^e heure après la SC est de $0,43 \pm 0,11$ UI anti-Xa/ mL (après 4000 UI anti-Xa) en traitement prophylactique et de $1,01 \pm 0,14$ (après 10 000 UI anti-Xa) en traitement curatif.

Selon Nieuwenhuis HK (65), il n'est pas prouvé que le niveau d'activité anti-Xa reflète précisément le risque hémorragique, toutefois un niveau plasmatique très élevé est cependant prédictif d'un risque hémorragique accru. Cette observation semble se vérifier si l'on compare notre population à celle d'I Mahé. En effet, les patients d'I Mahé ont des activités anti-Xa mesurées plus élevées que les nôtres ; ils présentent également des accidents hémorragiques nettement plus fréquents.

Sanderink GJ, par son étude de pharmacocinétique (13), a pu montrer que la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de l'énoxaparine ainsi que l'activité anti-Xa augmentaient de manière significative dans le groupe IR sévère et qu'il existait un phénomène d'accumulation entre J1 et J4 (seule la différence entre sujets sains et ceux du groupe IR sévère était statistiquement significative). Un effet d'accumulation est également retrouvé dans l'étude d'I Mahé

Dans les résultats préliminaires de notre étude, bien que certains sujets aient des valeurs d'activité anti-Xa correspondant à des valeurs dites « curatives », et malgré un DFG souvent bas, nous n'observons pas cet effet d'accumulation. Ceci demande à être vérifié dans la suite de ce travail.

L'activité anti-Xa moyenne est significativement plus haute (à J12) chez les patients ayant un DFG estimé selon Cockcroft-Gault < 30 mL/min par rapport à ceux ayant un DFG ≥ 30 mL/min. Elle est également significativement plus élevée (à J12) chez les patients ayant un DFG estimé selon Levey < 40 mL/min par rapport à ceux ayant un DFG ≥ 40 mL/min.

Une corrélation négative significative a également été notée chez les patients de notre série à J6 entre l'activité anti-Xa et le DFG estimé selon Cockcroft-Gault.

Alors même que la formule de Cockcroft-Gault a tendance à sous-estimer de manière importante le DFG chez le sujet âgé de plus de 65 ans et que la formule de Levey (MDRD) pourrait présenter des avantages chez le sujet âgé (76;77), la formule de Cockcroft-Gault pourrait ici mieux estimer le risque d'avoir une anti-Xa élevée, sous réserve de confirmation

de ces résultats. Par ailleurs, il apparaît que les seuils de « risque » puissent être différents si on estime le DFG avec les deux formules.

L'analyse des différents graphiques, où pour chaque patient est représentée la variation au cours du temps de l'activité anti-Xa (de J1 à J12), de la créatininémie, de l'albuminémie ainsi que des DFG selon Cockcroft-Gault et Levey permet de faire une remarque intéressante. Pour tous les patients, à l'exception de ceux portant les numéros d'anonymat 3 et 8, la courbe du DFG estimé selon Levey est au dessus de celle du DFG estimé selon Cockcroft-Gault (différence de 10 points environ), ce qui corrobore les résultats de la littérature (17, 75-77). Concernant les deux patients chez lesquels les valeurs de DFG selon Cockcroft sont supérieures à celles du DFG selon Levey, leurs poids corporels sont les plus élevés de la série, respectivement de 105 et 80 kg à J1, avec un IMC respectivement de 38 et 28 kg/m². Cette constatation va dans le sens de Verhave JC (77), à savoir une tendance à la surestimation du DFG par l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault chez les sujets en surpoids (25 < IMC en kg/m² ≤ 30) et une surestimation chez les sujets obèses avec un IMC > 30kg/m² (+10,1 mL/min/1,73m²).

VI. Conclusion.

L'analyse préliminaire des résultats des 15 premiers patients de notre étude laisse supposer qu'il pourrait y avoir un lien entre l'activité anti-Xa plasmatique d'une part, l'âge et l'IMC d'autre part. Par ailleurs nous avons noté une activité anti-Xa moyenne significativement plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère selon Cockcroft par rapport aux autres. Si cette estimation comporte des limites chez le sujet âgé (tendance notamment à sous-estimer le DFG), elle pourrait avoir un petit avantage sur l'estimation selon Levey pour apprécier le risque qu'a un patient âgé d'avoir une activité anti-Xa élevée sous Lovenox™ à posologie préventive. Les activités anti-Xa chez ces 15 patients restent encore modérément élevées, alors que leur DFG moyen selon Cockcroft-Gault est de $42,9 \pm 18,2$ mL/min et leur âge moyen de $85,4 \pm 6,9$ ans. Une seule patiente a présenté une hémorragie mineure alors même que l'activité anti-Xa était basse. Ces résultats n'appellent pas à réduire la posologie du Lovenox™ en prévention de TVP chez les patients très âgés insuffisants rénaux. Toutefois nous insistons encore sur le fait qu'il s'agit là de résultats préliminaires, et donc critiquables. Ils seront à confronter à l'analyse finale des résultats des 123 patients de l'étude.

Bibliographie

- (1) Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
- (2) Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-8.
- (3) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- (4) Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- (5) Loi n° 2004-806 du 9 Août 2004 relative à la Santé Publique. *Journal Officiel de la République Française*. Paris, 2004 Aug 11.
- (6) Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
- (7) Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
- (8) Duneton P. Héparines de Bas Poids Moléculaire et Risque Hémorragique. Lettres aux prescripteurs. Paris : *Affsaps*, 2000 Sep.
- (9) Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:753-9.
- (10) Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003;43:586-90.
- (11) Collet JP, Montalescot G, Fine E, Golmard JL, Dalby M, Choussat R, et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:8-14.
- (12) Hulot JS, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahe I, Ankri A, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit* 2004;26:305-10.

- (13) Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-31.
- (14) Mahe 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.
- (15) ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Service des recommandations et références professionnelles. Paris : *Anaes*, 2002 Sep.
- (16) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- (17) Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
- (18) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- (19) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
- (20) Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-85.
- (21) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- (22) INSERM. Service d'information sur les causes médicales de décès. Site internet : <http://sc8.vesinet.inserm.fr> .Paris, *Inserm*, 2006.
- (23) Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002;88:592-7.
- (24) Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119(Suppl 1):176S-93S.
- (25) Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-7.
- (26) Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:555-68.

- (27) Fronck A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J Vasc Surg* 2001;33:1050-6.
- (28) Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997;97:775-84.
- (29) Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1269-79.
- (30) Sweeney JD, Hoernig LA. Age-dependent effect on the level of factor IX. *Am J Clin Pathol* 1993;99:687-8.
- (31) Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative Aging Study. *J Clin Invest* 1987;80:1527-34.
- (32) Ariens RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ. Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2012-6.
- (33) Cadroy Y, Pierrejean D, Fontan B, Sie P, Boneu B. Influence of aging on the activity of the hemostatic system: prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992;34:43-6.
- (34) Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;85:3144-9.
- (35) Pieper CF, Rao KM, Currie MS, Harris TB, Chen HJ. Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:649-657.
- (36) Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Rodriguez B, Boineau R, Kuller LH, et al. Relationship of plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:499-504.
- (37) Dolan G, Neal K, Cooper P, Brown P, Preston FE. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol* 1994;86:798-803.
- (38) Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:263-8.
- (39) Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovasc Res* 2005;66:276-85.

- (40) Schattelman KA, Goossens FJ, Scharpe SS, Neels HM, Hendriks DF. Assay of procarboxypeptidase U, a novel determinant of the fibrinolytic cascade, in human plasma. *Clin Chem* 1999;45:807-13.
- (41) Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- (42) Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769-74.
- (43) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr., et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(Suppl 1):132S-75S.
- (44) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- (45) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
- (46) Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-83.
- (47) Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999;14:55-61.
- (48) Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico, Oger E, Wahl D, Conard J, Meyer G, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:71-6.
- (49) Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
- (50) Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31.
- (51) Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin iii and by gel filtration. *Thromb Res* 1976;9:575-83.
- (52) Samama MM, et al. Pharmacologie des héparines de bas poids moléculaire. *Médecine Thérapeutique* 1996;2:395-402.
- (53) Clément AR. Pharmacothérapie des HBPM. *Medscope*. 1998.
- (54) Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 (Suppl 3):5-16.

- (55) Wood AJJ. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- (56) Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996;76:529-34.
- (57) Kleber FX, Witt C, Flosbach CW, and the Prince Study Group. Study to compare the efficacy and safety of the LMWH enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients with cardiopulmonary diseases. *Ann Hematol* 1998;76(Suppl 1):A 93.
- (58) Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996;26 (Suppl 2):49-56.
- (59) Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
- (60) Jacobs LG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolic disease in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1472-8.
- (61) Aventis Pharmaceuticals. Lovenox, product information. Paris: *Aventis Pharmaceuticals*, 2006.
- (62) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):338S-400S.
- (63) Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:799-807.
- (64) Boneu B, Faruel-Bille V, Pierrejean D, Gabaig AM. Limitations of the chronometric assays to determine plasma antifactor Xa activity during low molecular weight heparin therapy. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33:287-91.
- (65) Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991;78:2337-43.
- (66) Insuffisance rénale chronique et santé publique. Intervention de Bernard Kouchner, ministre délégué à la santé. La Sorbonne, Paris. 2001 Sep 22.
- (67) Legrain M, Jacobs C. Chronic renal insufficiency. A permanent public health problem. *Bull Acad Natl Med* 1999;183:11-21.

- (68) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
- (69) Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004;141:95-101.
- (70) Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:474-85.
- (71) Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol* 1970;1:631-41.
- (72) Smith HW. Diseases of the kidney and urinary tract. In: The kidney: structure and function in health and disease. New York: *Oxford University Press* 1951, 836-887.
- (73) Smith HW. Measurement of the filtration rate. In: The kidney: structure and function in health and disease. New York: *Oxford University Press* 1951, 39-62.
- (74) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- (75) Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
- (76) Froissart M, Rossert J. How to improve estimation of renal function in the elderly?. *Rev Prat* 2005;55:2223-9.
- (77) Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:233-41.
- (78) Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338-49.
- (79) Loos C, Briancon S, Frimat L, Hanesse B, Kessler M. Effect of end-stage renal disease on the quality of life of older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:229-33.
- (80) Pautas E, Siguret V, d'Urso M, Laurent M, Gaussem P, Fevrier M, et al. Monitoring of tinzaparin in a ten day treatment dose in elderly patients. *Rev Med Interne* 2001;22:120-6.
- (81) Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002;25:725-33.

- (82) Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselin B, Laurent M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000;84:800-4.
- (83) Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, Sie P, d'Azemar P, Necciari J, 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;79:1162-5.
- (84) Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165:341-5.
- (85) ANAES. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Service de recommandations professionnelles. Paris : *Anaes*, 2003 Sep.
- (86) Delisle V, Sultan-Alfonsi AM, Souchet JL, Gardembas M, Zandecki M. Reactive thrombocytosis at risk for thrombosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:508-11.
- (87) Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245:295-300.
- (88) Pearson TC. Diagnosis and classification of erythrocytoses and thrombocytoses. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:695-720.
- (89) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994;272:1036-42.
- (90) Breeze E, Clarke R, Shipley MJ, Marmot MG, Fletcher AE. Cause-specific mortality in old age in relation to body mass index in middle age and in old age: follow-up of the Whitehall cohort of male civil servants. *Int J Epidemiol* 2006;35:169-78.
- (91) Bara L, Boutitie F; Samama MM, Cohen AT, Combe S, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AGG. Correlation of plasma coagulation parameters with treatment, patients characteristics and outcome in the MEDENOX trial (abstract P2306). *Thromb Haemost* 2001.

Annexes.

Figure 1 : L'âge, un facteur indépendant de risque de thrombose. Données épidémiologiques.

Figure 2 : Modifications vasculaires observées avec l'âge.

Figure 3 : Schéma de la coagulation.

Figure 4 : Modélisation de l'évolution du DFG estimé avec l'âge pour les deux formules de référence, Cockcroft-Gault et Levey.

Tableau 1 : Prévalence des déficits en inhibiteurs de la coagulation et des mutations Q506 du facteur V et G20210 du gène du facteur II chez des sujets âgés hospitalisés à l'hôpital Charles-Foix (Ivry-sur-Seine) avec un diagnostic certain d'accident thromboembolique veineux. Résultats de deux études non publiées. Auteurs : Gouin I, Siguret V, Andreux JP.

Tableau 2: Prévalence des facteurs préthrombotiques dans la population Caucasienne et risque relatif associé de thrombose veineuse.

Tableau 3: Facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez 625 cas identifiés entre 1966 et 1990 dans le Comté d'Olmstedt, Minnesota, USA et comparés à 625 témoins appariés sur l'âge et le sexe et issus de la même population. Heit, 2000.

Tableau 4: Facteurs de risque de TVP dans une population de 494 patients ambulatoires médicaux (pas de chirurgie ni de plâtre dans les 3 semaines précédentes) recrutés en France entre Octobre 1990 et Décembre 1991 comparés à 494 témoins appariés sur l'âge et le sexe consultants pour une pathologie infectieuse rhinopharyngée ou grippale. Etude Sirius, Samama MM, 2000.

Tableau 5: Avantages des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF).

Tableau 6: Répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale chez les sujets âgés. A partir de deux études : USRDS (United States Renal Disease System) et EPIREL (Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en Lorraine).

Tableau 7: Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge clinique.

Tableau 8: Activité anti-Xa moyenne exprimée un UI/mL, dans les groupes A ($\text{DFG} \geq 60 \text{ mL/min}$), B ($30 \text{ mL/min} \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ mL/min}$) et C ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$), DFG estimé selon Cockcroft-Gault.

Tableau 9: Activité anti-Xa moyenne exprimée un UI/mL, dans les groupes A ($\text{DFG} \geq 60 \text{ mL/min}$), B ($30 \text{ mL/min} \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ mL/min}$) et C ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$), DFG estimé selon Levey.

Schémas 1 et 2 : Mécanisme d'action des héparines.

Graphique 1 : Motifs d'hospitalisation.

Graphique 2 : Antécédents personnels des patients.

Graphique 3 : Ensemble des graphiques, où pour chaque patient est représenté la variation au cours du temps de l'activité anti-Xa (de J1 à J12), la créatininémie, l'albuminémie ainsi que les DFG selon Cockcroft-Gault et Levey.

Graphique 4 : Corrélation entre l'activité anti-Xa et le DFG estimé selon Cockcroft-Gault à J6. Nuage de points.

Graphique 5 : Corrélation de Spearman entre les DFG estimés selon Cockcroft-Gault et Levey à J6 ; $p < 0,0001$.

Feuille 1 : Formulaire d'information.

Feuille 2 : Formulaire de consentement éclairé.

Feuille 3 : Cahier d'observation.

Feuille 4 : Formules de Cockcroft-Gault, Levey, et Chumlea.

Feuille 5 : Echelle d'activités instrumentales de la vie courante IADL-LAWTON.

Feuille 6 : Echelle d'activités instrumentales de la vie courante ADL de KATZ.

Feuille 7 : Echelle d'évaluation de l'état nutritionnel (MNA).

Feuille 8 : Evaluation de la mémoire : MMS de Folstein.

Formulaire d'information des patients (feuillet 1).

Formulaire d'information des patients

Lisez attentivement cette note et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.

ETUDE: Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (>65 ans) hospitalisés en service de court séjour gériatrique et bénéficiant d'une prévention de thrombose veineuse profonde par énoxaparine.

Nom du Promoteur: CHU Nancy.

**Adresse du promoteur: 29, avenue de Lattre de Tassigny
54000 NANCY**

Monsieur, Madame, Mademoiselle,

Vous êtes hospitalisé(e) dans le Centre de Gériatrie pour une ou plusieurs pathologies (maladies) qui vous imposent de rester au lit ou qui diminuent fortement votre mobilité habituelle.

Ces conditions, vos antécédents médicaux, votre âge mais également votre problème de santé actuel font qu'il existe un risque accru de développer une thrombose veineuse profonde (phlébite).

Il existe un médicament efficace pour lutter contre ce risque, il s'agit de l'énoxaparine commercialisée sous le nom de Lovenox™ 4000 unités, qui est administré par injection sous-cutanée (sous la peau) tous les jours. C'est une héparine de bas poids moléculaire qui appartient à la vaste famille des médicaments anticoagulants (qui fluidifient le sang).

En pratique courante ce médicament est très fréquemment utilisé, en effet il a été prouvé par une grande étude que son utilisation diminue fortement la fréquence de survenue d'une phlébite (de l'ordre de 60 %). Ainsi le Lovenox™ 4000 unités est très souvent prescrit aux patients de votre âge en une piqûre par jour lorsqu'ils sont malades et hospitalisés pour éviter les phlébites.

Comme tout traitement, le Lovenox™ 4000 unités peut cependant dans un petit nombre de cas entraîner des effets indésirables comme une hémorragie (saignement), une baisse du taux de plaquettes dans le sang, des hématomes (bleus) au point d'injection, une destruction de la peau, une allergie...pour les cas les plus importants.

Ces effets indésirables pourraient être plus fréquents chez les personnes de votre âge du fait, parfois, d'une accumulation du médicament (Lovenox™ 4000 unités) liée à un mauvais fonctionnement des reins.

Dans l'étude, sans bénéfice individuel direct, où nous proposons de participer, nous souhaitons évaluer ce qui peut augmenter la fluidité du sang (et le risque de saignement) chez les patients âgés prenant ce médicament pour prévenir la survenue d'une phlébite.

Dans tous les cas vous auriez reçu ce traitement, même en dehors de cette étude. La façon de donner le Lovenox™ 4000 unités n'est pas différente de la pratique habituelle. Vous recevrez ce traitement pendant 14 jours. Vous n'aurez pas plus de prises de sang ou de piqûres que vous participiez ou non à l'étude. C'est la surveillance et le nombre des analyses réalisées au niveau de ces prises de sang, qui seront renforcés.

Si vous donnez votre accord, vous aurez pendant quinze jours deux prises de sang par semaine d'environ 12 ml chacune permettant de contrôler le nombre de plaquettes (ce qui aurait été fait dans tous les cas), mais aussi le fonctionnement des reins ainsi que le niveau d'anticoagulation (fluidité du sang) généré par l'énoxaparine. Vous bénéficierez d'un examen régulier par un médecin du Centre de Gériatrie. En cas d'effet indésirable le traitement sera arrêté et vous serez alors soigné par un médecin spécialiste.

Votre participation peut permettre de mieux savoir comment surveiller les personnes âgées qui doivent prendre comme vous ce traitement, afin d'en diminuer au maximum les risques.

La durée totale de l'étude est de 1 an. Les résultats des différents prélèvements durant votre séjour vous seront communiqués dès que possible, à votre demande.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Vous êtes libre de refuser de participer sans remettre en cause la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous serez bien entendu libre de stopper l'étude à n'importe quel moment si vous le désirez et sans aucun préjudice. Vos rapports avec les médecins qui s'occupent de vous n'en seront pas modifiés.

Conformément à la loi Huriet, un contrat d'assurance a été souscrit par le Promoteur.

Cette étude respecte les principes des bonnes pratiques cliniques définies par le Ministère de la Santé. Elle a été approuvée par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale de Lorraine qui a émis un avis favorable le 04/10/2005.

En application de la loi « informatique, fichiers et liberté » du 6 Janvier 1978 modifiée, le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Vous avez néanmoins le droit de vous opposer à ce que les données vous concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé. Si vous acceptez, vous

aurez à tout moment le droit d'accéder aux données vous concernant. Vous aurez également le droit de demander à ce que les données inexactes ou devenues inexactes soient rectifiées. Vous pourrez à tout moment exercer ces droits auprès du Dr Perret-Guillaume (N° de téléphone : 03-83-15-33-24.

Pour toutes les informations de nature médicale, ces droits pourront être exercés directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien vouloir signer le formulaire de consentement.

Consentement de participation.

Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (> 65 ans) hospitalisés en service de court séjour gériatrique et bénéficiant d'une prévention de thrombose veineuse profonde par énoxaparine.

Etude promue par le CHU Nancy.

Les détails concernant cette étude sont fournis dans la lettre d'information spécifique qui vous a été remise. Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.

Si vous acceptez de participer à cette étude, veuillez compléter le formulaire ci-dessous.

Le Docteur Perret-Guillaume

m'a proposé de participer à une étude qui évalue les facteurs influençant le niveau de fluidité du sang chez les sujets âgés hospitalisés en service de gériatrie (Centre de Gériatrie) et traités par énoxaparine (LOVENOX™ 4000 unités) en prévention d'une phlébite.

Je soussigné (e), M (nom complet en lettres capitales)
déclare avoir compris le but et les modalités de cette étude, qui m'ont pleinement été expliqués.

J'ai reçu le formulaire d'information spécifique que j'ai eu la possibilité d'étudier avec attention. Des réponses ont été apportées à toutes mes questions et j'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le formulaire d'information ci-joint. Je demeure libre de quitter l'étude à tout moment sans que cela n'affecte la prise en charge médicale ultérieure. J'en informerai le Dr Perret-Guillaume. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec les médecins et ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Lorraine a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette étude en date du 04/10/2005.

J'ai également été informé(e) que conformément à la loi en vigueur, un contrat d'assurance a été souscrit par le promoteur de la recherche.

Toutes les données me concernant, y compris mon dossier médical, resteront confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, aux personnes chargées par le promoteur de contrôler la qualité de l'étude ainsi que par un représentant des autorités de santé.

- J'accepte que les données nécessaires à la recherche soient recueillies durant ma participation à l'étude, et fassent l'objet d'un traitement informatisé autorisé par la Commission Nationale Informatique et Liberté. J'ai bien noté qu'en application de la loi « Informatique et Libertés » du 6 Janvier 1978 modifiée, je dispose d'un droit d'accès aux données me concernant ainsi qu'un droit de rectification. Je peux exercer ces droits à tout moment auprès du Dr Perret-Guillaume.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr Perret-Guillaume au numéro de téléphone 03-83-15-33-24.

J'accepte de participer librement à cette étude et je sais que je peux l'arrêter à tout moment. Je donne mon consentement pour participer à cette recherche.

Fait à :

Le :

Signature du patient :

Nom du médecin investigateur :

Signature :

Code patient : _ _ _ _ _ .

Fait en 3 exemplaires, un sera conservé par l'investigateur, un par le promoteur et un sera remis au patient.

Cahier d'observation

IDENTIFICATION DU PATIENT : _ _ _ _ _
(N°patient) (Prénom) (Nom)

Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (>65 ans) hospitalisés en service de court séjour gériatrique et bénéficiant d'une prévention de thrombose veineuse profonde par énoxaparine.

Investigateur coordinateur : Dr Perret-Guillaume, PH

Centre de gériatrie
CHU Nancy
29, avenue de Lattre de Tassigny 54000 NANCY
Tel : 03-83-15-33-24
Fax : 03-83-15-33-24

Promoteur :

CHU NANCY

Date de rédaction du cahier d'observation :

Date et signature
de l'investigateur principal

ATTESTATION DE CONSENTEMENT

Je soussigné Dr Perret-Guillaume certifie que le patient _____
(N°patient) (Prénom) (Nom)

- 1) a lu et compris les informations contenues dans la note d'information
- 2) a donné son accord pour participer à l'étude
- 3) a signé le consentement éclairé
- 4) a en sa possession un exemplaire du consentement éclairé

Fait le ____/____/_____, à _____.

Date d'obtention du consentement : ____/____/____.

Date et signature de l'investigateur
principal

Identification patient: _____ ; date : ____/____/____.
 (N°patient) (Prénom)(Nom)

Validation des critères d'inclusion / Critères de non inclusion

Critères d'inclusions :

Critères d'inclusion	oui	non
Patient de plus de 65 ans		
Alité pour une affection médicale aiguë d'une durée prévisible d'au moins 6 jours, traité par énoxaparine 4000 UI/jour.		
Signature du formulaire de consentement+assurés sociaux		

Si une case est cochée « non » : pas d'inclusion.

Critères de non inclusion :

Critères de non inclusion	oui	non
Hypersensibilité à l'énoxaparine		
Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine		
Manifestation hémorragique à l'admission, anémie (Hb<10g/dL)		
Hémorragie intracérébrale, lésion susceptible de saigner		
Patient nécessitant à son admission dans le service un traitement anticoagulant dit « curatif », ou en cours de traitement par AVK ou HBPM « curatif ».		
Patient ayant reçu, à son arrivée dans le service, un traitement anticoagulant depuis plus de 48H.		
Patient en soins palliatifs		
Patient ayant refusé de signer le consentement éclairé /ou incapable de signer le CE		

Si une case est cochée « oui » : pas d'inclusion.

Date et signature de l'investigateur
principal

Identification patient: _____ ; date : ____ / ____ / ____.
(N°patient) (Prénom)(Nom)

Feuilles de recueil

1) Données démographiques, sociologiques, et biométriques.

Sexe: _____

Age _____ date de naissance: ____ / ____ / ____

Vit en couple ?	OUI	NON (entourer la bonne réponse)
Veuf ou veuve ?	OUI	NON
Vit en famille ?	OUI	NON
Vit en institution ?	OUI	NON

Laquelle :

Aides à domicile ;(lesquelles ?)

Catégorie socioprofessionnelle (cocher la bonne réponse) :

- ☐ Agriculteur (trice)
- ☐ Artisan
- ☐ Cadre
- ☐ Profession intermédiaire
- ☐ Employé(e)
- ☐ Ouvrier (ère)
- ☐ Femme au foyer

Niveau d'étude atteint (cocher la bonne réponse):

- ☐ Pas d'étude
- ☐ CEP
- ☐ CAP
- ☐ Brevet
- ☐ Technicien
- ☐ Bac et Bac +
- ☐ Sans réponse

Date et signature de l'investigateur
principal

Identification patient: ____ ; date : ____ / ____ / ____.
 (N°patient) (Prénom)(Nom)

Poids à l'admission :
 IMC :

Taille (mesurée ou selon Chumlea) :

Etat nutritionnel MNA : /14.
 IADL – Lawton : /4 et ADL de Katz: /24.
 MMS de Folstein, version du Greco : /30.

2) Antécédents médicaux, traitements habituels.

Comorbidités :

Alitement habituel	OUI	NON	
Insuffisance cardiaque chronique	OUI	NON	Stade NYHA
Insuffisance respiratoire chronique	OUI	NON	
Insuffisance rénale connue	OUI	NON	Stade
Cancer évolutif	OUI	NON	Lequel ?
Chirurgie récente (≤ 6 mois)	OUI	NON	Laquelle ?
Hémopathie	OUI	NON	Laquelle ?
HTA	OUI	NON	
Diabète	OUI	NON	Type :
Dyslipidémie	OUI	NON	
Tabagisme	OUI	NON	Paquets-années :
Ethylisme chronique	OUI	NON	
Coronaropathie	OUI	NON	La/Lesquelles :

Antécédents personnels thromboemboliques et hémorragiques :

Cancer ancien	OUI	NON	Lequel ?
Thrombose veineuse profonde	OUI	NON	Nombre :
Thrombose veineuse superficielle	OUI	NON	Nombre :
Embolie pulmonaire	OUI	NON	Nombre :
Episode hémorragique	OUI	NON	Quel type ?

Antécédents allergiques :

Sensibilité à l'énoxaparine	OUI	NON	
Notion de TIH	OUI	NON	
Autre allergie médicamenteuse	OUI	NON	La/Lesquelles ?

Identification patient: _____ ; date : ____/____/____.
(N°patient) (Prénom)(Nom)

Antécédents familiaux :

Thrombophilie	OUI	NON
Phlébite, embolie pulmonaire	OUI	NON

Traitement habituel (avant l'admission, à domicile) :

<u>Nom, dosage</u>	<u>Posologie</u>
--------------------	------------------

3) Motif d'hospitalisation, diagnostics.

Motif d'hospitalisation :

Diagnostic ou hypothèses diagnostiques initiales :

Diagnostic final :

Identification patient: ____ / ____ / ____ ; date : ____ / ____ / ____.
 (N°patient) (Prénom)(Nom)

4) Mesures biologiques :

Date de la première administration SC de LovenoxTM4000 (J1) : ____ / ____ / ____.

Valeurs d'activité anti-Xa relevées et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon Gault-Cockcroft et Levey :

	J1	J3	J6	J9	J12	J accident
Activité anti-Xa en UI anti-Xa/mL.	XXX XXX XXX					
Urée en g/L.						
Créatininémie en mg/L.						
Poids en kg.		XXX		XXX		XXXXXX
Albuminémie en g/L.						
DFG 1 en mL/min. (Gault-Cockcroft)						
DFG 2 en mL/min. (Levey)						

Dates à préciser pour les différents jours

« J accident », à préciser, correspond au jour de survenue d'un effet indésirable grave. Cette appellation est également valable pour les 2 tableaux suivants.

« Jx, autre avant sortie » correspond à une mesure de la variable x entre J1 et la sortie d'étude, J à préciser.

[illegible]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

[illegible]

Identification patient: ____ / ____ / ____ ; date : ____ / ____ / ____ .
(N°patient) (Prénom)(Nom)

Recueil d'évènement indésirable

A faxer ce document au promoteur au 03-83-85-98-14(DRC)

UTILISER LES FICHES « Procédure de déclaration d'effet indésirable grave » et le bordereau à faxer d'effet indésirable grave, disponible au secrétariat (Hôpital de Jour ou Evelyne Colopi)

A) Nature de l'évènement indésirable :

Hémorragie	
Suspicion de thrombopénie induite par l'héparine	
Manifestation cutanée allergique générale	
Nécrose cutanée	
Décès inexpliqué	
Hématomes aux points d'injection	
Elevation des plaquettes	
Elevation des transaminases	
Hyperkaliémie	

Cocher la ou les cases

B) Description de l'évènement indésirable :

Date de survenue : ____ / ____ / ____ .

Heure de survenue : ____ H ____ min

Date de fin : ____ / ____ / ____ .

Evènement résolu : OUI NON (entourer la bonne réponse)

Décrire l'évènement indésirable (manifestations, évolution, valeurs maximales biologiques)

Mesures prises avec l'étude, évolution (cocher la ou les cases)

Mesures prises en relation avec l'étude :	Evolution :
Exclusion de l'étude	Amélioration
Aucune	Aggravation
Traitement correcteur	Autre :

Date et signature de l'investigateur principal

Identification patient: ____ ; date : ____ / ____ / ____ .
(N°patient) (Prénom)(Nom)

Fiche de fin d'étude

Etude terminée normalement : OUI NON (entourer la réponse choisie)

Etude terminée précocement : OUI NON

Si oui (cocher la réponse choisie)

- ☐ Effet indésirable grave.
- ☐ Activité anti-Xa plasmatique supérieure à la cible « curative » (> à 1,2)
- ☐ Indication à la mise en place d'un traitement anticoagulant curatif.
- ☐ Orientation palliative de la prise en charge.
- ☐ Décès.
- ☐ Patients perdus de vue (transfert précoce dans un autre service ou une autre structure) ou patients ayant retiré leur consentement.
- ☐ Violation ou mauvaise application du protocole.
- ☐ Autre, à préciser.

Commentaires particuliers :

Date et signature de l'investigateur principal

Formules de Cockcroft-Gault, Levey, et Chumlea (feuille 4).

Formule de Cockcroft et Gault

$$\text{DFG} = K \times ((140 - \text{âge}) \times \text{poids}) / (72 \times \text{créatininémie})$$

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en mg/100mL.
K=1 pour les hommes et 0,85 pour les femmes.

Formule de Levey (issue du MDRD Study)

$$\text{DFG} = 170 \times 1^{-0,999} \text{Créatininémie (mg/dL)} \times 1^{-0,176} \text{Age (années)} \left(\times 0,762 \text{ si le patient est une femme} \right) \left(\times 1,180 \text{ si le patient est de race noire} \right) \times 1^{-0,170} \text{Urémie (mg/dL)} \times \text{Albuminémie (g/dL)} \times 1^{0,318}$$

Formule de Chumlea.

$$\text{Taille (homme)} = 64,19 - (0,04 \times \text{âge}) + (2,02 \times \text{DTG})$$

$$\text{Taille (femme)} = 84,88 - (0,24 \times \text{âge}) + (1,83 \times \text{DTG}).$$

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante IADL-LAWTON
(Feuillet 5).

Etiquette patient :

Date :

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL-LAWTON)

Informations données par :

- un membre de la famille :
- un membre de l'équipe :

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse)

Capacité à utiliser le téléphone	0 = je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros 1 = je compose un petit nombre de numéros bien connus 1 = je réponds au téléphone, mais n'appelle pas 1 = je suis incapable d'utiliser le téléphone
Capacité à utiliser les moyens des transport	0 = je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture) 1 = je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus 1 = je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e) 1 = transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e) 1 = je ne me déplace pas du tout
Responsable pour la prise des médicaments	0 = je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire 1 = je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance 1 = je suis incapable de les prendre moi-même
Capacité à gérer son budget	0 = je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...) 1 = je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses) 1 = je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score total (0 à 4) :/ 4

Score aux 4 IADL = somme item téléphone + transport + médicaments + budget

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante ADL de KATZ
(Feuillet 6)

Etiquette patient :

ADL de KATZ (Activity of Daily Living)

Date :

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse)

Se laver	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Habillement	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Aller aux toilettes	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Transferts et déplacements	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Alimentation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Continence urinaire	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Continence fécale	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)
Comportement, orientation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle à la réalisation (avec participation du patient) 0 = assistance complète (sans aucune participation du patient)

Score total : / 24

Score de 0 (dépendance) à 24 (autonomie)

Si besoin : grille AGGIR (groupe iso-ressource) en annexe page 19

Echelle d' évaluation de l'état nutritionnel (MNA) (Feuillet 7).

Etiquette patient :

Date :

EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL (Mini Nutritionnal assessment MNA)

1. Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie
2. Perte récente de poids (les 3 derniers mois)	0 = perte >3kg 1 = ne sait pas 2 = perte de 1 à 3 kg 3 = pas de perte de poids
3. Motricité	0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile
4. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois	0 = oui 1 = non
5. Problèmes neuro-psychologiques	0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique
6. Indice de masse corporelle IMC= poids/(taille*taille) en kg/m ²	0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage :/ 14

12 points ou plus : score normal, inutile de poursuivre l'évaluation

11 points ou moins : possibilité de malnutrition, nécessité d'une évaluation plus approfondie

Evaluation de la mémoire : MMS de Folstein (Feuillet 8).

Etiquette patient :

Conditions de passation du test (voir en annexe)

Date :

MMS Folstein. Version du Greco (1998)

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant :

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1. En quelle année sommes nous | ☐ | coter 0 ou 1 |
| 2. En quelle saison ? | ☐ | |
| 3. En quel mois ? | ☐ | |
| 4. Quel jour du mois ? | ☐ | |
| 5. Quel jour de la semaine | ☐ | |
| | | sous total / 5 |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | | |
|--|--------------------------|-----------------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes | ☐ | coter 0 ou 1 |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ☐ | |
| 8. Quel est le nom du département ? | ☐ | |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ☐ | |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ☐ | |
| | | sous total / 5 |

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir. Je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | |
|------------|--------------------------|-----------------------|
| 11. cigare | ☐ | coter 0 ou 1 |
| 12. fleur | ☐ | |
| 13. porte | ☐ | |
| | | sous total / 3 |

ATTENTION ET CALCUL

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | | |
|------------------|--------------------------|-----------------------|
| 14. 100 - 7 (93) | ☐ | coter 0 ou 1 |
| 15. 93 - 7 (86) | ☐ | |
| 16. 86 - 7 (79) | ☐ | |
| 17. 79 - 7 (72) | ☐ | |
| 18. 72 - 7 (65) | ☐ | |
| | | sous total / 5 |

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : "voulez-vous épeler le mot **MONDE** à l'envers" : EDNOM

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global

RAPPEL

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. cigare

☐

20. fleur

☐

21. porte

☐

sous total / 3

LANGAGE

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet

☐

coter 0 ou 1

23. Montrer une montre. Quel est le nom de cet objet ?

☐

24. Ecoutez bien et répétez après moi : "pas de mais,
de si, ni de et"

☐

25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer
au sujet en lui disant : "écoutez bien et faites ce que
je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec
la main droite,

☐

26. Pliez-la en deux

☐

27. Et jetez la par terre

☐

28. Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit
en gros caractère : "FERMEZ LES YEUX" et dire au
sujet "faites ce qui est écrit"

☐

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo
en disant : "voulez-vous m'écrire une phrase, ce que
vous voulez, mais une phrase entière"

☐

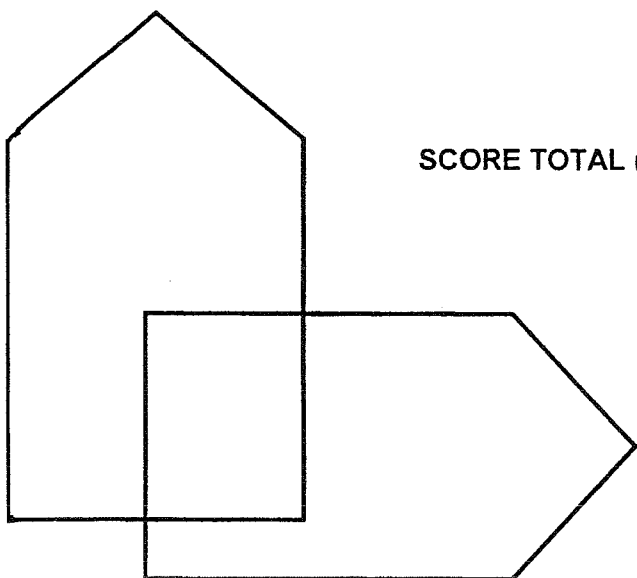
sous total / 8

PRAXIES CONSTRUCTIVES

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui
demander "voulez-vous recopier ce dessin ?"

☐

sous total / 1



SCORE TOTAL (0 à 30) : / 30



VU

NANCY, le **20 avril 2006**

Le Président de Thèse

Professeur Th. LECOMPTE

NANCY, le **11 mai 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **16 mai 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

L'AFSSAPS a ajouté en 2000 une contre-indication pour l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses curatives en cas d'insuffisance rénale sévère. Des précautions d'emploi sont recommandées en cas d'utilisation des HBPM à doses préventives en cas d'insuffisance rénale. Les accidents hémorragiques graves observés étaient entre autre liés à l'administration des HBPM à des patients âgés (> 75 ans), en cas d'insuffisance rénale ou dans le cadre de traitements à doses curatives prolongés. Toutefois, à ce jour, aucune étude clinique n'a trouvé de relation entre l'activité anti-Xa plasmatique (meilleur reflet biologique actuel du risque hémorragique des HBPM) et la clairance de la créatinine chez les sujets âgés hospitalisés traités par HBPM en prévention d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire (TVP/EP). La seule étude disponible allant actuellement en ce sens est limitée du fait du faible nombre de patients évalués et de leur fonction rénale encore relativement préservée. Dans notre travail; une étude prospective d'évaluation épidémiologique, monocentrique, sans bénéfice individuel direct; nous recherchons les possibles facteurs influençant l'activité anti-Xa plasmatique mesurée chez les sujets âgés (>65 ans) hospitalisés en service de court séjour gériatrique et recevant 4000 unités d'énoxaparine en prévention d'une TVP/EP. Les facteurs étudiés sont l'âge, le poids, la clairance de la créatinine évaluée selon deux méthodes (Cockcroft et MDRD) et l'état nutritionnel. L'activité anti-Xa plasmatique est le critère de jugement de l'étude. L'analyse préliminaire des résultats des 15 premiers patients de notre étude encore en cours qui doit en comporter au total 123 laisse supposer qu'il pourrait y avoir un lien entre l'activité anti-Xa plasmatique d'une part, l'âge et l'IMC d'autre part. Par ailleurs nous avons noté une activité anti-Xa moyenne significativement plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (estimée selon Cockcroft) par rapport aux autres.

TITRE EN ANGLAIS :

ANALYSIS OF THE FACTORS THAT MAY INFLUENCE ANTI-XA ACTIVITY IN ELDERLY PEOPLE (> 65 YEARS OLD) TREATED WITH ENOXAPARIN IN DEEP VENOUS THROMBOSIS PREVENTION.

THESE DE MEDECINE GENERALE-2006

MOTS CLEFS :

THROMBOPROPHYLAXIE,
HBPM, ENOXAPARINE, ACTIVITE ANTI-Xa,
DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE, SUJET AGE.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
