Utilisation de statines et maladie veineuse thrombo-embolique : une étude cas-contrôle chez des patients âgés de 75 ans et plus

Lisa Guénard

▶ **To cite this version:**

Lisa Guénard. Utilisation de statines et maladie veineuse thrombo-embolique : une étude cas-contrôle chez des patients âgés de 75 ans et plus. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03014240

HAL Id: dumas-03014240

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03014240

Submitted on 19 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020 Thèse n°3168

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par GUÉNARD Lisa

Née le 08/11/1993 à PÉRIGUEUX

Le 12 octobre 2020

UTILISATION DE STATINE ET MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE : UNE ETUDE CAS-CONTROLE CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS DE 75 ANS ET PLUS

Sous la direction de Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

Présidente du jury :
Madame le Professeur BOURDEL-MARCHASSON Isabelle

Rapporteur :
Monsieur le Professeur BONNET Fabrice

Membres du jury :
Madame le Professeur ROUBAUD-BAUDRON Claire
Monsieur le Docteur GUERVILLE Florent

Remerciements

Aux membres du jury,

A la présidente du jury, Madame le Professeur Isabelle Bourdel-Marchasson,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Votre expérience et vos connaissances en diabétologie du sujet âgé ont été une source d'enseignement considérable. Merci également pour votre accompagnement attentif et bienveillant dans le D.E.S de Gériatrie. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Au rapporteur, Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet,
Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu y porter ainsi que pour vos précieuses remarques. Soyez assuré de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Aurélie Lafargue,
Je te remercie pour m'avoir fait confiance dans ce travail de thèse, ainsi que pour ta gentillesse, ta patience et ta disponibilité tout au long du projet. Tes conseils et nos échanges ont toujours été d'une aide précieuse. Reçois ici l'expression sincère de toute mon estime et de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Claire Roubaud-Baudron,
Je te remercie de prendre part à ce jury. J'ai pu bénéficier durant un semestre de tes grandes connaissances en infectiologie du sujet âgé, mais aussi de ton sens clinique, de ton humanité et de ta rigueur scientifique. Sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Florent Guerville,
Tu es l'un des premiers à m'avoir initiée à cette belle spécialité qu'est la gériatrie. Après avoir été un exemple durant l'externat puis lors de mon premier stage d'internat, je suis heureuse de te compter parmi les membres de ce jury. Reçois ici le témoignage de mon respect et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur Eric Ouattara,

Membre de l'Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale, pour l'extraction des données sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie, médecins et paramédicaux,

Aux services de Post-Urgence Gériatrique de l'hôpital Saint-André et de Pellegrin, de neurologie de l'hôpital de Bayonne, de cardiologie et de médecine interne à l'hôpital Saint-André, de Soins de Suite et Réadaptation de l'hôpital Xavier Arnozan.
Aux Dr. David Kobeh, Dr. Paul Gassie, Dr. Caroline Hyernard, Dr. Carine Foucaud, Dr. Joanne Jenn pour votre accompagnement bienveillant et tous les savoirs que vous m'avez transmis en gériatrie.

A tous les médecins du service de médecine interne et immunologie, Pr. Mercié, Pr. Duffau, Dr. Ribeiro, Dr. Victor, Dr. Guillotin et Dr. Rougier pour ce semestre si enrichissant par vos immenses connaissances, votre rigueur et votre sens clinique hors pair.
A tous les médecins du service de neurologie de Bayonne, Dr. Bannier, Dr. Ellie, Dr. Bernady, Dr. Potenza-Desaulty, Dr. Flabeau, Dr. Ballan, Dr. Elharrar pour votre accueil, votre accessibilité et votre pédagogie.
Aux médecins du service de cardiologie, Dr. Gosse, Dr. Papaioannou, Dr. Lainé, Dr. Cremer, Dr. Kuntz, Dr. Suzenne pour votre patience dans la transmission de vos connaissances en cardiologie.

A mes amis,

A mes amis de la fac. Mélanie et Julie, pour vos amitiés constantes et votre soutien tout au long de ce parcours. Gabriel, Simon, Jean et Florian pour vos personnalités solaires et votre inénarrable humour.
A mes incroyables co-internes rencontrés durant l'internat. Grigo, pour ton humour décalé et le récit de tes aventures extraordinaires. L'équipe de cardiologie, école du mot d'esprit et du raffinement : Juliette, Arsène, Simon et Hugo. Les joyeux lurons de la médecine interne : Marie, Elise, Steevy, Marine, Marc et Geoffrey. Vous côtoyer a rendu ces semestres plus plaisants les uns que les autres. J'en garde de belles amitiés mais vous remercie aussi pour l'entraide et les connaissances acquises auprès de vous.
Pensée spéciale pour les trois malheureux, Héloïse, Dorice et Sewann, qui auront eu à supporter au plus près le stress des dernières semaines : merci pour votre patience !

A ma famille,

A mes parents et ma sœur, pour votre soutien inconditionnel, l'aide et le réconfort que vous m'avez apporté tout le long de ces études. Merci infiniment.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

1 INTRODUCTION 8

2 PARTIE I : CONTEXTE 9

2.1 Épidemiologie de la maladie veineuse thrombo-embolique 9
2.1.1 Incidence et présentation clinique 9
2.1.2 Mortalité 9
2.1.3 Risque de récidive et complications à long terme 9
2.1.4 Impact médico-économique 10
2.2 Facteurs de risque de la MVTE 10
2.2.1 Facteurs de risque persistants 10
2.2.2 Facteurs de risque transitoires 13
2.3 Prise en charge preventive, diagnostique et therapeutique 13
2.3.1 Prévention primaire de la maladie veineuse thrombo-embolique 13
2.3.2 Algorithme diagnostique des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires 14
2.3.3 Prise en charge thérapeutique 16
2.3.4 Prévention secondaire : justification, modalités et limites 19
2.4 Complexite de la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique en geriatrie : une augmentation multifactorielle du risque thrombotique et des complications hemorragiques 19
2.4.1 Impact des comorbidités 19
2.4.2 Polymédication et risque hémorragique 21
2.4.3 Risque de chute et complications hémorragiques sous traitement anticoagulant 22
2.4.4 Conduite du traitement anticoagulant en gériatrie : évaluation de la balance bénéfice-risque et choix des molécules 22
2.5 Les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase comme nouvelle piste preventive 26
2.5.1 Indications validées des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase 26
2.5.2 Mécanismes d'action des statines 28
2.5.3 Molécules disponibles et leurs spécificités 29
2.5.4 Effets indésirables des statines 30
2.5.5 Les statines comme piste thérapeutique préventive dans la maladie veineuse thrombo-embolique 33
2.6 Question de recherche et objectifs du travail 38

3 PARTIE II : ARTICLE 39

4 PARTIE III : DISCUSSION - PERSPECTIVES 52

4.1 Principaux resultats 52
4.2 Discussion - perspectives 53

5 ANNEXES 56

5.1 Posologies des AOD en prevention primaire de la MVTE en chirurgie orthopedique 56
5.2 Score de Wells 56
5.3 Score de Geneve simplifie 56
5.4 Score sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) 57
5.5 Scores de risque hemorragique des patients anticoagules pour une MVTE 57
5.6 Score de risque cardiovasculaire 58
5.7 Score de comorbidite de Charlson 59

6 BIBLIOGRAPHIE 60

Liste des abréviations

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ALAT	Alanine-Amino-Transférase
AOD	Anticoagulants oraux directs
ASMR	Aide au service médical rendu
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
CPK	Créatine Phospho Kinase
EAS	European Atheroslerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
EP	Embolie pulmonaire
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HNF	Héparine Non Fractionnée
HR	Hazard ratio
IL	Interleukine
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low Density Lipoprotein
MMSE	Mini Mental State Examination
MVTE	Maladie veineuse thrombo-embolique
OR	Odd ratio
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PC	Protéine C
PS	Protéine S
RR	Risque relatif
SCA	Syndrome coronarien aigu
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TFPI	*Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TVP	Thrombose veineuse profonde

Table des figures et tableaux

TABLEAU N°1 : THROMBOPHILIES GENETIQUES ET RISQUE DE THROMBOSE. 11
TABLEAU N°2 : FACTEURS DE RISQUE TRANSITOIRES MAJEURS ET MINEURS, D'APRES LES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE CHEZ L'ADULTE (25)..... 13
FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES EMBOLIES PULMONAIRES SELON LE DEGRE DE SEVERITE ET LE RISQUE DE DECES A 30 JOURS. 16
TABLEAU N°3 : POSOLOGIE DES AOD EN TRAITEMENT CURATIF DES EVENEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX. 18
TABLEAU N°5 : SCORE DE RISQUE POUR L'EVALUATION DES PATIENTS AGES A HAUT RISQUE DE COMPLICATION HEMORRAGIQUE SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROLONGE (> 3 MOIS). SEILER ET AL. (54)..... 23
TABLEAU N°4: SCORES DE RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR UNE MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE. 24
FIGURE N°2 : CASCADE DE LA BIOSYNTHESE DU CHOLESTEROL, D'APRES OESTERLE ET AL. (65) 28
TABLEAU N° 6: CLASSEMENT DES STATINES PAR LEUR NIVEAU D'INTENSITE SUR LA REDUCTION DU LDL CHOLESTEROL. 29
TABLEAU N °7 : FACTEURS DE RISQUE DE MYOPATHIE ET DE RHABDOMYOLYSE INDUITES AUX STATINES, D'APRES NGUYEN ET AL. (69) 30
TABLEAU N° 8 : RECAPITULATIF DES ETUDES OBSERVATIONNELLES PORTANT SUR L'ASSOCIATION ENTRE UTILISATION DE STATINES ET EVENEMENT THROMBO-EMBOLIQUE. 35
TABLEAU N° 9 : RECAPITULATIF DES ETUDES OBSERVATIONNELLES PORTANT SUR L'ASSOCIATION ENTRE UTILISATION DE STATINES ET RECURRENCE THROMBO-EMBOLIQUE. 37
FIGURE I. FLOW-CHART OF THE PATIENTS. 43
TABLE I: BASELINE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION (N=354). 44
TABLE II. MATCHED ODDS RATIOS (OR) AND 95% CONFIDENCE INTERVALS (95% CI) FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM RELATED TO LIPID LOWERING THERAPIES AND ANTI-PLATELET THERAPIES. 45
TABLE III. EXPOSURE TO STATINS AND VTE RISK: STRATIFIED ANALYSIS OF POTENTIAL RISK AND PROTECTIVE FACTORS..... 46
TABLE IV. COMPARISON OF STATIN USERS AND NON-USERS CHARACTERISTICS. 47

1 INTRODUCTION

La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une pathologie fréquente : il s'agit de la troisième cause de maladie cardiovasculaire derrière les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Son incidence augmente considérablement avec l'âge ; de même que sa morbi-mortalité liée aux risques de séquelles, de récidive et de décès.

La prise en charge thérapeutique, reprise dans les dernières recommandations internationales, est bien codifiée et repose principalement sur le traitement anticoagulant. Si l'efficacité d'un tel traitement est incontestable, il peut être délicat d'exposer un patient âgé poly-pathologique et polymédiqué à un traitement anticoagulant, sur une période définie comme au long cours. En effet, le risque de décès lié à la maladie veineuse thrombo-embolique et le risque hémorragique sous traitement anticoagulant évoluent de façon parallèle chez les plus âgés. Par ailleurs, les différents scores de risque de récidive thrombo-embolique et de complications hémorragiques sous traitement ont pour la plupart échoué à discriminer efficacement les patients âgés présentant le meilleur profil bénéfice-risque à l'anticoagulation prolongée.

Ainsi, un intérêt s'est développé pour une stratégie de prévention, aussi bien primaire que secondaire, qui ne reposerait pas sur l'anticoagulation. Parmi elles les statines, molécules hypolipémiantes d'usage répandu dans les pathologies cardiovasculaires athérosclérotiques, ont suscité l'intérêt. En effet, plusieurs études observationnelles et une étude randomisée ont suggéré une diminution du risque relatif d'évènement thrombo-embolique chez les patients recevant une statine, essentiellement dans des populations jeunes et peu malades. Ce résultat ne fait pas consensus et il manque de données sur l'effet d'un tel traitement dans les populations les plus âgées, alors même que cette alternative pourrait leur être profitable sans majoration du risque hémorragique.

Ce travail visant à étudier l'effet des statines dans la maladie veineuse thrombo-embolique du sujet âgé sera présenté en trois parties :

- La **partie I** reprend le contexte de l'étude, en précisant l'épidémiologie et les facteurs de risque de la maladie veineuse thrombo-embolique, ainsi que les algorithmes diagnostiques et thérapeutiques. Les données propres à la population gériatrique y sont développées. Dans cette partie, nous décrivons la complexité de la prise en charge de la MVTE liée d'une part à l'augmentation multi factorielle du risque thrombotique, d'autre part au risque accru de complications hémorragiques, ainsi que les principaux scores conçus pour leur évaluation. Enfin, nous détaillons les connaissances actuelles sur les statines : mécanismes d'action, indications validées, effets indésirables, ainsi que les principales études qui ont soulevé leur rôle potentiel dans la maladie veineuse thrombo-embolique.
- La **partie II** correspond à la présentation sous forme d'un article rédigé en anglais.
- La **partie III** reprend les principaux résultats, avance une discussion et les perspectives de travail qui en découlent.

2 PARTIE I : CONTEXTE

2.1 Épidémiologie de la maladie veineuse thrombo-embolique

2.1.1 Incidence et présentation clinique

La maladie veineuse thrombo-embolique est une pathologie fréquente, avec une incidence de 1 à 3/1000/an en population générale (1). C'est la troisième maladie cardiovasculaire derrière les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Son incidence augmente avec l'avancée en âge : 70% des patients atteints ont plus de 60 ans, et 25% ont plus de 80 ans (1).

Dans deux tiers des cas il s'agit d'une thrombose veineuse profonde isolée, et dans un tiers des cas d'une embolie pulmonaire isolée ou associée à une thrombose veineuse profonde (2,3). Avec l'âge, la présentation sous forme d'une embolie pulmonaire augmente. Elle représente 22% des évènements thromboemboliques chez les 20-39 ans et plus de 40% chez les plus de 75 ans (*p for trend <0,01*) (4).

2.1.2 Mortalité

Il s'agit d'une pathologie grave, responsable d'une mortalité non négligeable à la phase aiguë, y compris sous traitement bien conduit (2). La mortalité 1 mois après un évènement thromboembolique est significativement plus élevée chez les plus de 65 ans : 4,2% chez les moins de 65 ans contre 11,2% chez les plus de 65 ans (*p<0,0001*). La mortalité est significativement plus élevée à 1 an chez les plus âgés (13,8% vs 30,9%, *p<0,001*)(5,6). Dans le registre RIETE, la mortalité après une thrombose veineuse atteint 23% à 3 mois chez les nonagénaires. (7)

2.1.3 Risque de récidive et complications à long terme

Le taux de récidive de la maladie veineuse thrombo-embolique est de l'ordre de 30% dans les 10 ans. Ce taux de récidive est majeur dans l'année suivant l'évènement index (2). Dans une cohorte prospective évaluant le risque de récurrence dans les 10 ans après l'évènement index chez 1626 patients ayant reçu une durée de traitement conforme aux recommandations, Prandoni et al. retrouvaient une incidence cumulative de la récidive à 6 mois de 7,2% IC95% [6,0 ; 8,5], à 1 an de 11% IC95% [9,5 ; 12,5], à 3 ans de 19,6% IC95% [17,5 ; 21,7], à 5 ans de 29%, et à 10 ans de 39,9%. (3)

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est responsable de complications chroniques telles que le syndrome post-thrombotique et l'hypertension pulmonaire post-embolique dont les conséquences fonctionnelles et pronostiques sont marquées. Dans une étude de cohorte prospective suivant 223 patients pendant 10 ans après un épisode d'embolie pulmonaire, l'incidence cumulative de l'hypertension pulmonaire post-embolique était de 1,0% à 6 mois (IC 95%, [0,0-2,4]), 3,1% à 1 an (IC 95%, [0,7-5,5]), et 3,8% à 2 ans (IC 95%, [1,1-6,5]) (8). Le syndrome post-thrombotique est bien plus fréquent, touchant presque un tiers des patients. En effet, l'incidence cumulée après un premier épisode de

thrombose veineuse profonde symptomatique est de 22,8% à 2 ans (IC95% [18,0%-27,5%]) et continue à croitre jusqu'à 29,1% à 8 ans (IC95% [23,4%-34,7%]) (9).

2.1.4 Impact médico-économique

La MVTE a un impact médico-économique avec une augmentation significative des coûts. Dans une cohorte américaine comparant des patients hospitalisés pour un problème médical aigu, le coût de la prise en charge depuis le premier événement thrombo-embolique et sur un suivi de 5 ans était 2,5 fois supérieur chez les cas comparés aux contrôles (*p<0,001*) (10).

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie fréquente, responsable d'une morbi-mortalité plus marquée chez la personne âgée et d'un impact médico-économique réel, rappelant la nécessité : des mesures de prévention, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale.

2.2 Facteurs de risque de la MVTE

2.2.1 Facteurs de risque persistants

- *Age* :

Le taux d'incidence de la thrombose veineuse augmente de façon exponentielle avec l'âge. Les patients de plus de 70 ans présentent un taux d'incidence trois fois plus élevé que dans la tranche des 45 – 69 ans, ces derniers ayant eux-mêmes un taux 3 fois plus élevé que la tranche des 20 à 44 ans (11). L'accumulation des facteurs de risques chez les sujets âgés est une explication possible. Néanmoins, le fait que l'augmentation de l'incidence concerne à la fois les évènements idiopathiques et provoqués suggère que d'autres mécanismes entrent en jeu, notamment les modifications de l'hémostase en faveur d'un état pro-coagulant (1,12,13) .
Paradoxalement, les protéines inhibitrices de la coagulation augmentent, dont le TFPI, suggérant que l'hypercoagulabilité est médiée par d'autres mécanismes. Il a été observé chez des sujets sains que l'avancée en âge est associée à une augmentation des concentrations plasmatiques des protéines pro-coagulantes, notamment fibrinogène, facteurs VII, VIII, IX, XII, facteur von Willebrand. Le taux de fibrinogène s'élève de 10mg/dL par décade. Dans une population de centenaires, Mari et al. ont montré une élévation franche des enzymes thrombotiques et de la formation de fibrine comparé à des contrôles jeunes. La protéine PAI-1, qui inhibe la fibrinolyse, voit sa concentration plasmatique augmenter, altérant la fibrinolyse et contribuant à un état pro-thrombotique. (14)
Certains travaux identifient l'âge comme un facteur de risque indépendant de récurrence (15,16), tandis que d'autres ne montrent pas de sur-risque significatif (6,17).

- *Sexe* :

Le sexe féminin est associé à une incidence plus élevée d'évènement thrombo-embolique avant 45 ans. Cela est en partie expliqué par le sur-risque associé à la grossesse et au post-partum. Au-delà de 45 ans, le ratio s'inverserait avec une incidence plus élevée chez les hommes, mais les données de la littérature sont discordantes (2)(18)(4). Pour Tsai. et al, le sur-risque chez les hommes n'est significatif que pour les thromboses veineuses provoquées

(HR 1,65, IC 95% [1,14-2,40]) (18). Dans une cohorte française, le taux d'incidence annuelle était significativement plus faible chez les hommes comparé aux femmes (1,52 vs 2,03, *p<0,01*). Il existait une différence par tranche d'âge, avec un taux incident de thrombose veineuse majoré chez les femmes avant 40 ans et après 75 ans (4).

- *Cancer* :

Une néoplasie active est un facteur de risque persistant majeur, avec un risque relatif de MVTE 3 à 7 fois plus important comparé aux patients n'ayant pas de cancer. Ce facteur de risque est prégnant en gériatrie puisque le taux d'incidence des cancers augmente avec l'âge pour atteindre un pic entre 65 et 89 ans (19).
La survenue d'une thrombose veineuse « idiopathique » peut être la première manifestation d'un cancer occulte. Environ 10% des patients se présentant avec un évènement thrombo-embolique idiopathique auront un diagnostic de cancer dans les 5 à 10 ans. En cas de TVP, le diagnostic de cancer est porté dans la première année dans plus de 75% des cas (20).
Les néoplasies les plus souvent associées aux évènements thrombo-emboliques (sein, colon et poumon), traduisent la prévalence de ces pathologies en population générale. Après ajustement à la prévalence, les cancers se compliquant significativement plus de MVTE sont les cancers : du pancréas, de l'estomac, de l'ovaire, du rein, du cerveau. Le caractère métastatique est un facteur de risque indépendant de développer une thrombose veineuse (*p=0,001*), ainsi que le fait de recevoir une chimiothérapie anticancéreuse (*p=0,0001*) (20)(21).

- *Thrombophilies* :

Les thrombophilies peuvent être constitutionnelles ou acquises, et de sévérité variable. Le tableau N°1 résume les principales thrombophilies génétiques et leur risque relatif de MVTE. La prévalence de ces anomalies est faible en population générale.

Tableau N°1 : *thrombophilies génétiques et risque de thrombose.*

		Prévalence en population générale	Risque relatif d'évènement thrombo-embolique
Déficits en facteurs anticoagulants	Déficit en antithrombine III	0,04%	25
	Déficit en protéine C Déficit en protéine S	0,3%	10
Mutations à effet pro-coagulant	Facteur V Leiden - Hétérozygote - Homozygote	 4% 0,05%	 4 30
	Mutation du gène de la prothrombine	2%	2,5

Le poids des facteurs de risque génétiques dans la survenue d'une thrombose veineuse chez les sujets âgés et très âgés est difficile à appréhender. Paradoxalement, il a été montré une prévalence du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du facteur II significativement plus importante dans une population de centenaires italiens comparé à des contrôles plus jeunes (14). Dans une cohorte néerlandaise, la prévalence de la mutation hétérozygote du facteur V Leiden était similaire chez les plus de 85 ans comparé aux 18-40 ans (*p=0,84*). Il n'y

avait pas non plus de différence significative sur la mortalité toute-cause ou sur la mortalité de cause cardiovasculaire. Ces anomalies ne semblent donc pas incompatibles avec une espérance de vie longue (22).
Comparé à des patients indemnes de thrombophilie génétique, Baglin et al. ont montré que la présence d'une thrombophilie n'augmentait pas significativement le risque de récurrence 2 ans après un premier épisode de MVTE (*p=0,187*). (23)

Le syndrome des anti-phospholipides est une thrombophilie acquise associée à un risque relatif de MVTE de 2 à 10 en fonction des anticorps impliqués. Meroni et al. ont montré chez des centenaires la présence d'anticorps anti phospholipides selon un profil comparable à des patients porteurs d'un syndrome des antiphospholipides. 62,9% des centenaires étaient positifs pour les anticorps anti ß2 GP1 (IgG et/ou M), et 23,29% étaient positifs pour les anticorps anticardiolipines (IgG et/ou M). Ces anomalies biologiques ne se soldaient pas d'évènement thrombotique. Les auteurs soulignent l'absence de détection d'anticoagulant lupique dans leur population, anomalie la plus pourvoyeuse de thrombose. Ils avancent aussi l'existence de facteurs protecteurs non identifiés (24).

- *Autres pathologies médicales :*

De nombreuses pathologies médicales sont associées à une augmentation des évènements thrombo-emboliques : syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies, maladies inflammatoires chroniques, insuffisances cardiaques et respiratoires, insuffisance veineuse chronique, obésité, syndrome néphrotique, pathologies neurologiques avec parésie de membre inférieur (2,12). Les patients institutionnalisés ont un risque relatif augmenté par 4,6, reflétant probablement un cumul de facteurs de risques permanents et transitoires dans cette population (OR 4,63, IC95% [2,77 – 7,74]).

- *Antécédent d'évènement thrombo-embolique :*

Un antécédent personnel de thrombose veineuse (TVP proximale ou EP) est un facteur de risque fort de présenter un nouvel épisode. Le risque de récidive est 2 à 3 fois plus important après un premier épisode de MVTE non provoqué par rapport aux patients ayant un facteur de risque identifié (HR 2,30, IC95% [1,82-2,90]) (3,9). Dans une cohorte suivant 570 patients après un premier épisode de MVTE, le risque de récidive à 2 ans était de 11%. Ce risque était significativement plus élevé en cas d'épisode idiopathique comparé aux cas survenus dans les 6 semaines après une chirurgie (*p<0,0001*) et aux cas associés à des facteurs de risque non chirurgicaux (HR 2,2 ; *p=0,004*). (23)

2.2.2 Facteurs de risque transitoires

Des facteurs de risque transitoires, majeurs ou mineurs, peuvent se surajouter. Ils sont listés dans le tableau N°2.

Tableau N°2 : *facteurs de risque transitoires majeurs et mineurs, d'après les Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte (25).*

Facteur de risque transitoire majeur	Facteur de risque transitoire mineur
Chirurgie majeure dans les 3 derniers mois : OR 18.9	Chirurgie dans les 2 mois avec anesthésie générale < 30min
Fractures, traumatismes des membres inférieurs dans les 3 derniers mois : OR 4.6	Fracture membre non immobilisée, mobilité réduite ≥ 3 jours
Immobilisation > 3 jours pour raison médicale aiguë dans les 3 derniers mois : OR 5.1	Immobilisation < 3 jours pour raison médicale aiguë dans les 2 derniers mois
	Voyage > 6 heures

2.3 Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique

2.3.1 Prévention primaire de la maladie veineuse thrombo-embolique

La prévention primaire des évènements thrombo-emboliques repose sur deux modalités : pharmacologique et physique. La question d'une thromboprophylaxie doit se poser chez tout patient hospitalisé pour un problème médical aigu, en considérant la présence de facteurs de risque permanents ou transitoires. En pratique chez le sujet âgé hospitalisé, le cumul des facteurs de risque conduit souvent à retenir l'indication de prophylaxie.

2.3.1.1 Modalités pharmacologiques et mécaniques

Les agents pharmacologiques validés en prévention primaire des TVP et EP chez les patients âgés sont :

- les héparines de bas poids moléculaire,
- les héparines non fractionnées en cas d'insuffisance rénale sévère
- ainsi que les anticoagulants oraux directs en chirurgie orthopédique programmée et en oncologie.

En 2013, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable concernant l'utilisation du fondaparinux en cas de nécessité de thrombo-prophylaxie prolongée, compte-tenu d'un risque hémorragique majoré chez les patients de moins de 50kg, de plus de 75 ans, et les insuffisants rénaux (ASMR V, inexistante). L'utilisation du fondaparinux en prévention de la MVTE augmente le risque d'hémorragie majeure comparé aux HBPM (*p=0,008*) (26).

Le recours aux anticoagulants oraux directs est autorisé en prévention des évènements thrombo-emboliques post chirurgie programmée (prothèses totales de hanche et de genou). Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être utilisés mais des adaptations posologiques sont nécessaires chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux (cf. annexe 1).

En oncologie, la chimioprophylaxie est indiquée en cas d'hospitalisation pour un problème médical aigu selon les mêmes principes qu'en population générale. En ambulatoire, l'indication de prophylaxie dépend du type de cancer et des chimiothérapies utilisées et peut être appréciée à l'aide de score dédiés. Les recommandations internationales parues en 2019 sur la prise en charge de la MVTE en oncologie ont donné une place aux AOD. Le rivaroxaban et l'apixaban sont proposés en prévention primaire chez les patients ambulatoires recevant une chimiothérapie systémique et à risque de thrombose (27). En France, le rivaroxaban 10mg/jour a obtenu l'AMM dans la prévention des récidives de thromboses veineuses à l'issu de 6 mois de traitement anticoagulant initial, et ne nécessite pas d'adaptation posologique supplémentaire en cas d'insuffisance rénale (Commission de la Transparence, avis du 17 octobre 2018).

Les moyens mécaniques (bandes et bas de contention, compression pneumatique intermittente) sont utilisés en association aux méthodes médicamenteuses chez les patients à très haut-risque, ou seuls en cas de contre-indication chez les patients à haut risque hémorragique. (28)

2.3.1.2 Durée

En situation médicale, la durée recommandée de la prophylaxie est de 14 jours (28)(27).

Plusieurs cas de figure existent en situation chirurgicale (28)(27):

- Il est accepté de ne pas proposer de prophylaxie en cas de chirurgie à risque faible chez un patient sans facteur de risque thromboembolique ajouté (grade IB).
- En cas de chirurgie à risque, ou chez un patient ayant des facteurs de risque additionnels, la durée recommandée est de 7 jours minimum ; en dehors de :
  - la prothèse totale de hanche et la fracture du col (35 jours),
  - la prothèse totale de genou (14 jours)
  - les chirurgies majeures abdomino-pelviennes et abdominales carcinologiques (28 jours).

2.3.2 Algorithme diagnostique des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

2.3.2.1 Cas général, d'après les recommandations françaises et de l'ESC 2019

Une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs peut être de localisation proximale (veine poplitée, fémorale profonde, fémorale superficielle, fémorale commune) ou distale (veine tibiale antérieure, tibiale postérieure, fibulaire). En raison d'un pronostic différent, avec un risque de récurrence 2 fois plus faible et une mortalité moindre en cas de TVP distales comparé aux TVP proximales et aux EP, nous ne considérerons pour la suite que les TVP proximales. (29)

L'algorithme diagnostique des TVP et des EP repose sur l'estimation de la probabilité clinique, aidée par les scores de Wells et de Genève (respectivement annexes 2 et 3).
En cas de probabilité faible ou intermédiaire, le dosage des D-dimères est indiqué avant le recours à l'imagerie (grade1+). Si les D-dimères sont positifs, ou d'emblée si la probabilité clinique est forte, l'imagerie est indiquée pour confirmer ou infirmer le diagnostic (grade1+) (25). Des D-dimères négatifs permettent d'infirmer le diagnostic lorsque la probabilité clinique était faible ou intermédiaire (grade 1+).
En cas de forte probabilité clinique ou d'instabilité hémodynamique, le dosage des D-dimères n'est pas recommandé (grade IIIA).

En cas d'instabilité hémodynamique, une imagerie doit être réalisée sans délai : angioscanner thoracique si le patient est transportable immédiatement, ou échocardiographie transthoracique au lit du malade à la recherche de signes de cœur droit ou de diagnostics différentiels (grade IC) (25,30).

2.3.2.2 Difficultés diagnostiques chez le patient âgé

Le dosage des D-dimères est un élément clé de l'algorithme diagnostic de la MVTE. Or, de nombreuses autres situations cliniques sont associées à une élévation de leur taux.

Avec l'avancée en âge, la concentration médiane en D-dimères augmente de façon significative : 294ng/mL chez les moins de 40 ans, 387 ng/mL chez les 40-60 ans, 854ng/mL chez les 60-80 ans, 1397 ng/mL chez les plus de 80 ans (*p<0,001*). De ce fait, leur spécificité pour le diagnostic de MVTE est faible lorsque le seuil classique de 500ng/mL est utilisé. (31)
L'étude ADJUST-PE a démontré que ce seuil de positivité pouvait être ajusté à l'âge dans les cas de probabilité clinique non élevée. Ceci permet d'écarter le diagnostic d'embolie pulmonaire chez un plus grand nombre de patients, sans augmentation significative des faux-négatifs (32). L'utilisation d'un seuil de D-dimères adapté à l'âge a été intégrée aux dernières recommandations de l'ESC en 2019 (grade IIA) (30).

Des D-dimères augmentés peuvent être retrouvés à la phase aiguë de diverses pathologies, traduisant une activation de l'hémostase y compris en l'absence de MVTE, en particulier : sepsis, insuffisance cardiaque, traumatismes, AVC ischémiques cardio-emboliques… La spécificité des D-dimères est encore altérée en présence d'une insuffisance rénale (33).

Les D-dimères sont peu informatifs dans le diagnostic de la MVTE après une arthroplastie de hanche ou de genou, chez des patients recevant une thrombo-prophylaxie conforme aux recommandations. Après la chirurgie, les D-dimères s'élèvent significativement plus chez les patients ayant une TVP (13,4 +/- 11,1 µg/mL) comparé à ceux qui en sont indemnes (10,1 +/- 6,5 µg/mL) (*p<0,05*). Cette augmentation, observée y compris en l'absence de thrombose, explique l'intérêt diminué du dosage des D-dimères dans le diagnostic de MVTE après une chirurgie. Les auteurs n'ont pas pu définir un seuil de D-dimères permettant d'exclure le diagnostic de façon sûre (34).

2.3.3 Prise en charge thérapeutique

2.3.3.1 Une stratégie thérapeutique adaptée au risque pronostique

A l'exception des rares cas de thrombolyse, le traitement repose sur l'anticoagulation à dose curative. Pour l'embolie pulmonaire, le lieu de prise en charge est guidé par une estimation pronostique du risque de mortalité à 30 jours. Rentrent en jeu les paramètres hémodynamiques, le score sPESI (cf.annexe 4), les données d'imagerie et le dosage du BNP et des troponines. Le patient est alors classé en risque bas, risque intermédiaire faible ou élevé, et risque haut.
Avec 1 point attribué pour l'âge ≥ 80 ans dans le sPESI, la population âgée est au moins à risque intermédiaire. La mortalité à 30 jours en cas de sPESI ≥ 1 est de 8,9% (IC 95% 8,1%-9,8%) comparé à 1,1% (IC 95%, 0.7%-1.5%) pour un score nul. (35)

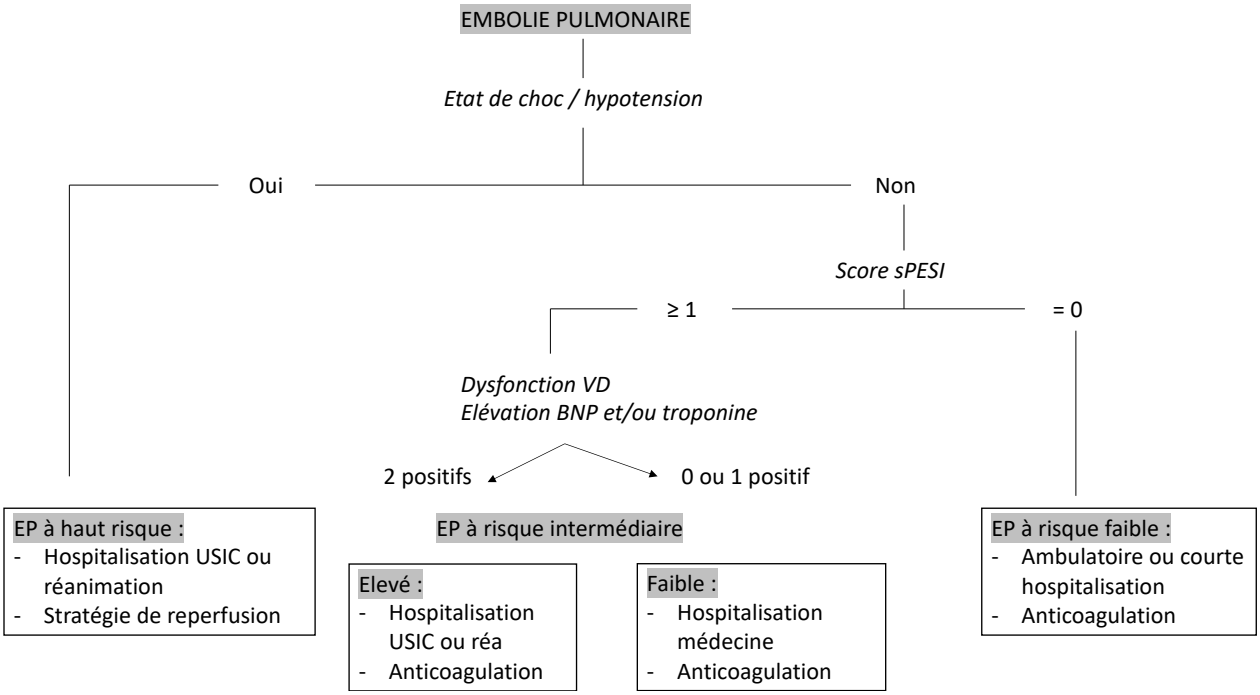

Figure 1 : *classification des embolies pulmonaires selon le degré de sévérité et le risque de décès à 30 jours.*

Les modalités du traitement anticoagulant dépendent du niveau de risque. Dans les embolies pulmonaires à risque faible ou intermédiaire bas, un anticoagulant oral peut être débuté d'emblée. En l'absence de contre-indication, les recommandations françaises et de l'ESC 2019 proposent les anticoagulants oraux directs en première intention (grade IA). En cas d'insuffisance rénale sévère ou de valve mécanique, un traitement par AVK est indiqué, sous couvert d'une héparinothérapie initiale de 5 jours et jusqu'à obtention de deux INR entre 2 et 3 (25,30).

Dans les embolies pulmonaires à risque intermédiaire élevé, du fait d'un risque d'évolution défavorable dans les premiers jours d'évolution, un traitement parentéral par héparine ou Fondaparinux est préféré. Si le patient reste stable, un relai par anticoagulant oral est

indiqué après 48-72h. En cas d'altération hémodynamique sous anticoagulant, une thrombolyse de sauvetage doit être envisagée (grade IB).

Enfin, en cas d'embolie pulmonaire à haut risque, une stratégie de reperfusion doit être envisagée sans délai. En l'absence de contre-indication, la thrombolyse intraveineuse est proposée en première intention (grade IB). En présence de contre-indication, ou en cas d'échec, une embolectomie chirurgicale ou percutanée peut-être envisagée (grade IC).

2.3.3.2 Molécules disponibles

Les molécules utilisées dans la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique sont les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire, les antivitamines K (warfarine), les anticoagulants oraux directs et le fondaparinux.

- *Héparines non fractionnées*

Le recours aux héparines non fractionnées n'est indiqué que lorsqu'il existe une contre-indication aux autres thérapeutiques, du fait d'une moins bonne maniabilité, la nécessité d'une surveillance biologique et un risque accru de thrombopénie induite à l'héparine.

- *HBPM*

Les HBPM disponibles sont : enoxaparine, daltéparine, tinzaparine, nadroparine. Si leur utilisation a diminué depuis l'avènement des AOD, elles restent des molécules de choix en cas de néoplasie active ou de contre-indication aux AOD. La tinzaparine présente l'avantage d'une administration en une fois par jour, sans différence significative en terme d'efficacité et de sécurité (hémorragies majeures, mortalité) comparé aux HBPM administrées en deux injections par jour (36). Chez des patients âgés de plus de 70 ans traités pour une MVTE, la tinzaparine peut être utilisée à la dose habituelle de 175 UI/kg/j jusqu'à une clairance créatinine de 20ml/min, sans augmentation des évènements hémorragiques majeurs et des décès (37).

- *AOD*

Parmi les anticoagulants oraux directs, en France, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont été validés en traitement curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique.
Dans une étude randomisée en double aveugle comprenant plus de 5000 patients, Agnelli et al. ont montré la non-infériorité de l'apixaban comparé au relai enoxaparine-warfarine en traitement de la MVTE ($p<0,001$). Autre résultat important : un risque moindre de complications hémorragiques dans le groupe apixaban comparé au groupe enoxaparine-warfarine (0,6% vs 1,8%, $p<0,001$ pour les hémorragies majeures ; et 4,3 vs 9,7%, $p<0,001$ pour le composite « hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement significatives ») (38). Les études EINSTEIN-PE et EINSTEIN-DVT ont montré la non-infériorité du rivaroxaban comparé au relai héparine-AVK dans le traitement des EP et TVP ($p<0,001$). Là encore, l'AOD apporte un meilleur profil de sécurité avec presque 2 fois moins d'hémorragies majeures (HR 0,54, $p<0,002$). *(39)* Les méta-analyses étudiant les AOD chez les patients âgés confortent la non-infériorité, mais sont plus modérées concernant le risque hémorragique. Malgré un risque de saignement global, létal, et d'hémorragie intracrânienne

moindre comparé aux AVK, le rivaroxaban pourrait être associé à un risque de saignement gastro-intestinal plus élevé (40).

Les doses recommandées dans le traitement de la MVTE sont présentées dans le tableau N° 3. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère.
Les AOD sont contre-indiqués en cas d'hépatopathie associée à un trouble de coagulation ou à un risque de saignement important, notamment les cirrhoses Child Pugh B et C ; et en cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance créatinine ≤ 15ml/min).

Tableau n°3 *: posologie des AOD en traitement curatif des évènements thrombo-emboliques veineux.*

Posologie des AOD à la phase initiale du traitement de la MVTE		
	Apixaban	**Rivaroxaban**
Cas général	J1 à J6 : 10mg matin et soir J7 et + : 5mg matin et soir	J1 à J22 : 15mg matin et soir J22 et + : 20mg le soir
Adaptations posologiques	Pas de recommandation	Insuffisance rénale Cl 15-49ml/min : 15mg/j à partir de J22

- *Fondaparinux*

Comme en prévention primaire, la Commission de la Transparence a conclu à une amélioration du service médical rendu inexistante pour le fondaparinux comparé aux molécules usuelles (HBPM ou HNF) en traitement curatif de la MVTE. Cette molécule n'est pas recommandée chez les plus de 75 ans.

Une contention élastique de classe III est indiquée en association au traitement médical pour une durée minimale de 6 mois, reconduite ou non en consultation de suivi (grade 2+) (25).

2.3.3.3 Durée de traitement

La durée du traitement anticoagulant est fonction de la localisation de la thrombose et du contexte :

- En cas de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, la durée minimale est de 3 mois (grade IA). Le traitement peut être arrêté à l'issu si la survenue de la thrombose était associée à un facteur de risque majeur transitoire (grade IB). En cas de TVP/EP non provoquée, l'anticoagulation doit être poursuivie au moins 6 mois (grade IIA). (30)
- La poursuite d'une anticoagulation au long cours doit être discutée en cas d'embolie pulmonaire à haut risque, en présence d'une thrombophilie biologique majeure ou en cas de récurrence thrombo-embolique (grade IB). (30)
- En cas de TVP distale, le traitement anticoagulant doit être conduit pendant au moins 6 semaines. Il pourra être prolongé jusqu'à 3 mois en cas de néoplasie active (grade 1+), de localisation tibiofibulaire, multisegmentaire ou bilatérale (grade 2+). (25)

2.3.4 Prévention secondaire : justification, modalités et limites

Avec un taux de récidive montant jusqu'à 20% à 3 ans (3), la prévention secondaire des évènements thrombo-emboliques apparait indispensable. A ce jour, elle repose essentiellement sur la poursuite d'une anticoagulation au long cours chez les patients identifiés les plus à risque.
Chez les patients porteurs d'une néoplasie, l'anticoagulation repose sur les HBPM pendant 6 mois (grade IIA), en privilégiant celles administrables en une injection sous-cutanée par jour (tinzaparine) (27). La poursuite du traitement au-delà de 6 mois doit être discutée, notamment si le cancer est toujours actif (maladie tumorale détectable ; biomarqueur détectable ; traitement anticancéreux en cours)(grade IIA). (30)

Cette stratégie d'anticoagulation prolongée se heurte néanmoins à la difficile évaluation de la balance bénéfice-risque entre récidive thrombotique et risque hémorragique, en particulier chez des patients âgés et polypathologiques.

2.4 Complexité de la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique en gériatrie : une augmentation multifactorielle du risque thrombotique et des complications hémorragiques

Si l'âge avancé n'apparait pas de façon unanime comme un facteur de risque de récidive thrombo-embolique, la mortalité et le risque de complications hémorragiques sous traitement augmentent dans cette population (5)(3)(17).
Dans une étude prospective observationnelle suivant des patients de plus de 65 ans ayant présenté une EP ou une TVP proximale, Spencer et al. ont retrouvé un taux d'hémorragie grave de 5,2% à 30 jours, 9% à 1 an et 10,6% à 3 ans (17). Le risque est maximal durant le premier mois d'anticoagulation, et perdure durant toute la durée du traitement (41). La localisation la plus fréquente, comptant pour 40% des évènements, est le saignement gastro-intestinal (41). L'incidence des hémorragies non graves mais cliniquement significatives atteint 14% à 3 mois (42). Inversement, à chaque décade passé 65 ans, le risque de décéder suite à un évènement thrombo-embolique augmente d'environ 30% (43).
La fréquence de la polypathologie, de la polymédication et du risque de chute participent à un pronostic défavorable de la MVTE chez le sujet âgé et à la complexité de sa prise en charge.

2.4.1 Impact des comorbidités

- *Fragilité, perte d'indépendance fonctionnelle et score de comorbidité*

Dans une cohorte prospective observationnelle suivant 202 patients de plus de 75 ans après un évènement thrombo-embolique, la dépendance fonctionnelle évaluée par l'indice de Barthel apparaissait comme un facteur prédictif indépendant de la mortalité à 6 mois (pour 10 points perdus sur l'échelle de Barthel, OR 1,21, IC95% [1,03-1,42]), ainsi que le score de comorbidité de Charlson (OR 1,71, IC95% [1,21-2,43]) (44). Une autre étude détaillait comme facteurs prédictifs de mortalité chez le patient âgé : le cancer, le diabète, un faible niveau d'activité physique, la polymédication, l'anémie et une CRP > 40mg/L (43).

- *Troubles métaboliques : diabète, dénutrition, hypoalbuminémie*

La dénutrition et la malnutrition sont fréquentes chez le sujet âgé vivant à domicile ou en institution, et plus encore durant une hospitalisation. L'indice de masse corporelle, qui fait partie des marqueurs phénotypiques de la dénutrition, est inversement corrélé à la mortalité après un évènement thrombo-embolique chez le sujet âgé aussi bien à 6 mois (OR 0,85, IC 95% [0,75-0,95]) qu'à plus long terme (HR, 0.93; 95% CI, [0.90-0.96]) (44) (43). Bien que l'obésité soit un facteur de risque thrombo-embolique, c'est la dénutrition qui grève le pronostic après un épisode thrombotique. Les perturbations pharmacocinétiques du traitement anticoagulant en situation d'hypoalbuminémie sont une explication potentielle. Les anticoagulants sont diversement liés aux protéines plasmatiques : >95% pour les AVK, 92 à 95% pour le rivaroxaban, 87% pour l'apixaban et 35% pour le dabigatran. Chez les patients traités par AVK et présentant une hypoalbuminémie, le risque hémorragique est multiplié par 2 (OR 1,95, IC [1,17-3,25]) (45). A ce jour, il n'existe pas d'étude portant spécifiquement sur l'effet de l'hypoalbuminémie dans le risque hémorragique des patients traités par AOD.
Le diabète est associé à une augmentation de 50% de la mortalité après un évènement thrombo-embolique (HR, 1.50; 95% CI [1.02-2.22]) (43). C'est aussi un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure (OR 4,81, *p<0,01*) et non majeure (OR 2,11, *p=0,02*) dans les 3 mois suivant une embolie pulmonaire (42). La fragilité capillaire induite par le stress métabolique est avancée comme une explication au sur-risque hémorragique chez les diabétiques (42).

- *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale modérée à sévère augmente par 2 le risque de MVTE (46) et est associée à un moins bon pronostic. Le registre RIETE est une cohorte prospective multicentrique étudiant les patients ayant présenté une TVP et/ou un EP. A partir de ces données, une étude rétrospective portant sur plus de 10 000 patients adultes a montré que la présence d'une insuffisance rénale au diagnostic de thrombose était associée à une évolution clinique moins favorable. Les décès par embolie pulmonaire étaient significativement plus fréquents en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère comparé aux patients ayant une clairance créatinine >60mL/min (respectivement : ClCr 30-60mL/min, OR 2,0 - *p=0,008* et ClCr <30mL/min, OR 5,2 - *p<0,001*) (47). Une insuffisance rénale sévère était associée à une augmentation par 5 du risque d'hémorragie majeure (*p<0,001*)(47).
Sur le plan thérapeutique, la présence d'une insuffisance rénale doit être systématiquement recherchée avant l'introduction d'une anticoagulation curative du fait d'un risque d'accumulation des molécules à élimination rénale. L'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban se fait par voie rénale respectivement à 33% et 27%. Si un traitement oral est possible, le rivaroxaban et l'apixaban pourront être utilisés en cas d'insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère avec clairance < 15ml/min, seuls les AVK sont autorisés, les AOD n'ayant pas été étudiés dans cette population.

- *Troubles cognitifs*

Les troubles cognitifs sont susceptibles d'augmenter le risque thrombotique et hémorragique, via des oublis de prise médicamenteuse ou des surdosages accidentels. Dans une étude parue avant l'avènement des AOD chez des patients âgés anticoagulés pour une fibrillation atriale, Flaker et al. ont montré que les troubles cognitifs étaient associés à une efficacité moindre et à un risque hémorragique augmenté, en raison d'un temps passé dans l'intervalle thérapeutique significativement diminué. Les patients ayant un MMSE <26

présentaient significativement plus d'évènements vasculaires (6,7% versus 3,6% pour 100 patients-années, *p=0,002*) et de complications hémorragiques (9,6% versus 7% pour 100 patients-années, *p=0,04*) (48). La mise en place de moyens matériels et humains nécessaires à une bonne observance est donc cruciale chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

- *Cancer*

Le cancer est un facteur de risque persistant majeur d'évènement thrombo-embolique, avec un risque relatif variable selon le type de cancer et son caractère localisé ou métastatique. Le pronostic de la MVTE est significativement moins bon en présence d'une néoplasie active : le risque de récurrence à 12 mois est 3 fois plus élevé comparé aux patients n'ayant pas de cancer (20,7% vs 6,8%, RR 3,2 IC95% [1,9-5,4] (49)) et le cancer est un facteur prédictif indépendant de mortalité (HR 5,8 IC 95% [4,22-7,97]) (43). La prise en charge oncologique (chimiothérapie anticancéreuse, cathéter veineux centraux) peut elle-même majorer le risque thrombotique. Les patients porteurs d'une néoplasie active et traités pour une thrombose veineuse ont un risque 2 fois plus élevé de complications hémorragiques (à 12 mois : 12,4% vs 4,9%, HR 2,2 IC95% [1,2-4,1]) (49).

2.4.2 Polymédication et risque hémorragique

La polymédication augmente avec l'âge : 3,3 médicaments en médiane chez les 65-74 ans, 4 entre 75 et 84 ans, 4,6 après 85 ans. Le risque d'interaction médicamenteuse se majore parallèlement. Celui-ci est bien connu pour les antivitamines K, mais existe aussi dans une moindre mesure avec anticoagulants oraux directs. Pour les AOD, les interactions sont principalement liées à leur métabolisme par la voie de la glycoprotéine P. La voie du cytochrome P3A4 est également impliquée dans le métabolisme des AOD notamment pour le rivaroxaban, alors qu'elle est peu importante pour l'apixaban, et nulle pour le dabigatran (45,50,51).

L'impact clinique de la polymédication repose entre autres sur une élévation du risque hémorragique. Chez des sujets de ≥ 65 ans suivis après un évènement thrombo-embolique, la polymédication est associée à une augmentation des hémorragies majeures (SHR 1,83, IC 95% [1,03-3,25]) et non-majeures (SHR 1,60, IC 95% [1,06-2,42]) (51). Une méta-analyse a été conduite pour étudier l'impact de la polymédication chez des patients anticoagulés par AOD ou AVK dans le cadre d'une fibrillation atriale. En cas de polymédication par au moins une molécule interagissant avec le CYP3A4 et/ou la Pgp, les auteurs ne trouvaient pas de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité en comparant l'ensemble des AOD versus AVK. Individuellement, la coprescription rivaroxaban + au moins un inhibiteur du CYP3A4 et/ou de la Pgp était associée à un sur-risque de saignement comparé à la warfarine (RR 1,37, *p=0,04*). Ce sur-risque n'était pas retrouvé pour l'apixaban qui semble offrir un meilleur profil de sécurité en cas de polymédication (52).

2.4.3 Risque de chute et complications hémorragiques sous traitement anticoagulant

Une cohorte prospective s'est intéressée à l'incidence des évènements hémorragiques à 12 mois chez 515 patients anticoagulés par AVK, quelle qu'en soit l'indication. Près de 60% étaient considérés à haut risque de chute. Les auteurs ne retrouvaient pas de majoration significative du risque d'hémorragie majeure chez les patients à haut risque de chute comparé à ceux à faible risque (53). Un résultat similaire a été obtenu dans une deuxième cohorte portant spécifiquement sur des patients de ≥ 65 ans anticoagulés pour une TVP ou EP. Le risque d'hémorragie majeure n'était pas significativement augmenté en cas de risque de chute élevé. En revanche, les saignements non-majeurs mais ayant conduit à un contact médical (consultation, passage aux urgences) étaient significativement plus fréquents chez les patients à haut risque de chute (16,7 vs 8,3 pour 100 patients-année, *p<0,001*) (54).

2.4.4 Conduite du traitement anticoagulant en gériatrie : évaluation de la balance bénéfice-risque et choix des molécules

La polypathologie du sujet âgé rend complexe la prise en charge de la MVTE. L'évaluation de la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant est un enjeu majeur. Celle-ci est particulièrement importante lorsqu'une anticoagulation prolongée au-delà des 3 à 6 mois est envisagée.

Des scores de risque hémorragique ont été proposés (cf tableau n°4). Ils prennent diversement en compte : l'âge, une néoplasie active, un antécédent d'hémorragie majeure, comédications par AINS ou antiagrégants plaquettaires, anémie, thrombopénie, insuffisance rénale, hypertension artérielle, éthylisme... Plusieurs limites sont à avancer : inclusion d'une population hétérogène avec des taux d'hémorragie et de récurrence différents de ceux classiquement observés en population gériatrique, pas de validation externe systématique et une capacité de discrimination remise en question ultérieurement.

Un seul d'entre eux porte spécifiquement sur les patients de plus de 65 ans et recevant une anticoagulation prolongée au-delà de 3 mois pour une MVTE. Le score développé par Seiler et al. est présenté ci-contre (cf.tableau n°5). Le total des points définit un risque faible (0-1), intermédiaire (2-3) ou élevé (≥4) ; correspondant à des taux d'évènements hémorragiques de respectivement 1.4, 5.0 et 12.2 évènements/100 patients-année. La passation doit être menée à l'issu des 3 premiers mois de traitement et peut guider la stratégie ultérieure en identifiant les patients à haut risque de complications. (55)

Tableau N°5 : *score de risque pour l'évaluation des patients âgés à haut risque de complication hémorragique sous traitement anticoagulant prolongé (> 3 mois). Seiler et al. (55)*

Variable	Points attribués
Antécédent d'hémorragie majeure durant les 3 premiers mois d'anticoagulation	+1
Cancer actif	+1
Faible niveau d'activité physique	+2
Anémie	+1
Thrombopénie	+1
Comédication par AINS ou antiagrégant plaquettaire	+1
INR labile	+1

Tableau N°4: *scores de risque hémorragique sous traitement anticoagulant pour une maladie veineuse thrombo-embolique.*

Score	Type d'étude	Population d'étude - nombre de sujets	Durée de suivi	% d'hémorragies majeures / % d'hémorragies fatales	% d'hémorragies majeures parmi les patients classés à bas risque	% de sujets à bas risque / effectif total	Capacité de discrimination AUC-ROC
Score de risque hémorragique fatal (RIETE, Nieto et al.) (41)	Cohorte prospective tirée du registre RIETE	24 395 Dont 35% >75 ans	3 mois	1,6% / 0,34% fatales	0,1%	64%	0,78
Score de risque hémorragique (RIETE, Ruiz-Gimenez) (56)	Cohorte prospective tirée du registre RIETE	19 274	3 mois	2,4% / 0,8% fatales	0,1%	20%	ND
Score HAS-BLEED (Kooiman, 2015) (57)	Cohorte rétrospective	537 Age moyen 58,8 ans	6 mois	2% / 0% fatales	1,3%	86,4%	0,78
Score HAS-BLEED (Brown, 2018) (58)	Cohorte rétrospective	132 280 Dont 31 258 (23%) > 75 ans	6 mois	1,3% / ND	ND Incidence cumulative des saignements majeurs 0,9 à 1,7% à 6 mois pour HAS-BLEED entre 0 et 2, vs. 3,4% pour HAS-BLEED ≥ 4	73,8%	ND
Score de Seiler et al. 2017	Cohorte prospective	743 Age ≥ 65 ans Age médian 75 ans	36 mois	9% sur 16 mois de suivi médian / 0,6% fatales Incidence hémorragies majeures = 4/100 patients-années	Incidence 1,4/100 patients-années	48%	0,71
VTE-BLEED score (59)	Cohorte prospective	4457 patients Age moyen 60 ans	12 mois	0,88% à 30 jours / ND	0,53%	63%	0,64

ND : non disponible

Le risque hémorragique d'une anticoagulation au long cours doit être mis en balance avec le risque de récidive thrombotique à l'arrêt du traitement. Les facteurs de risque de récidive identifiés dans la littérature sont principalement : le caractère « non provoqué » (RR = 2 à 3), le cancer (RR = 2 à 4), l'obésité, certaines thrombophilies génétiques, des Ddimères élevés à l'issu de la période d'anticoagulation initiale (RR = 3, *p<0,001*) (15) (3). Parmi les TVP/EP « provoquées », celles associées à un contexte médical aigu sont plus à risque de récurrence que celles associées à un contexte chirurgical (23). Les TVP de membres inférieurs récidivent davantage en cas de localisation proximale comparé aux localisations distales (29). Les auteurs ne sont pas unanimes concernant l'impact du sexe masculin et de l'âge.

Des scores prédictifs du risque de récidive ont été élaborés, mais leur intérêt apparait limité chez le patient âgé. Le DASH score évalue le risque de récidive après un premier épisode de TVP/EP non provoqué à l'issue de la période d'anticoagulation initiale. La pertinence de ce score chez les plus de 65 ans n'a pas été confirmée par l'étude de validation externe, avec une aire sous la courbe ROC à 0,54. Les plus de 65 ans avaient un risque de récidive > 5% indépendamment de leur score (60). Le score de Vienne ne permet pas non plus de discriminer efficacement les patients de plus de 65 ans à risque de récidive après une MVTE non provoquée. L'incidence des récurrences n'était pas significativement différente à 12 mois, que le patient soit classé à faible risque ou à risque élevé (13% vs 10%, *p=0,77*) (61).

Dans plusieurs cohortes de patients âgés suivis après une TVP ou EP, les fréquences des récidives thrombotiques et des hémorragies majeures à 1 an étaient globalement superposables (3,17).
La proposition d'anticoaguler au long cours les patients à risque de récidive thrombotique, évoquée dans les différentes recommandations de médecine vasculaire et cardiologique, se heurte donc aux constats évoqués en population gériatrique : estimation difficile du risque de récidive, complications hémorragiques liées au traitement anticoagulant et potentialisées par des terrains polypathologiques et polymédiqués.

Dans ce contexte, un intérêt s'est développé pour un traitement préventif de la maladie veineuse thrombo-embolique ne reposant pas sur l'anticoagulation au long cours. Parmi les axes de recherche, les statines ont été envisagées en raison d'observations favorables réalisées *a posteriori* sur de grandes cohortes de suivi des pathologies cardiovasculaires.

2.5 Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase comme nouvelle piste préventive

2.5.1 Indications validées des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

Les dernières recommandations françaises publiées par la HAS datent de 2017, mais ont été abrogées en novembre 2018. Depuis, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association ont proposé un guide de prise en charge des dyslipidémies actualisé en juin 2019 (62). Les recommandations de l'European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society parues en 2019 redéfinissent le rôle de cette classe thérapeutique (63).

La stratégie de prise en charge est basée sur une stratification du niveau de risque cardiovasculaire, pouvant aboutir à l'instauration d'un traitement en prévention primaire ou secondaire.

2.5.1.1 En prévention primaire

Chez les patients n'ayant pas d'atteinte cardiovasculaire, et en association aux mesures hygiéno-diététiques, les statines sont indiquées en prévention primaire chez les adultes âgés de 40 à 75 ans en fonction de leur taux de LDL cholestérol, de la présence d'un diabète et du risque cardiovasculaire calculé avec un outil dédié (cf. annexe 6).
Le résultat obtenu est une estimation du risque de survenue de maladie athérosclérotique cardiovasculaire dans les 10 ans : risque bas <5%, risque borderline 5 à 7,4%, risque intermédiaire 7,5 à 19,9%, risque élevé ≥ 20%.
Ces niveaux de risque associés au taux de LDL cholestérol sont utilisés pour définir le taux de LDL cible et le type stratégie médicamenteuse pour l'atteindre, notamment le recours à une statine d'intensité faible, modérée ou élevée.

Les ESC/EAS 2019 mentionnent que chez les plus de 75 ans, l'initiation d'un traitement par statine en prévention primaire peut être considérée à condition qu'ils soient classés à haut-risque ou très haut-risque (classe IIb, niveau de preuve B) (63).

2.5.1.2 En prévention secondaire

Les patients ayant une atteinte cardiovasculaire documentée sont identifiés comme ayant eu : une insuffisance coronarienne, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.
La présence d'au moins deux antécédents cardiovasculaires documentés classe le patient à très haut risque de complications cardio-vasculaires. Une seule atteinte cardiovasculaire associée à des facteurs de risque cardiovasculaire classe le patient à haut risque. Pour ces deux catégories de patients, le LDL cholestérol cible est de <0,7g/L conformément aux dernières recommandations.

Chez les patients de plus de 75 ans à haut risque cardiovasculaire, la poursuite d'une statine d'intensité élevée est proposée si celle-ci est bien tolérée (recommandations ACC/AHA, classe IIA). En cas d'initiation du traitement, la prescription d'une statine d'intensité modérée est proposée (classe II, niveau A) (62).
Pour les patients âgés à très haut risque, le traitement par statine d'intensité élevée reste le standard (classe I, niveau A). Il sera à incrémenter par d'autres hypolipémiants tels que les inhibiteurs de PCSK9 et les fibrates selon l'obtention ou non de l'objectif de LDLc. (62). Même proposition de prise en charge pour la personne âgée avec les ESC/EAS 2019 : les atteintes cardiovasculaires athérosclérotiques doivent conduire à un traitement par statine, de la même façon que pour les patients plus jeunes (classe I, niveau A). Le traitement sera à initier à petite dose en cas d'altération significative de la fonction rénale et/ou risque d'interaction médicamenteuse. Une titration est préconisée jusqu'à l'obtention du taux de LDL cible (classe I, niveau C) (63).

L'ensemble de ces recommandations s'appuie sur des résultats favorables des statines en prévention secondaire, y compris chez les sujets âgés. L'étude observationnelle de Lefeber a suivi pendant 2 ans deux groupes de patients de plus de 65 ans après un premier épisode de syndrome coronarien aigu : un premier groupe traité par statine pendant 2 ans et un groupe contrôle. Il existait une baisse significative de 20 % chez les plus de 80 ans concernant la survenue d'un évènement cardiovasculaire (SCA, AVC, mortalité cardiovasculaire) (HR : 0,81, IC95% [0,66 ; 0,99]), baisse également significative concernant la mortalité globale (HR : 0,83, IC95% [0,73 ; 0,97]). Ces résultats étaient similaires à ceux des 65-80 ans. Les patients de plus de 80 ans de l'étude avaient tous une espérance de vie estimée supérieure à 2 ans (64). La méta-analyse parue dans le Lancet en 2019 renforce les résultats de Lefeber. Avec plus de 14 000 patients âgés de plus de 75 ans, les auteurs démontraient, quel que soit le groupe d'âge, une réduction significative sous statine du risque d'évènements vasculaires majeurs estimée à 21% par mmol/L de LDL cholestérol en moins (RR 0,79, IC95% [0,77 ; 0,81]). Les auteurs notaient une tendance non significative à la diminution de la réduction de risque avec l'avancée en âge (*p for trend=0,06*). (65)

2.5.2 Mécanismes d'action des statines

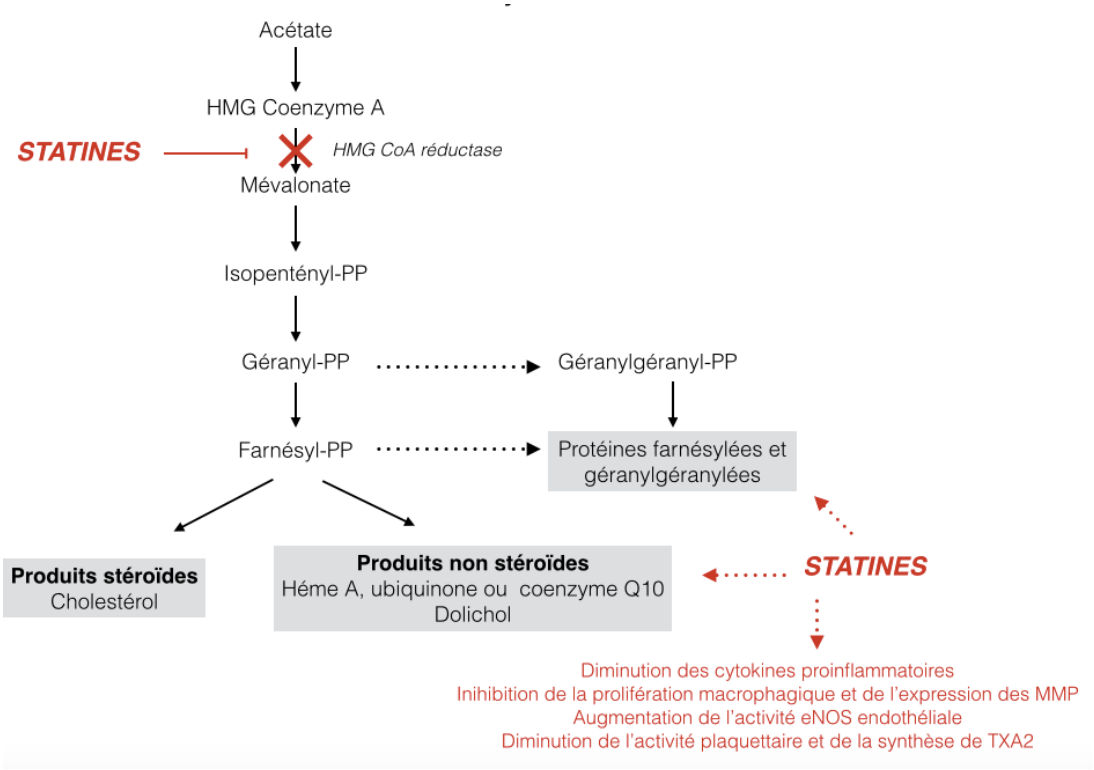

Figure n°2 *: Cascade de la biosynthèse du cholestérol, d'après Oesterle et al. (66)*

2.5.2.1 Effets des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase sur le cycle lipidique

Les statines agissent par inhibition compétitive et réversible de l'enzyme clé de la biosynthèse hépatique du cholestérol : l'HMGCoA réductase. Celle-ci intervient précocement dans la cascade enzymatique, en transformant l'HMGCoA en mévalonate. Sous l'effet des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, la production hépatique de cholestérol diminue, sachant qu'elle est la principale source de cholestérol de l'organisme, avant les apports alimentaires. La diminution de la concentration en cholestérol intracellulaire conduit, par un mécanisme de rétrocontrôle, à une augmentation de la production de LDL récepteurs, exprimés à la surface de l'hépatocyte. La surexpression de ces récepteurs mène ensuite à une captation plus importante du LDL et du VLDL circulant par l'hépatocyte, majorant l'effet hypolipémiant.

Au terme de cette cascade, les statines sont responsables d'une diminution des taux circulants de VLDL, LDLc, triglycérides et d'une augmentation du HDLc quant à lui impliqué dans la récupération du cholestérol périphérique en vue de son élimination par le foie (66)(67).

Le rôle du LDLc dans l'athérosclérose est bien connu. L'excès de cette molécule dans le sang favorise son accumulation au niveau du sous-endothélium, point de départ d'un processus de remaniement cellulaire puis fibreux par l'intermédiaire de macrophages activés et de leurs récepteurs scavengers. L'ensemble de la cascade, médiée par des processus pro-inflammatoires, conduit à la formation de la plaque athéromateuse, lésion primitive de la maladie athéroscléreuse cardiovasculaire et cible du traitement par statine.

2.5.2.2 Effets pléiotropiques

L'effet protecteur cardiovasculaire des statines n'est pas médié uniquement par leur action hypolipémiante (66,68). En effet, leur intervention précoce dans la cascade de production du cholestérol permet d'envisager leur rôle dans les autres processus qui en dépendent.

Au niveau des parois vasculaires, les statines, en stimulant indirectement la NO synthase, amélioreraient la fonction endothéliale par une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO). Le NO agit notamment comme vasodilatateur et inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire. Les statines réduisent aussi la thrombogénicité en inhibant le facteur de croissance plaquettaire, et en réduisant la synthèse de thromboxane A2, médiateur essentiel de l'agrégation plaquettaire. Au niveau de la cascade de la coagulation, les statines sont associées à : une diminution de la production et de l'activité du facteur tissulaire (récepteur essentiel à l'initiation de la cascade de coagulation) et à une augmentation de la production du TFPI (molécule quant à elle inhibitrice de la cascade). Enfin, les statines diminuent la production du PAI-1, inhibiteur naturel de la fibrinolyse, ce qui est susceptible de favoriser la résolution du thrombus.

Des études in vitro montrent une activité anti inflammatoire des statines par réduction de la CRP et des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL6, IL8). Au niveau de la paroi artérielle, les statines stabiliseraient la chape fibreuse surmontant la plaque d'athérosclérose, diminueraient la prolifération des macrophages et diminueraient l'expression des métalloprotéinases matricielles.

2.5.3 Molécules disponibles et leurs spécificités

Les inhibiteurs d'HMG CoA réductase sont classés en fonction de l'intensité de leur effet sur la réduction du LDL cholestérol : intensité basse, modérée ou forte. Le tableau n°6 regroupe l'ensemble des molécules selon l'intensité de la statine (62).

Tableau n° 6 : *classement des statines par leur niveau d'intensité sur la réduction du LDL cholestérol.*

Statines de basse intensité Réduction LDLc < 30%	Statines d'intensité modérée Réduction LDLc 30-50%	Statines de forte intensité Réduction LDLc >50%
- Simvastatine 10mg /j - Pravastatine 10 à 20mg /j - Fluvastatine 20 à 40mg /j - Lovastatine 20mg /j	- Simvastatine 20 à 40mg /j - Pravastatine 40 à 80mg /j - Atorvastatine 10 à 20mg /j - Fluvastatine 80mg /j - Lovastatine 40mg /j - Rosuvastatine 5 à 10mg /j	- Atorvastatine 40 à 80mg /j - Rosuvastatine 20 à 40mg /j

2.5.4 Effets indésirables des statines

2.5.4.1 Effets indésirables musculaires

Les atteintes musculaires sont les effets adverses les plus fréquemment rapportés chez les utilisateurs de statines. Les symptômes sont d'intensité variable allant des myalgies, crampes, sensations de faiblesse musculaire, jusqu'à une rhabdomyolyse pouvant engager le pronostic vital. Leur incidence est de 1 à 5% dans les essais cliniques, et jusqu'à 25% dans les études observationnelles.
La méta-analyse d'Iwere et Hewitt regroupant des études randomisées contrôlées (statine contre placebo) chez les plus de 65 ans, notait une incidence des myalgies de 0,08%, sans différence significative comparé au placebo. L'incidence de la myopathie (CPK <10 fois la normale) était de 0,06% dans les deux groupes (69). La survenue d'une rhabdomyolyse selon la définition proposée par l'AHA est extrêmement rare, d'environ 1 à 3 /100 000 patients-années (63).

La discordance entre l'incidence obtenue dans les études randomisées et les études observationnelles semble expliquée par un effet nocebo, mais surtout par l'exclusion des patients les plus à risque dans les essais cliniques (63).

Les facteurs de risque de myopathie induite aux statines sont résumés dans le tableau n°7. L'âge supérieur à 65 ans est reconnu à la fois comme un risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Plusieurs études ont permis de rapporter un effet-dose dans la survenue de ces évènements (70).

Tableau n °7 : *facteurs de risque de myopathie et de rhabdomyolyse induites aux statines, d'après Nguyen et al. (70)*

	Facteur de risque	OR	IC95%
Facteurs de risque de myopathie sous statine	Age > 65 ans	1,09	1,07-1,10
	Diabète de type 2	2,34	2,06-2,64
	Altération de la fonction rénale	1,45	1,09-1,92
Facteurs de risque de rhabdomyolyse sous statine	Age > 65 ans	1,33	1,17-1,50
	Diabète de type 2	1,96	1,79-2,15
	Altération de la fonction rénale	2,37	2,37-2,38
	Hypertension artérielle	4,50	1,40-14,7
	Élévation pré-existante des CPK (>200 UI/L)	21,63	7,43-62,94
	Médicaments à risque d'interaction	4,00	3,55-4,50

2.5.4.2 Statines et activité physique chez le patient âgé

Compte tenu des effets indésirables musculaires associés aux statines, plusieurs auteurs ont cherché à savoir si ces thérapeutiques pouvaient aussi impacter le niveau et l'intensité de l'activité physique.

Dans une cohorte observationnelle suivant 3000 patients âgés pendant en moyenne 7 ans, ceux traités par statines présentaient un plus faible niveau d'activité physique à l'inclusion comparé aux non-usagers. Au cours du suivi, les usagers de statines avaient une activité physique quotidienne plus faible que les non-usagers ; tandis que l'introduction récente d'une statine était associée à une accélération du déclin moteur comparé aux non-usagers (71).

L'étude randomisée contrôlée LIFE a évalué le bénéfice d'un programme d'activité physique chez plus de 1600 patients sédentaires âgés de 70 à 89 ans. Ce programme s'avérait profitable aux patients avec une diminution de 20% du risque de handicap moteur, aussi bien chez les usagers de statines que les non-usagers. L'utilisation de statine ne semblait donc pas altérer le bénéfice d'une réhabilitation motrice (72).

Les données actuelles soulèvent donc que la toxicité musculaire des statines peut s'accompagner d'une diminution de l'activité physique et ainsi impacter le statut fonctionnel de patients âgés.

2.5.4.3 Effets indésirables hépatiques

Les statines peuvent provoquer une élévation asymptomatique et dose dépendante des enzymes hépatiques ALAT. Cette élévation est supérieure à trois fois la normale chez environ 1% des patients. Elle traduit un relargage des enzymes par les hépatocytes mais celle-ci n'est pas spécifique d'une lésion hépatocellulaire ou d'une altération de la fonction hépatique. La survenue d'une hépatite grave en lien avec la prise de statine est extrêmement rare, de l'ordre de 1/ 100 000. Le dosage des transaminases est indiqué avant l'instauration d'un traitement par statine, mais sa surveillance sous traitement n'est pas indiquée en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une hépatotoxicité (63,73).

2.5.4.4 Augmentation du risque de diabète de type 2

Dans l'étude JUPITER *(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention)*, il existait un sur-risque significatif de diabète de 24% chez les patients du groupe rosuvastatine comparé au placebo, sur une durée de suivi médiane de 1.9 ans (3.0% vs 2.4%, *p=0,01*) *(65,73).* Plusieurs méta-analyses confirment ce résultat, avec un risque relatif de 10 à 20% et une relation dose-effet. Les patients présentant des facteurs de risque préexistants comme un syndrome métabolique sont plus à risque de développer un diabète sous statine ; mais ce sont aussi des patients à plus haut risque cardiovasculaire et donc plus susceptibles de bénéficier d'un tel traitement (73).

2.5.4.5 Suspicion d'augmentation du risque d'AVC hémorragique

Certaines études observationnelles ont évoqué un sur-risque d'AVC hémorragique chez les patients sous statine. Dans la méta-analyse Cholesterol Treatment Trialist parue en 2010, rassemblant plus de 170 000 sujets de 26 études randomisées, il était noté un sur-risque d'AVC hémorragique non significatif (257 *vs* 220; RR 1,12, 95% CI 0,93–1,35; *p=0,2*) (74). En 2011, la revue Stroke publie une nouvelle méta-analyse portant spécifiquement sur l'association statine-survenue d'un AVC hémorragique. Il n'est pas retrouvé de sur-risque chez les patients sous statine (75).

En revanche, toutes ces études rappellent que les inhibiteurs d'HMG CoA réductase sont associés à une réduction très significative du risque d'AVC ischémique, de l'ordre de 23% par mmol/L de LDL cholestérol en moins (*p<0001*) (74).

2.5.4.6 Statines et déclin cognitif

Des études observationnelles ainsi que des déclarations d'effets indésirables potentiels après mise sur le marché ont fait suspecter une accélération du déclin cognitif chez les patients traités par statines. Une étude observationnelle américaine parue en 2020 comparait le déclin cognitif chez des usagers de statine d'intensité modérée ou élevée par rapport à la population générale. Une altération cognitive était notée chez 17,8% des patients, contre un taux attendu de 0 à 13% en population générale, renforçant l'hypothèse de l'accélération du déclin cognitif sous statine (76). Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte-tenu de l'absence de groupe contrôle au sein de l'étude, et d'une mesure de la fonction cognitive pour chaque patient isolée et non réitérée dans le temps.

Peu d'essais cliniques randomisés contrôlés ont pris en compte la cognition dans l'évaluation de la tolérance. On retient parmi elles l'étude PROSPER, qui comparait le risque d'évènement vasculaire chez des patients âgés à risque traités par pravastatine vs. placebo. A l'issu d'un suivi de plus de 3 ans, les auteurs ne trouvaient pas de différence significative entre les deux groupes concernant : le déclin cognitif mesuré par une batterie de tests (incluant un MMSE), l'évolution du score de Barthel et des activités instrumentales de la vie quotidienne (77).

A ce jour, il n'y a pas d'argument fort pour une majoration des troubles cognitifs liée aux statines et d'autres essais randomisés seront nécessaires pour statuer sur ce point.

2.5.4.7 Interactions médicamenteuses

Du fait d'un métabolisme médié principalement par les cytochromes, dont les iso-enzymes CYP3A4, les statines sont susceptibles d'interagir avec de nombreux médicaments.
Parmi ceux à risque d'interférer le métabolisme des statines, et ainsi d'augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse : itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, verapamil, diltiazem, amlodipine, amiodarone, ciclosporine, gemfibrozil et antirétroviraux…

2.5.5 Les statines comme piste thérapeutique préventive dans la maladie veineuse thrombo-embolique

2.5.5.1 Liens physiopathologiques et épidémiologiques entre athérosclérose et maladie veineuse thrombo-embolique

Si les facteurs de risque sont assez bien connus, il persiste des questions sur la pathogenèse de la maladie veineuse thrombo-embolique et jusqu'à 30% des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires sont inexpliquées.

En dehors de l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ne sont pas identifiés comme des facteurs de risque de MVTE. Toutefois Prandoni et al. ont montré que la prévalence d'athérosclérose carotidienne infra clinique est 2 fois supérieure chez les patients ayant une TVP inexpliquée, comparé aux TVP provoquée et aux patients indemnes de TVP (respectivement OR 2,3, IC 95% [1,4-3,7] et OR 1,8 IC95% [1,1-2,9] (78). Dans une autre étude, les patients atteints d'une TVP non provoquée présentaient significativement plus d'athérosclérose infra clinique et symptomatique qu'en cas de TVP avec facteur de risque transitoire (OR 5,1 - IC 95% [2,0-13,1])(79).

La nature de cette association n'est pas clairement élucidée. L'athérosclérose est connue pour être associée à une activation des plaquettes, stimulant la cascade de la coagulation et favorisant un état pro-thrombotique. Il est plausible que cet état pro-thrombotique puisse se retrouver dans le système veineux et favoriser la survenue de thromboses veineuses. Les statines, par des propriétés anti inflammatoires et anti-thrombotiques, pourraient donc jouer un rôle à la fois sur la pathologie thrombotique artérielle et veineuse.

2.5.5.2 Des analyses post-hoc aux études observationnelles : suggestion d'un effet favorable des statines dans la maladie veineuse thrombo-embolique

L'hypothèse d'un effet de ces molécules dans la maladie veineuse-thrombo-embolique a émergé de l'analyse a posteriori de cohortes prospectives s'intéressant aux évènements cardio-vasculaires sous statines.

L'étude *JUPITER* a analysé l'impact de la rosuvastatine en prévention primaire des évènements cardiovasculaires chez 17 802 patients apparemment sains ayant un taux de LDLc normal et une CRP ≥ 2mg/L, selon un schéma randomisé contrôlé, rosuvastatine 20mg/j contre placebo. Les patients ont été suivis pour une durée médiane de 1.9 ans. 32% des patients étaient âgés de plus de 70 ans.
Glynn et al. ont repris cette cohorte en s'intéressant à la survenue d'une TVP ou d'une EP. Il était observé une réduction significative des évènements thrombo-emboliques, avec une incidence de 0,18 / 100 personnes-années dans le groupe rosuvastatine, contre 0,32 / 100 personnes-années dans le groupe placebo (HR 0,57, *p=0,007*). Le seuil de significativité était atteint dans le cas des thromboses veineuses profondes (provoquées et non provoquées) mais pas dans le cas des embolies pulmonaire (80,81). L'étude ayant été arrêtée précocement, il faut analyser les résultats avec prudence sur un rôle supposé protecteur des statines sur la MVTE.

En 2002, l'étude *PROSPER (Prospective Study of Pravastatine in Elderly at Risk)* analyse dans un essai randomisé-contrôlé, et sur une durée de suivi de 3,2 ans, l'efficacité de la pravastatine 40mg/j vs placebo en prévention cardiovasculaire chez des patients à risque ou ayant des antécédents cardiovasculaires. Freeman et al. ont repris cette cohorte en 2011 pour se pencher sur l'incidence des évènements thrombo-emboliques en prévention primaire. Il n'est pas retrouvé de diminution de l'incidence des TVP/EP comparé au groupe placebo (HR 1,42, *p = 0,23*) (77,82).

Dans la lignée de ces observations, des études spécifiquement construites pour l'évaluation des statines dans la MVTE ont été élaborées.

2.5.5.2.1 Statines et évènements thrombo-emboliques incidents

Dans l'étude cas-témoin *EDITH* (Étude des Déterminants et Interactions de la Thrombose Veineuse), confrontant 377 cas de TVP/EP et 377 contrôles, les auteurs ont montré une diminution significative de l'incidence d'évènements thrombo-emboliques chez les patients traités par statines (OR : 0,42, *p=0,002*). Le résultat n'était pas modifié après ajustement sur l'âge (supérieur ou inférieur à 70 ans), la prise d'aspirine à dose anti-agrégante, la coronaropathie et l'athérosclérose. A noter que le traitement par fibrate n'était pas associé à une modification de l'incidence des thromboses veineuses (OR 1,38, *p=0,26*) (83).

Une cohorte finlandaise portant sur 7925 patients a rapporté une incidence d'évènements thrombo-emboliques significativement plus faible chez les patients traités par statine (OR : 0,60, *p=0,04*). Il s'agissait néanmoins d'une population jeune, avec une incidence des évènements de 1,72/1000 personnes-années, et présentant peu de comorbidités ou co-médications comparé à une population gériatrique (84).

Tableau N° 8 *: récapitulatif des études observationnelles portant sur l'association entre utilisation de statines et évènement thrombo-embolique.*

Étude	Age	Durée de suivi	Nombre de partici-pants	% Patients sous statine	Nombre de cas	Critère de jugement	Variables d'ajustement	Résultats, utilisateurs vs non-utilisateurs
Lacut, 2004 Cas-témoin	Moy. 68 ans		754	20/377 cas 44/377 témoins	377	ETEV	Age, sexe, MCV, traitement anti-agrégant	OR 0.42 IC 95% [0.23–0.76] *p = 0.002*
Glynn, 2009 Etude randomisée contrôlée 1 :1	32% de plus de 70 ans	1,9 ans	17802	50% (8901)	94	ETEV, TVP, EP		*ETEV : HR 0,65 IC95% [0,37-0,86] *p=0,007* *TVP : HR 0,45 IC95% [0,25-0,79] *p=0,004* *EP : HR 0,77 IC95% [0,41-1,45], *p=0,42*
Freeman, 2011 Analyse post hoc sur cohorte prospective	70-82 ans Moy 75 ans	3,2 ans	5627	50%	48	ETEV	Cancer	RR 1.42 IC 95% [0.80-2.52] *p = 0.23*
Lassila, 2014 (84) Cohorte observationnelle prospective	>30 ans Médiane 52 ans	10 ans	7925	14%	136 1,72/1000/pers-années	ETEV	Age, sexe, comédications dont anti agrégant et anti coagulant	RR 0.60 IC95% [0,36-1] *p = 0,04*

Abréviations : NR, non renseigné ; moy. moyenne ; ETEV, évènement thrombo-embolique veineux ; TVP, thrombose veineuse profonde ; EP, embolie pulmonaire ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; MCV, maladie cardio-vasculaire ; AC, anticoagulation.

2.5.5.2.2 Statines et récurrence thrombo-embolique

Une cohorte canadienne suivant plus de 25 000 patients âgés de plus de 65 ans (médiane 76,3 ans) mettait en évidence une réduction du risque de récurrence de TVP/EP chez les patients traités par statine de l'ordre de 26% (3,47 vs 1,55 / 100 patients-année, HR 0,74, IC 95% [0,61 ; 0,89]). Une exposition prolongée aux statines était associée à une diminution plus importante du risque de récidive (85). Un résultat semblable est obtenu par Schmidt et al. avec un risque de récurrence de MVTE diminué de 28% (HR 0,72 IC 95% [0,59-0,88]). Cet effet est plus prononcé pour la récurrence de TVP comparé à l'embolie pulmonaire (respectivement, HR 0,64 IC95% [0,49-0,84] et HR 0,82 IC95% [0,62-1,09]) (86).

Deux études très récentes remettent en question ces informations.

En 2019, Siniscalchi et al. ont évalué la récurrence de thrombose veineuse, la survenue d'une hémorragie majeure et la mortalité toute cause dans une cohorte multicentrique de plus de 32 000 patients. A l'inverse des résultats précédents, le taux de récurrence thrombo-embolique était similaire chez les patients traités par statines comparés à ceux n'en recevant pas. En cas de récidive, les utilisateurs de statine avaient plus souvent un mode de présentation sous la forme d'une embolie pulmonaire plutôt qu'une TVP, comparé aux non-utilisateurs (60% vs 54%, OR 1.25, IC95% [1.19-1.32]) (87).

La même année, Kronenberg et al. publient dans *Nature* les résultats d'une cohorte prospective comparant le risque de récidive thrombo-embolique chez des patients traités par statines ou non, avec une durée médiane de suivi de 2,5 ans. Pour la première fois, l'effet des statines est évalué de façon dissociée au cours des périodes d'anticoagulation et en dehors de celles-ci. L'analyse globale de la cohorte ne montre pas de différence de risque de récidive de thrombose chez les patients sous statines (HR : 0,72, *p=0,20*). En revanche, un effet protecteur est apparent durant les périodes sans anticoagulant, avec une réduction de risque de 50% (*p=0,03*). Cet effet est plus marqué après ajustement sur les comorbidités (HR 0,20, IC 95% [0,08-0,49], *p<0,001)* (88).

Tableau N° 9 : *récapitulatif des études observationnelles portant sur l'association entre utilisation de statines et récurrence thrombo-embolique.*

Étude	Age	Durée de suivi	Nombre de partici-pants	% Patients sous statine	Nom-bre de cas	Critère de jugement	Variables d'ajuste-ment	Résultats, utilisateurs vs non-utilisateurs
Tagalakis, 2016	≥ 65 ans Médiane 76,3	Moyenne 3,0 ans	25681	16,3%	2343	ETEV	Age, type d'ETEV, comorbidités, comédication dont anti-agrégants et anti-coagulants	* ETEV : HR 0,74 IC 95% [0,61 ; 0,89]
Schmidt, 2014	51 à 80 ans Médiane NR	3,0 ans	27862	11,9%	1734	ETEV, TVP, EP	Age, sexe, année, facteurs de risque transitoires, comédications dont aspirine et anti-coagulants	* ETEV : HR 0,72 IC 95% [0,59 ; 0,88] * TVP : HR 0,64 IC 95% [0,49 ; 0,84] * EP : HR 0,82 IC 95% [0,62 ; 1,09]
Siniscalchi, 2019	Usagers statine moy. 73 +/-11 DS Non usagers statine moy. 63 +/- 19 DS Médiane NR	Médiane 177 jours	32062	22%	870	ETEV, hémorragie majeure, mortalité toute cause	Age, sexe, type d'ETEV, IMC, comorbidités, anémie, comédications dont anti-agrégants et corticoïdes	* ETEV : HR 0,98 IC 95% [0,61 ; 1,57] * hémor-ragie majeure : HR 0,85 IC 95% [0,59 ; 1,21] * Mortalité : HR 0,62 IC 95% [0,48 ; 0,79]
Kronenberg, 2019	Moyenne 75 ans	Médiane 2,5 ans	980	24,3%	120	ETEV	Age, sexe, type d'ETEV, facteurs de risque transitoires, comorbidités, comédication dont anti-agrégants et anti-coagulants	* ETEV : Hors AC : HR 0,50 IC 95% [0,27 ; 0,92] Durant AC : HR 1,34 IC 95% [0,54 ; 3,35]

Abréviations : NR, non renseigné ; moy. moyenne ; ETEV, évènement thrombo-embolique veineux ; TVP, thrombose veineuse profonde ; EP, embolie pulmonaire ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; AC, anticoagulation.

Ces résultats sont à confronter à ceux obtenus par une anticoagulation prolongée à l'issue de la période initiale. AMPLIFY-EXT[1] est une étude randomisée contrôlée comparant l'apixaban (5mg x2/jour ou 2,5mgx2/jour) versus placebo pendant 1 an après la fin du traitement initial. Les patients sous apixaban ont un risque significativement réduit de récidive thrombo-embolique et de décès toute-cause (1,7% sous apixaban 5mgx2/jour et 2,5mgx2/jour, versus 8,8% sous placebo, *p<0,001*). Les auteurs ne trouvaient pas de franc sur-risque hémorragique chez les patients anticoagulés. Néanmoins l'étude comportait moins de 15% de patients âgés de ≥ 75 ans, 5 à 7% de poids < 60kg, 5 à 6% d'insuffisants rénaux (clairance créatinine ≤ 50ml/min) et de nombreux critères d'exclusions. (89) Dans EINSTEIN-CHOICE[2], le rivaroxaban à 20mg ou 10mg/jour est comparé à l'aspirine 100mg/jour pendant 1 an après la fin du traitement initial. La récurrence et le risque de décès sont diminués d'environ 70% chez les patients sous rivaroxaban (*p<0,001*), sans différence significative dans l'incidence des complications hémorragiques comparé à l'aspirine. Là encore la population d'étude est jeune (âge maximal 69 ans) et peu comorbide, ne permettant aucune extrapolation à des patients polypathologiques, polymédiqués et présentant des facteurs de risque de complications hémorragiques (90).

2.6 Question de recherche et objectifs du travail

Les données de la littérature permettent de supposer un effet favorable des statines dans la survenue de la maladie veineuse-thrombo-embolique du sujet âgé, alternative de grand intérêt dans une population où le traitement anticoagulant exposerait à un sur-risque de complications hémorragiques.

La question de recherche était de savoir quel était l'effet des statines sur le risque de thrombose veineuse dans une population gériatrique.

Notre hypothèse de travail était que l'utilisation de statine serait associée à une diminution du risque d'évènement thrombo-embolique veineux chez le sujet âgé.

Pour y répondre, nous avons conduit une étude cas-contrôle dont l'objectif principal consistait à évaluer si l'utilisation de statine est associée à une diminution du risque d'évènement thrombo-embolique veineux chez des patients âgés de plus de 75 ans.

Les objectifs secondaires étaient de décrire la présentation clinique de la maladie veineuse thrombo-embolique dans une population gériatrique (localisation, caractère idiopathique ou provoqué, comorbidités) ; et de comparer usagers de statines aux non-usagers.

[1] AMPLIFY-EXT : Apixaban after the initial Management of Pulmonary embolism and Deep Vein Thrombosis with First-Line Therapy-Extended Treatment.
[2] EINSTEIN-CHOICE : Reduced-Dose Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism.

3 PARTIE II : ARTICLE

Statin use and venous thrombo-embolism : a case-control study in patients aged 75 years and older.

Abstract :

Introduction Although previous studies reported a lower rate of venous thrombo-embolism in statin users, such studies were conducted in selected patients and results may not be generalizable to an old and multimorbid population. The aim of this study was to investigate the influence of statin use on the risk of venous thromboembolic events (VTE) in elderly patients.
Methods We used a retrospective case-control study of patients aged 75 and older, hospitalized in Bordeaux University Hospital from 2009 to 2019. 177 cases with a documented episode of VTE were included, matched with 177 controls on age, gender, and year of hospitalization. Patients under long-term anticoagulation before admission were excluded.
Results Over 177 cases, 31 (17,5%) reported statin use at the admission, as well as 36 (20,3%) controls. Statin use was not associated with a decreased risk of VTE in this study (OR 0,8 CI 95% [0,5-1,4], *p=0,5*). Adjustment for age, sex, atherosclerotic diseases, major risk factors for VTE and use of antiplatelet therapy did not alter the result. Neither aspirin (OR 1 CI95% 0,6-1,6], *p = 1*) nor other antiplatelet therapies (OR 0,6 CI95% [0,3-1,3], *p=0,2*) were associated with a reduced risk of VTE. Compared to non-users, statin users had significantly more comorbidities such as atherosclerotic diseases, hypertension and diabetes.
In conclusion, this study does not support a protective effect of statins on VTE risk in elderly and multimorbid patients.

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) is the third cardiovascular disease in western countries and is strongly associated with age. Its incidence had been reported to be 3-4/1000 per year among those aged 65 years and older, and raises up to 1% in the oldest (1)(2). Despite a well-defined therapeutic strategy based on anticoagulation (3), morbidity and mortality related to VTE remain substantial in elderly patients, and bleeding complications under treatment are more frequent than in younger patients (4)(5)(6). Thus, reinforcing primary and secondary prevention of VTE has been of growing interest.

Primary prevention mainly relies on low-dose-heparin and low-molecular-weight-heparin prophylaxis in situations at risk ; yet these therapies do not eliminate VTE risk (3). Anticoagulant therapy has been shown to be effective at preventing both incident and recurrent VTE, and actual guidelines recommend extended anticoagulation after a first VTE episode in patients at high risk of recurrence (3)(7)(8). Nevertheless, anticoagulant therapy is associated with bleeding complications that may limit its use in elderly and multi morbid patients. Identifying elderly individuals with a favourable risk-benefit ratio for long term anticoagulation may be challenging (9)(10)(11)(12).

Elderly patients, who are at higher risk of both venous thrombo-embolism and bleeding complications, may benefit from a preventive treatment that would not increase the risk of bleeding.

JUPITER was a randomized controlled interventional trial investigating the effectiveness of a high potency statin, rosuvastatin 20mg daily, in primary prevention of vascular events including VTE. Authors reported a significantly 40% risk reduction in occurrence of VTE in healthy subjects receiving rosuvastatin (13). This result was consistent with other studies suggesting that the benefit of statin therapy not only relies on its lipid lowering effect. Statin may exert pleiotropic effects by several ways : reduction of inflammation markers, inhibition of platelets activation, improvement in endothelial function, and interference in the blood coagulation system. (14). Thus, hypothesis of a protective effect of statins in non-atherosclerotic vascular diseases such as VTE has raised.

Several observational studies also found a significant decreased risk of VTE in statin-treated patients, with various relative risk reduction, ranging from 20% up to 60% (15)(16). Besides, most of these studies included young or middle-aged patients with few comorbidities. In the post hoc analysis of PROSPER study, authors found a lack of protective effect of pravastatin 40mg daily in first VTE incidence in subjects aged 70-82 (17). It remains conflicting if statin use is associated with a lower risk of VTE in all sub-groups of patients. Data in elderly patients is scarce, whereas they represent a high proportion of VTE cases with 70% aged 60 and older (2). It would be of interest to investigate the usefulness of statin therapy in preventing VTE in these patients.
The objective of this case-control study was to evaluate the association between statin use and venous thrombo-embolism in elderly hospitalized patients presenting with acute VTE.

2. Methods

Design and settings

This retrospective monocentric case-control study compared hospitalized patients aged 75 and older, presenting with acute symptomatic VTE, according to their exposure to statin treatment. Patients were recruited in the department of internal medicine of Saint-André Hospital in Bordeaux ; and in the department of geriatric medicine of University Hospital in Bordeaux. All patients had been hospitalized between 2009 and 2019.

Our primary objective was to evaluate the association between statin exposure and risk of venous thromboembolism. To address this issue, the primary outcome was a comparison of VTE relative risk according to statin exposure in cases and controls patients without anticoagulation, estimated with odd ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs). Secondary outcomes were to describe VTE cases (VTE location, provoked and idiopathic events, transient risk factors, comorbidities and comedications) and to compare statin users to non-users (comorbidities and comedications).

The protocol was approved by the hospital review bord and the ethic committee. Besides, the study was declared to the "Cellule de Recherche" of University Hospital before inclusions started.

Study population

A list of potential cases and their matched controls was obtained by a request to the UCAIM (Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale). Eligibility of each patient was reviewed by the study investigators.

Cases were defined as patients aged 75 years and older diagnosed with symptomatic pulmonary embolism, proximal deep vein thrombosis of the lower limb, or both. VTE diagnosis had to be confirmed with validated objective imaging methods. DVT was defined as the acute onset of leg pain or swelling, associated with incomplete compressibility of a proximal venous segment on ultrasonography. PE was defined by the association of clinical symptoms (dyspnea or oxygen requirement, chest pain, hemoptysis, or syncope) coupled with an intraluminal filling defect on contrast spiral computed tomography (CT), or a high probability ventilation/perfusion lung scan, when CT was contra-indicated.

For each case subject, a control subject matched on the exact same age, gender and hospitalization year was randomly assigned. Cases and their matched controls had to be hospitalized during the same year in one of the units included in the departments of internal medicine or geriatric medicine. Controls were hospitalized patients in whom no diagnosis of VTE event was made.

Non-inclusion criteria for cases were venous thrombosis of atypical location (cerebral, portal, jugular, inferior or superior vena cava thrombosis), DVT of the upper limbs, isolated distal DVT of the lower limb and superficial venous thrombosis. Controls were excluded if they had a previous episode of objectively confirmed VTE. Cases and controls were also excluded if they were already treated with anticoagulant therapy before admission.

Data collection

Baseline data were collected from hospital database by the study investigator, including demographic information (age and gender), comorbid conditions (history of DVT, myocardial infarction or angina pectoris, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular accident or transient ischaemic attack, hypertension, chronic pulmonary disease, liver disease, renal insufficiency, diabetes, cancer, dementia). Charlson Comorbidity Index was calculated for each patient (18).

The use of medication at the time of diagnosis was recorded: statin (molecule and dose), other lipid lowering drugs, oral antiplatelet therapy, antihypertensive therapy, oral anti-diabetic and insulin therapy, psychotropics medications, and cancer treatment such as current chemotherapy, radiotherapy or hormonotherapy.
Biological data was recorded at the time of hospital admission and included: hemoglobin, platelets, creatinine plasma level, C-reactive protein, and albumin. Creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formulas.
Transient risk factors for VTE included surgery within the past 3 months, fracture of a lower limb within the past 3 months, recent immobilization (defined as ≥ 72 hours nonsurgical bedridden status in the past 15 days), cancer (active cancer, under treatment or not, or cancer in remission for less than 6 months) and severe infection (19). Cases without any transient risk factors were considered to have an idiopathic VTE.
Statin exposure was defined as the use of statin therapy at the time of hospital admission.

Statistical analysis
The null hypothesis was defined as prevalence of VTE is equal or superior in patients exposed to statins as compared with patients non exposed to statins. The required number of subjects to test this hypothesis in an unilateral manner, with a ratio of 1 control for 1 case, a statistic power of 85% and an alpha risk of 0,05, was estimated from a previous French case-control study (16). The prevalence of statin use was tailored according to recent observational studies (20) and usually observed prevalence in geriatrics wards, resulting in an expected prevalence of statin use in the elderly of 20%. Thus, we obtained a required number of subjects of 332: 166 in the case group and 166 in the control group.
Characteristics of cases and controls were compared by the chi-square test for categorical data, or by the Fischer's exact test when appropriate. Continuous variables were compared by the Student's t-test. The relative risk of VTE was estimated according to drug exposure in the matched cases and controls.
A pre-planned stratified analysis was performed in order to take into account for potential confounders, known to be either risk factors or protective factors for VTE, including: age, sex, transient major risk factors, cardiac insufficiency, coronary heart disease, cerebrovascular disease, arteriopathy of the lower limb, chronic lung disease, and exposure to antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, ticagrelor). Homogeneity across data was assessed using the Breslow-Day's test, and adjusted odd ratios were calculated with the Mantel-Haenszel method.
Comparison of statin users and non-users was pre-planned and obtained with chi-square and Fisher's exact test for categorical variables; and Student's t-test for continuous variables.
The data analysis were done using SPSS© software (Statistical Package for the Social Sciences, version 23).

3. Results

Participants

In total, 354 patients were enrolled: 177 cases and 177 controls matched on age, sex and year of hospitalization. All patients had been hospitalized between 2009 and 2019 in University Hospital in Bordeaux. Baseline characteristics are summarized in Table I.

In both groups, 63% (n=112) were women. The mean age of the study population was 86 years (minimum 75 years, maximum 102 years). The majority of participants had comorbidities such as cardiac insufficiency, atherosclerotic disease, chronic lung disease, chronic renal disease and dementia; resulting in a high score in the Charlson comorbidities index in both groups.

Among cases: 44 had an isolated proximal DVT, 100 had an isolated PE, and 36 had PE associated with DVT. Nineteen percent (n=22) of cases had a previous episode of VTE.

For most patients, major risk factors for VTE (surgery within the past 3 months, fracture of a lower limb within the past 3 months, immobilization ≥ 72 hours within the past 15 days, active cancer) were presents at time of admission. Cases were significantly more often exposed to these risk factors (88% in in the case group, 77% in the control group, *p = 0,005*). There were significantly more active cancers in cases, with 27% (n=48) patients in the case group as compared with 11% (n=20) in the control group (*p<0,0001*). Prevalence of atherosclerotic diseases, cardiac insufficiency, chronic lung disease, renal insufficiency, diabetes and dementia did not significantly differ between both groups. The mean score of Charlson comorbidities index was significantly 1 point higher in the case group (9 +/-3 in cases as compared with 8 +/-3 in controls, *p=0,002*).

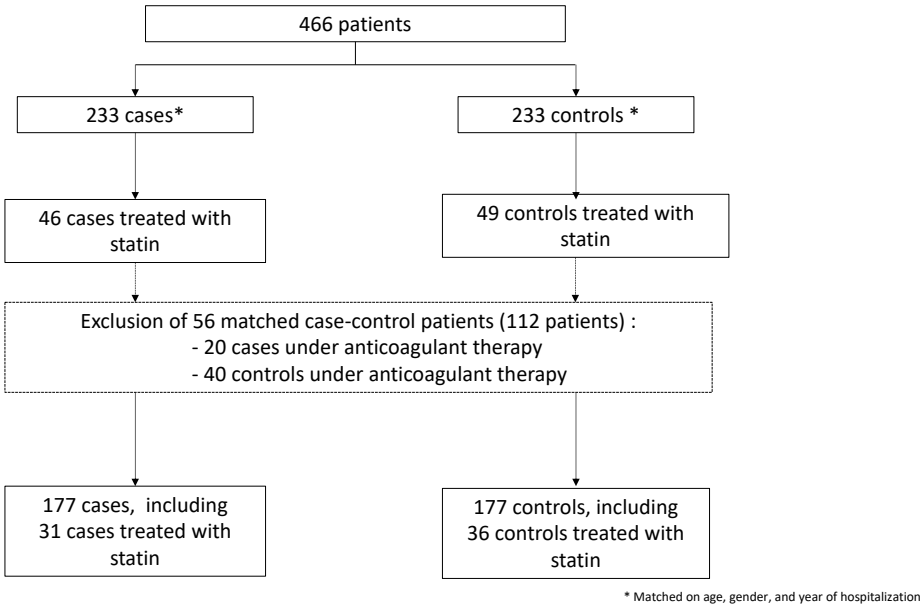

Figure I. Flow-chart of the patients.

Table I: Baseline demographic and clinical characteristics of the study population (n=354).

Variables	Cases, n=177	Controls, n=177	*p value*
Age (years, mean +/- standard deviation SD)	86 +/- 6	86 +/- 6	*0,97*
Sex [women, n(%)]	112 (63)	112 (63)	*1*
Proximal deep vein thrombosis – DVT (n)	77		
Pulmonary embolism – PE (n)	136		
DVT + PE (n)	36		
Secondary venous thromboembolism - VTE * [n(%)]	156 (88)	135 (77)	***0,005***
Prior VTE [n(%)], [a]	33 (19)	-	
Coronary heart disease [n(%)], [a]	35 (20)	26 (15)	*0,22*
Cardiac insufficiency [n(%)], [a]	40 (22)	44 (25)	*0,6*
Cerebrovascular disease [n(%)], [b]	57 (32)	51 (29)	*0,5*
Lower limb arteriopathy [n(%)], [c]	32 (31)	34 (33)	*0,8*
Chronic lung disease [n(%)], [d]	35 (20)	30 (17)	*0,67*
Diabetes [n(%)], [a]	30 (17)	26 (15)	*0,6*
Body mass index, kg/m2 (mean +/- standard deviation), [e]	25 +/- 6	24 +/- 5	*0,4*
Cognitive impairment [n(%)], [f]	93 (73)	81 (65)	*0,2*
Chronic renal disease, [g]			
Creatinine clearance < 29 ml/min, [n(%)]	23 (17)	24 (19)	*0,6*
Creatinine clearance < [30 ;44] ml/min, [n(%)]	44 (25)	42 (30)	*0,7*
Creatinine clearance < [45 ;59] ml/min, [n(%)]	25 (18)	26 (21)	*0,6*
Cockcroft & Gault (ml/min, mean +/- standard deviation),	49 +/- 22	49 +/- 25	*0,8*
CKD-EPI (ml/min, mean +/- standard deviation),	61 +/- 22	61 +/- 23	*0,8*
Active cancer, [n(%)]	48 (27)	20 (11)	***<0,0001***
Myeloproliferative syndrome, [n(%)]	0	2 (1)	*0,1*
Lymphoma, [n(%)]	1 (0,5)	3 (2)	*0,3*
Leukemia, [n(%)]	3 (1,5)	1 (0,5)	*0,3*
Charlson comorbidity index (mean +/- standard deviation)	9 +/- 3	8 +/- 3	***0,002***

** Secondary VTE defined as: major surgery within the past 3 months, fracture of a lower limb within the past 3 months, immobilization ≥ 72 hours within the past 15 days, active cancer.*

[a]: data available for 177 cases and 175 controls.

[b]: data available for 174 cases and 174 controls.

[c]: data available for 103 cases and 104 controls.

[d]: data available for 177 cases and 174 controls.

[e]: data available for 127 cases and 124 controls.

[f]: data available for 138 cases and 124 controls.

[g]: data available for 156 cases and 135 controls.

Comparison of VTE risk according to statin exposure

In total, 67 patients were using statin therapy at the time of admission: 24 atorvastatin, 19 simvastatin, 12 rosuvastatin, 11 pravastatin, and 1 fluvastatin. Other lipid lowering treatments were found for 18 patients: 9 under fenofibrate, 2 under bezafibrate, 1 under ciprofibrate, 2 under ezetimibe alone. Four patients were using an association of simvastatin and ezetimibe. Statin use was not significantly associated with relative risk reduction of VTE (OR 0,8, 95% CI [0,5-1,4], *p=0,5*)(Table II). Both other lipid-lowering therapies and antiplatelets were not associated with VTE decrease (Table II).

Table II. Matched odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for venous thromboembolism related to lipid lowering therapies and anti-platelet therapies.

Drug exposure	Number of exposed cases	Number of exposed controls	Odds Ratios (95% CI)	*p value*
Statin	31	36	0,8 [0,5-1,4]	*0,5*
Other lipid-lowering therapies	8	10	0,9 [0,3-2,3]	*0,8*
Aspirin	58	58	1 [0,6-1,6]	*1*
Other antiplatelet therapies (clopidogrel, ticagrelor)	10	16	0,6 [0,3-1,3]	*0,2*

Stratified analysis of potential confounders did not show significant interactions; with similar crude and adjusted odd ratios (Table III). Homogeneity was not respected as regards with cancer status between cases and controls. Thus, effect of cancer could not be investigated.

Table III. Exposure to statins and VTE risk: stratified analysis of potential risk and protective factors.

Strata	Number of exposed cases	Number of exposed controls	Adjusted Odds Ratios [95% IC]	*P-value*
Major VTE risk factors*				
Present*	28/156	26/134	*2.2 [1.3-3.9]*	*0.45*
Absent*	5/21	8/41		
Aspirin <300mg/daily				
Users	11/58	19/58	*1,1 [0,6-1,6]*	*0.09*
Non-users	20/118	17/118		
Other antiplatelet drugs				
Users	5/10	7/16	*0,6 [0,3-1,4]*	*0.6*
Non-users	26/166	29/159		
Cardiac insufficiency				
Present	10/40	11/44	*0,8 [0,5-1,4]*	*0.6*
Absent	21/137	25/131		
Coronary heart disease				
Present	14/35	10/26	*1,6 [0,9-2,9]*	*0,5*
Absent	17/142	26/149		
Cerebrovascular disease				
Present	10/51	11/57	*0,8 [0,5-1,3]*	*0,9*
Absent	22/123	24/117		
Arteriopathy of the lower limbs,[a]				
Present	9/32	13/34	*0,9 [0,5-1,8]*	*0,8*
Absent	10/71	12/70		
Chronic lung disease				
Present	6/35	7/30	*1,2 [0,7-2,1]*	*0,7*
Absent	25/142	29/144		
Sex				
Female	18/111	23/112	*0,9 [0,6-1,5]*	*0,6*
Male	13/68	13/63		
Age				
> 80 years	24/144	28/144	*1 [0,6-1,7]*	*0,9*
≤ 80 years	7/32	8/32		
> 90 years	4/37	4/37	*1 [0,6-1,7]*	*0,8*
≤ 90 years	27/139	27/139		

Abbreviations: 95% CI confidence interval 95%; VTE venous thromboembolism.
P-value were calculated with the Beslow-Day test for homogeneity and adjusted odd ratios with the Mantel-Haenszel method.
** Major VTE risk factors included: major surgery within the past 3 months, fracture of a lower limb within the past 3 months, immobilization ≥ 72 hours within the past 15 days, active cancer.*
a: data available for 103 patients in the case group, and 104 patients in the control group.

Comparison of statin users and non-users

Table IV presents the comparison of statin users and non-users according to their comorbidities and comedications by antiplatelet therapies. Compared to non-users, statin users had significantly more comorbidities such as coronary heart disease (35% vs. 13%, *p<0,01*), hypertension (86% vs. 69%, *p=0,02*), peripheral arteriopathy (50% vs. 28%, *p=0,015*) and diabetes (25% vs. 14%, *p=0,024*). The Charlson Comorbidity Index were not normally distributed and were therefore compared with the non-parametric Mann-Whitney test. Results were not significantly different between the two groups (9+/-3 vs. 8 +/- 3, *p=0,12*).

Table IV. Comparison of statin users and non-users characteristics.

Variables	Statin users, n=67	Statin non-users, n=287	*p value*
Age (years, mean +/- SD)**	84 +/- 5	87 +/- 6	***0,025***
Sex [women, n(%)]*	42 (62)	186 (64)	*0,77*
Previous episode of VTE [n(%)]*	8 (12)	25 (9)	*0,48*
Coronary heart disease [n(%)]*	24 (35)	37 (13)	***<0,001***
Cardiac insufficiency [n(%)]*	21 (31)	63 (22)	*0,11*
Cerebrovascular disease [n(%)]*	20 (30)	88 (31)	*1*
Arteriopathy of the lower limbs [n(%)],* [a]	22 (50)	45 (28)	***0,015***
Hypertension [n(%)]*	59 (86)	198 (69)	***0,002***
Chronic lung disease [n(%)]*	13 (19)	53 (19)	*0,86*
Diabetes [n(%)]*	17 (25)	39 (14)	***0,024***
Body mass index, kg/m2 (mean +/- standard deviation)**	26 +/- 5	24 +/- 6	*0,072*
Creatinine clearance, estimated by the Cockcroft & Gault formula (ml/min/m^2, mean +/- SD)**	51 +/- 29	49 +/- 22	*0,60*
Cognitive impairment [n(%)]*	23 (56)	151 (71)	*0,064*
Active cancer, [n(%)]*	15 (22)	53 (18)	*0,49*
Charlson comorbidities index (mean +/- SD)***	9 +/- 3	8 +/- 3	*0,12*
Aspirin*	30 (44)	85 (30)	***0,02***
Other antiplatelet therapy*	12 (18)	14 (5)	***<0,001***

Abbreviations: VTE venous thromboembolism; SD standard deviation.
[a]: data available for 44 of 67 statin users, and 165 of 288 non-users.
**: p-value was calculated with the Fisher's exact test*
***: p-value was calculated with Student-t test*
****: p-value was calculated with the non-parametric Mann-Whitney test.*

4. Discussion

In this retrospective case-control study in very elderly and multi-morbid hospitalized patients, statin use was not associated with reduced risk of venous thromboembolism.

This result differs from several observational studies in which VTE risk was reduced by 40% to 60% in statin users (16) (15) (13). Glynn and al. found in the JUPITER trial a 35% relative risk reduction of VTE in statin users. Nevertheless, the study population of JUPITER trial, first designed to assess effect of statins in primary prevention of vascular events, was younger and less comorbid due to exclusion of patients with history of cardiovascular disease, diabetes and cancer (13). In the French case-control study, patients were also younger (mean age 68 years) and healthier (16). Since they both represent strong risk factors for VTE, influence of age and comorbid conditions may explain that a positive result was found in a young and poorly comorbid population, and is not apparent anymore in the oldest old and hill patients. In the post hoc analysis of the PROSPER prospective cohort, patients were aged 70-82 years with substantial comorbid conditions and vascular risks. Authors did not find a protective effect of the moderate intensity statin, pravastatin 40mg daily, on VTE risk (HR 1,42, CI95% [0,80-2,52], *p=0,23*). In their study, cancers were not excluded and

were also found to be more prevalent in patients with VTE. Adjustment on cancer status did not alter their results (17).

In this study, a large majority of patients had a provoked VTE related to major transient or permanent risk factors. These risk factors were significantly more prevalent in the case group as compared with the control group (88% vs. 77%, *p=0,005*). Most of the previous works studied the association between statins and idiopathic VTE (21)(16)(13); whereas some authors showed a weaker protective effect of statins for provoked VTE as compared with idiopathic VTE (22). It may be assumed that statins exert a differential effect in provoked versus idiopathic VTE; but further studies are needed to assess this issue.

In our study, cancer prevalence was higher in the case group as compared with the control group. Malignancies are strong risk factors for VTE with an increase in relative risk by 3 to 7 times, depending on patient's characteristics, location and stage of the tumor, use of systemic chemotherapy and central venous catheters (23). In individuals presenting with idiopathic VTE, 10% will be diagnosed with cancer over the next 5 years (23). Therefore, occurrence of an "idiopathic" VTE should remind the clinician to screen for an underlying cancer, at least with complete physical examination, routine blood test, chest radiography, and some gender-specific cancer screening tests. Nevertheless, in recent meta-analysis, benefit of an extensive screening strategy did not prove its benefit in reducing cancer- and VTE-related morbidity and mortality (24)(25). In our study, given the lack of homogeneity and the relatively small number of cancers in the two groups, we cannot draw any conclusion on statins and VTE risk in cancer patients. Data concerning statin therapy and VTE risk in these patients are conflicting. In an observational prospective cohort, statin use was associated with a 55% decrease in VTE risk in cancer patients with various malignancies (HR 0,43, CI95% [0,19-0,98], *p=0,04*). The 1-year cumulative incidence was 2,94% versus 7,13% in statin users as compared with non-users, respectively (*p=0,04*) (26). In other reports, the benefit appeared to be weaker with a relative risk of 0,92 (CI95% [0,87-0,97], *p<0,05*) (27). Multiplicity of mechanisms implicated in cancer-related thrombosis may be an explanation to the lack of protective effect of statin therapy in these patients and further studies are still required.

In the general population, VTE occurs as isolated DVT in two thirds of cases, and PE in one third of cases (isolated or associated with DVT). With advancing age, pulmonary embolism is the most frequent presentation (1). In this study, approximately 75% of the cases had pulmonary embolism, either isolated or associated with proximal DVT. These results may reflect the higher prevalence of PE in elderly, but also the fact that isolated deep vein thrombosis with no complication is more likely to be treated in an out-patient care. In the JUPITER cohort, Glynn and al. found a protective effect of statins regarding VTE (HR 0,65, *p=0,007*), but this result was mainly driven by the relative risk reduction in deep vein thrombosis (HR 0,45, *p=0,004*), whereas significance was not reached for pulmonary embolism alone (*p=0,42*) (13). We can hypothesize that statins exert a protective effect on deep vein thrombosis only. Considering that PE is the main presentation of VTE in our study, it could be an explanation to the lack of protective effect that we found, as compared with other studies.

This study has several limitations. The retrospective design allowed the inclusion of a large number of cases, but is associated with a poor level of evidence and we cannot affirm a causality link. Plus, the case and control groups were not comparable regarding cancer prevalence. Since there is no consensus on statin effect on VTE risk in cancer patients, it is not possible to assess whether this difference led to an under or overestimate in our study. Nevertheless, the stratified

analysis did not show significant interaction when adjusting for malignancy, as well as a second analysis excluding individuals with cancer (data not shown). Thirdly, we were not able to investigate the effect of each molecule, dose and duration of exposure due to a relatively small number of exposed patients and the retrospective design. Fourthly, we measured the primary outcome without taking into account the incident or recurrent nature of the VTE event. Thus, we cannot draw any conclusion on this point. Finally, comparison of statin users and non-users revealed that statin users were significantly more often under antiplatelet therapy. This difference may interfere with VTE risk, since several studies had pointed out a protective effect of antiplatelet drugs on venous thrombosis (16) (28) (29). Nevertheless, in the matched case-control comparison, there was no reduction in VTE risk according to the exposure to antiplatelet therapies (table II), and the stratified analysis including protective factors did not show significant interaction with aspirin (*p=0,09*) as well as with other antiplatelets drugs (*p=0,6*)(table III). Non exclusion of individuals treated with antiplatelet therapies probably better reflects real-life patients; in whom association of statin and aspirin usually corresponds to the presence of atherosclerotic diseases, as shown in table 4. Exclusion of these patients might have favored a healthy-user effect.

One strength of this study is the inclusion of a very old and multimorbid population, representative of geriatric wards but usually excluded or under-represented in clinical trials. Yet, considering that they are both at risk of thrombosis and bleeding under anticoagulant treatment (4), they would have been likely to benefit from a protective effect of statin on VTE if it was confirmed. Our study supports a lack of preventive impact in this subgroup of patients. Besides, we collected data about presence or absence of major VTE risk factors at the time of admission, informing on the provoked or idiopathic nature of each event. Plus, we selected only proximal DVT and PE since other locations may have different physio pathologic pathways and different prognosis. Lastly, exclusion of individuals treated with anticoagulant therapy was decided in order to avoid such a strong confounding factor.

Thus, we believe that this study reflects “real-life” patients in geriatric units, including the oldest old and highly comorbid patients, with selection of the most relevant VTE events that are proximal DVT and PE. In these patients, statin therapy is recommended in secondary prevention after major vascular events (30)(31), but its use in other indications remains conflicting: benefit is less clear and adverse events more likely to happen. Among them, hepatic and muscular complications (from myalgias to severe rhabdomyolysis), increased risk of diabetes (relative risk ranging from 10 to 20% with dose-effect relation), risk of interaction with other medications and uncertainty concerning cognitive impairment argue for limited prescription of statins in the elderly, unless a clear indication is identified (32)(33).

To conclude, in this retrospective case-control study in elderly with polypharmacy and multimorbid conditions, statins are not associated with a reduced risk of VTE. Prevalence of cancer in the case group may have interfered with this result. Further studies are needed to support these results in geriatric patients and explore role of statins in cancer-related VTE.

References

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. 1 juin 2000;83:657-60.

2. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost JTH. juill 2007;5 Suppl 1:310-7.

3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC

Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J [Internet]. 31 août 2019 [cité 6 oct 2019]; Disponible sur: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136
4. Spencer FA, Gurwitz JH, Schulman S, Linkins L-A, Crowther MA, Ginsberg JS, et al. Venous Thromboembolism in Older Adults: A Community-based Study. Am J Med. juin 2014;127(6):530-537.e3.
5. Faller N, Limacher A, Méan M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. Am J Med. 2017;130(2):198-206.
6. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost JTH. juin 2010;8(6):1216-22.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 2013;368(8):699-708.
8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 30 2017;376(13):1211-22.
9. Scherz N, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer H-J, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. J Thromb Haemost JTH. mars 2013;11(3):435-43.
10. Seiler E, Limacher A, Mean M, Beer H-J, Osterwalder J, Frauchiger B, et al. Derivation and validation of a novel bleeding risk score for elderly patients with venous thromboembolism on extended anticoagulation. Thromb Haemost. 24 août 2017;117(10).
11. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost JTH. 2017;15(10):1963-70.
12. Tritschler T, Méan M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. Blood. 15 oct 2015;126(16):1949-51.
13. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: the JUPITER Trial. N Engl J Med. 30 avr 2009;360(18):1851-61.
14. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 6 janv 2017;120(1):229-43.
15. Lassila R, Jula A, Pitkäniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. BMJ Open. 5 nov 2014;4(11):e005862.
16. Lacut K, Oger E, Le Gal G, Couturaud F, Louis S, Leroyer C, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. Fundam Clin Pharmacol. août 2004;18(4):477-82.
17. Freeman DJ, Robertson M, Brown EA, Rumley A, Tobias ES, Frölich M, et al. Incident venous thromboembolic events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). BMC Geriatr. 22 févr 2011;11(1):8.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
19. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 17 juin 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
20. Sundvall H, Fastbom J, Wallerstedt SM, Vitols S. Use of statins in the elderly according to age and indication-a cross-sectional population-based register study. Eur J Clin Pharmacol. juill 2019;75(7):959-67.
21. Kronenberg RM, Beglinger S, Stalder O, Méan M, Limacher A, Beer JH, et al. Statin therapy and recurrent venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. Sci Rep. 15 oct 2019;9(1):14804.
22. Schmidt M, Cannegieter SC, Johannesdottir SA, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case-control study. J Thromb Haemost JTH. août 2014;12(8):1207-15.
23. Lee Agnes Y.Y., Levine Mark N. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes.

Circulation. 17 juin 2003;107(23_suppl_1):I-17.
24. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: A meta-analysis. Thromb Res. sept 2017;157:147-53.
25. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. Cochrane Database Syst Rev. 23 2017;8:CD010837.
26. Lötsch F, Königsbrügge O, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Statins are associated with low risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective and observational cohort study. Thromb Res. nov 2014;134(5):1008-13.
27. El-Refai SM, Black EP, Adams VR, Talbert JC, Brown JD. Statin use and venous thromboembolism in cancer: A large, active comparator, propensity score matched cohort study. Thromb Res. oct 2017;158:49-58.
28. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. Circulation. 23 sept 2014;130(13):1062-71.
29. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 24 mai 2012;366(21):1959-67.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 31 août 2019;
31. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. 2 févr 2019;393(10170):407-15.
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 20 nov 2008;359(21):2195-207.
33. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(2):e38-81.

4 PARTIE III : DISCUSSION - PERSPECTIVES

4.1 Principaux résultats

Dans cette étude rétrospective monocentrique, 354 patients hospitalisés âgés de plus de 75 ans ont été inclus : 177 cas et 177 contrôles appariés sur l'âge, le sexe et l'année d'hospitalisation de 2009 à 2019. Les cas étaient définis comme des patients ayant présenté un épisode documenté de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, d'embolie pulmonaire, ou les deux. Les témoins étaient indemnes de maladie veineuse thrombo-embolique. Les patients recevant un traitement anticoagulant au long cours étaient exclus. L'exposition aux statines était définie comme la présence d'un traitement par statine à l'admission.

Les résultats détaillés ont été développés dans la partie Article ; on retient comme principaux résultats :

- **Absence d'association favorable entre utilisation de statine et risque veineux thromboembolique dans une population âgée et poly morbide.**
  Au total, 67 patients étaient traités par statine à l'admission, dont 31 dans le groupe des cas (17,5%) et 36 dans le groupe des témoins (20,3%). L'utilisation de statine n'était pas associée à une diminution significative du risque relatif d'évènement thrombo-embolique (RR 0,8 IC 95% [0,5-1,4], *p=0,5*). Ce résultat n'était pas modifié après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels ; incluant d'éventuels facteurs protecteurs comme la prise d'un traitement anti agrégeant plaquettaire.

- **Les patients âgés traités par statines sont en plus mauvaise santé que les patients n'en recevant pas.**
  La population de l'étude incluait dans l'ensemble une population très âgée et poly morbide. Le sous-groupe des patients exposés aux statines (cas et contrôles), bien que plus jeune, présentait une prévalence accrue d'insuffisance coronarienne, de diabète, d'hypertension et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

- **Dans une population âgée et polypathologique, la présentation clinique est dominée par la prévalence de l'embolie pulmonaire et le caractère provoqué des évènements.**
  La majorité des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque majeurs de MVTE (88%), de sorte que les évènements considérés idiopathiques étaient minoritaires. Les cas étaient plus souvent exposés aux facteurs de risque de MVTE que les contrôles (88% vs. 77%, *p=0,005*). En particulier, les pathologies cancéreuses, connues pour être fortement associées au risque thrombo-embolique étaient plus fréquentes chez les cas (27% vs. 11%, *p<0,0001*). La localisation diffère de celle observée en population générale puisque l'embolie pulmonaire (seule ou associée à une thrombose veineuse profonde) représente 75% des cas.

4.2 Discussion - perspectives

Dans cette étude rétrospective cas-contrôle portant sur une population gériatrique hospitalisée, l'utilisation de statine n'est pas associée à une diminution du risque d'évènement thrombo-embolique.

Ce résultat diffère de ceux observés dans plusieurs études observationnelles, où le risque relatif de MVTE est diminué de 40 à 60% chez les usagers de statines (84)(80)(83). Pour Glynn et al., le risque relatif de MVTE était diminué de 35% chez les patients sous statine. Néanmoins, la population d'étude de l'essai JUPITER, conçue pour étudier l'effet des statines sur la prévention primaire des évènements vasculaires, était plus jeune et moins comorbide du fait de l'exclusion des patients ayant un antécédent de pathologie cardiovasculaire, de diabète ou de cancer (80). Dans l'étude cas-contrôle française, les patients étaient également plus jeunes (moyenne 68 ans) et en meilleure santé (83). Le poids de l'âge et des comorbidités, eux-mêmes facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique, pourrait expliquer qu'un effet favorable des statines soit retrouvé dans des populations relativement saines et s'efface avec l'âge et la multiplication des pathologies. Dans l'étude de Freeman basée sur la cohorte PROSPER, la population était âgée de 70 à 82 ans avec un profil de comorbidité plus proche de celui retrouvé dans notre étude (82). Les patients atteints de cancer n'étaient pas exclus et les néoplasies étaient significativement plus fréquentes chez les cas comparés aux contrôles. Les auteurs ne retrouvaient pas d'effet protecteur de la pravastatine comparé au placebo sur le risque veineux thrombo-embolique dans une population âgée et à risque vasculaire (HR 1,42 IC95% [0,80-2,52], *p=0,23*). Ce résultat n'était pas modifié après ajustement sur les cancers (82).

Dans notre étude, les patients présentaient dans la majorité des cas des facteurs de risque thrombo-emboliques majeurs, classant les TVP/EP comme « provoquées ». Ces facteurs de risque étaient significativement plus fréquents chez les cas comparés aux contrôles (88% contre 77%, *p=0,005*). Or, la plupart des études s'intéressent en majorité aux évènements idiopathiques (88)(83)(80) ; tandis que d'autres pointent un effet protecteur moindre pour les évènements thrombo-emboliques provoqués comparé aux évènements idiopathiques (86). Cela peut laisser supposer que les statines exerceraient un effet différent en fonction du caractère provoqué ou idiopathique, et expliquer qu'il ne soit pas retrouvé d'effet protecteur des statines dans notre étude où les évènements provoqués prédominent. D'autres études seraient nécessaires pour étayer cette question.

Dans notre étude, la prévalence du cancer est plus importante dans le groupe des cas comparé au groupe des témoins. Les pathologies malignes ainsi que les traitements anti-cancéreux sont des facteurs de risque forts de présenter un évènement thrombo-embolique, avec un risque relatif multiplié par 3 à 7 en fonction de facteurs associé au type de cancer, au patient, au traitement utilisé (91). Chez 10% des patients présentant un évènement thrombo-embolique « idiopathique », un diagnostic de cancer sera porté dans les 5 ans (91). Ce résultat doit rappeler au clinicien l'utilité d'une recherche attentive d'arguments cliniques et paracliniques pour une néoplasie devant un patient présentant un évènement thrombo-embolique inexpliqué. Il n'existe toutefois pas de consensus sur l'utilité d'un screening extensif, en l'absence de preuve d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité liée au cancer ou à la maladie veineuse thrombo-embolique dans plusieurs méta-analyses récentes (92)(93). Compte-tenu d'un manque d'homogénéité et du relativement faible nombre de cancers dans les deux groupes, nous ne pouvons pas porter de conclusion entre statines et le risque thrombo-embolique dans le sous-groupe des patients atteints de cancer. Les données de la littérature concernant l'effet des

statines dans le risque thromboembolique de cette population sont divergentes. Une étude de cohorte observationnelle prospective a montré une diminution significative du risque d'ETEV chez les patients traités par statine de l'ordre de 55% (HR 0,43, IC95% 0,19-0,98, *p=0,04*) (94). L'incidence cumulée à 1 an était de 2,94% contre 7,13% dans le groupe statine comparé au groupe sans statine, respectivement (*p=0,04*) (94). Dans une large cohorte rétrospective, le résultat est plus modéré puisque l'utilisation de statine était associée à une très faible réduction du risque de thrombose veineuse profonde chez les patients porteurs de cancer (HR 0,92 IC95% 0,87-0,97, *p<0,05*) (95). La multiplicité des mécanismes physiopathologiques de la thrombose dans le cas des néoplasies pourrait expliquer l'absence d'effet des statines chez ces patients. Une étude randomisée contrôlée est nécessaire pour étayer la réalité d'un effet protecteur des statines sur le risque thromboembolique des patients atteints de cancer.

En population générale, la MVTE se présente dans deux tiers des cas sous la forme d'une thrombose veineuse profonde isolée, et dans un tiers des cas comme une embolie pulmonaire isolée ou associée à une TVP. Chez les patients âgés, la présentation sous la forme d'une embolie pulmonaire est plus fréquente (4). Dans notre étude, les trois quarts des cas sont des embolies pulmonaires isolées ou associées à une TVP, reflétant d'une part cette différence de présentation et d'autre part l'hospitalisation probablement moindre des TVP lorsqu'elles ne sont pas associées à une embolie pulmonaire. Cette sur-représentation des embolies pulmonaires peut expliquer la discordance avec la littérature. Dans la cohorte de JUPITER, Glynn et al. montrait un effet favorable des statines sur le risque global d'ETEV (HR 0,65, *p=0,007*), mais ce résultat était principalement sous-tendu par la diminution du risque relatif de TVP (HR 0,45, *p=0,004*), tandis que le seuil de significativité n'était pas atteint pour les EP seules (*p=0,42*) (80). Considérant que l'embolie pulmonaire est le principal mode de présentation dans notre étude, cela pourrait être une explication à ce qu'un effet protecteur ne soit pas apparent, contrairement aux autres travaux.

Cette étude présente des limites. Le choix d'un schéma rétrospectif a permis l'inclusion d'un grand nombre de patients mais ne permet pas d'affirmer un lien de causalité. De plus, les groupes des cas et des contrôles ne sont pas comparables concernant la prévalence des cancers. En l'absence de consensus sur un effet protecteur des statines dans la VTE associée au cancer, il n'est pas possible de dire si cette différence a conduit à une sur-estimation ou une sous-estimation du risque dans notre étude. Néanmoins, l'analyse ajustée sur le cancer ne révèle pas d'interaction statistiquement significative, de même qu'une analyse réalisée en excluant les patients atteints de cancer (résultats non montrés). Troisièmement, dans notre étude, nous n'avons pas pu étudier l'impact des différentes statines, de la dose ou de la durée d'exposition en raison d'un manque de données et du schéma d'étude rétrospectif. Quatrièmement, nous avons réalisé des analyses statistiques en prenant en compte l'ensemble des évènements thrombo-emboliques, sans étudier spécifiquement le caractère incident ou récurrent. Nous ne pouvons pas conclure quant à un effet différentiel sur le risque de VTE incident ou récurrent. Enfin, la comparaison des patients exposés et non-exposés aux statines montre que les patients traités par statines recevaient plus souvent un traitement anti-agrégant plaquettaire (tableau 4). Cette différence peut interférer avec le risque relatif d'évènement thrombo-embolique, puisque plusieurs études montrent un effet protecteur des anti-agrégants dans la MVTE (83)(96)(97). Néanmoins, nous n'avons pas observé de différence significative entre les cas et les contrôles en fonction de leur exposition aux antiagrégants (tableau n°II) ; et l'analyse stratifiée sur l'exposition aux facteurs protecteurs éventuels ne montre pas d'interaction significative que ce soit avec l'aspirine (*p=0,09*) comme avec les autres anti agrégants (*p=0,6*) (tableau n°III). La non-exclusion des patients recevant un traitement antiagrégant plaquettaire reflète davantage la population réelle ; où la co-prescription

statine-anti-agrégant traduit généralement la présence de pathologies athérosclérotiques, et l'exclusion de ces patients aurait pu favoriser un *healthy-user effect*.

Cette étude présente plusieurs points forts. Nous avons inclus une population très âgée et comorbide, représentative des patients hospitalisés dans les services de gériatrie et habituellement exclus ou sous-représentés dans les études cliniques. Il s'agit pourtant d'un groupe à risque d'évènements thrombo-emboliques et de complications hémorragiques sous anticoagulant (17); susceptible de bénéficier d'un effet protecteur des statines si celui-ci était confirmé. Notre étude n'est pas en faveur d'un effet protecteur des statines dans ce sous-groupe de patients. De plus, nous avons recueilli la présence de facteurs de risques thrombo-emboliques au diagnostic, renseignant sur le caractère provoqué ou idiopathique des évènements observés. Enfin, dans notre étude, seules les TVP proximales et les EP étaient inclues, puisque les autres localisations peuvent être associées à des mécanismes physiopathologiques et des pronostics différents ; en particulier concernant les localisations atypiques et les TVP distales. L'exclusion des patients recevant un traitement anticoagulant a permis de s'affranchir d'un important facteur de confusion.

Il s'agit donc d'une étude de « vrai vie », prenant en compte une population très âgée et hautement comorbide représentative des unités gériatriques, avec une sélection rigoureuse des évènements thrombo-emboliques pertinents. Chez ces patients, les statines sont recommandées en prévention secondaire après un évènement vasculaire majeur (63)(65). Leur utilisation dans d'autres indications reste sujette à débat, le bénéfice étant moins clair tandis que le risque d'effets adverses augmente. Parmi elles, la toxicité hépatique et musculaire (des myalgies jusqu'à la rhabdomyolyse), l'augmentation du risque de diabète (risque relatif majoré de 10 à 20% avec une relation dose-effet), le risque d'interaction médicamenteuse favorisé par la fréquente polymédication, et l'incertitude concernant une altération cognitive plaident pour une prescription limitée des statines chez les sujets gériatriques, à moins qu'une indication claire ne soit identifiée (81)(73).

En conclusion, dans cette étude rétrospective portant sur une population très âgée, polypathologique et polymédiquée représentative des services de médecine gériatrique, les statines ne sont pas associées à une diminution du risque thrombo-embolique. La prévalence du cancer dans le groupe des cas a pu interférer avec ce résultat. D'autres études sont nécessaires pour conforter nos résultats en population gériatrique et étayer le rôle des statines dans la maladie veineuse thrombo-embolique associée au cancer.

5 ANNEXES

5.1 Posologies des AOD en prévention primaire de la MVTE en chirurgie orthopédique

Tableau : *anticoagulants oraux directs et posologies recommandées en prévention de la MVTE après une chirurgie de prothèse totale de hanche ou de genou.*

AOD	Posologie

Dabigatran	- Posologie usuelle :
	  ○ 110mg, 2 gélules en 1 prise par jour
	- En cas d'âge ≥ 75 ans, d'insuffisance rénale modérée (clairance créatinine 30-50ml/min) et/ou d'administration concomitante de vérapamil, amiodarone ou quinidine :
	  ○ 75mg, 2 gélules en 1 prise par jour
	- En cas d'association insuffisance rénale + vérapamil :
	  ○ 75mg, 1 gélule par jour

Rivaroxaban	10mg, 1 comprimé par jour Pas d'adaptation supplémentaire à l'âge ou la fonction rénale
Apixaban	2,5mg, 1 comprimé 2 fois par jour Pas d'adaptation supplémentaire à l'âge ou la fonction rénale

5.2 Score de Wells

Néoplasie active (en cours de traitement, traitement < 6 mois ou palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+1
Alitement ≥ 3 jours ou chirurgie majeure récente de <12 semaines ayant nécessité une anesthésie générale ou régionale	+1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	+1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	+1
Augmentation de volume du mollet ≥ 3cm comparé au côté asymptomatique	+1
Œdème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	+1
Circulation collatérale veineuse superficielle	+1
Antécédent de TVP documenté	+1
Alternative diagnostique au moins aussi probable	-2
Score ≤ 0 : probabilité faible Score 1 – 2 : probabilité intermédiaire Score ≥ 2 : probabilité forte	

5.3 Score de Genève simplifié

Age ≥ 65 ans	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+1
Immobilisation ou chirurgie sous anesthésie générale < 4 semaines	+1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission < 1 an)	+1
Douleur de jambe unilatérale	+1
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+1

Hémoptysie	+1
FC entre 75 et 94/min	+1
FC ≥ 95/min	+2
Score 0 – 1 : probabilité faible Score 2 – 4 : probabilité intermédiaire Score ≥ 5 : probabilité forte (Version simplifiée 0 – 2 EP improbable ; ≥ 2 EP probable)	

5.4 Score sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index)

Age > 80 ans	+1
Cancer	+1
Insuffisance cardiaque chronique ou pathologie respiratoire chronique	+1
FC ≥ 110/min	+1
PA systolique < 100mmHg	+1
SaO2 < 90%	+1
0 points = Risque de mortalité faible 1 ou plus points = Risque de mortalité élevé	

5.5 Scores de risque hémorragique des patients anticoagulés pour une MVTE

- Score VTE-BLEED (58)

Table I. The VTE-BLEED score with original definition of variables (Klok *et al*, 2016).

Factor	Score
Active cancer*	2
Male with uncontrolled arterial hypertension†	1
Anaemia‡	1·5
History of bleeding§	1·5
Age ≥60 years old	1·5
Renal dysfunction¶	1·5
Classification of patients with the VTE-BLEED score	
Low bleeding risk	Total score <2
High bleeding risk	Total score ≥2

*Cancer diagnosed within 6 months before diagnosis of venous thromboembolism (VTE) (excluding basal-cell or squamous-cell carcinoma of the skin), recently recurrent or progressive cancer or any cancer that required anti-cancer treatment within 6 months before the VTE was diagnosed.

†Males with uncontrolled arterial hypertension were defined by values of systolic blood pressure ≥140 mmHg at baseline.

‡Haemoglobin <130 g/l in men or <120 g/l in women.

§Including prior major or non-major clinically relevant bleeding event, rectal bleeding, frequent nose bleeding, or haematuria.

¶An estimated glomerular filtration rate (eGRF) <60 ml/min defined the presence of renal dysfunction: eGRF was calculated at baseline with the Cockcroft-Gault formula, which include serum creatinine, age, and body weight.

Score de Seiler et al. (54)

Variable	Time of assessment	β-coefficients (95 % CI)	Points assigned
Previous major bleeding[a]	3 months	0.66 (-0.30 to1.61)	1
Active cancer[b]	Baseline	0.56 (-0.18 to 1.30)	1
Low physical activity[c]	Baseline	1.06 (0.54 to 1.58)	2
Anemia[d]	Baseline	0.40 (-0.10 to 0.90)	1
Thrombocytopenia[e]	Baseline	0.46 (-0.18 to 1.09)	1
Antiplatelet drugs or NSAIDs[f]	Baseline	0.44 (-0.08 to 0.97)	1
Poor INR control[g]	3 months	0.69 (0.15 to 1.23)	1

Abbreviations: CI= confidence interval; NSAIDs= non-steroidal anti-inflammatory drugs; INR= international normalized ratio. [a]History of major bleeding occurring during the first 3 months of anticoagulation. [b]Solid or hematologic cancer treated with chemotherapy, radiotherapy, surgery, or palliative care during the last 3 months. [c]Patient is either mostly sitting/lying and does not move a lot or often walks but avoids to climb stairs or to carry light weight <5 kg (self-report). [d]Hemoglobin <13 g/dl in men or <12 g/dl in women. [e]Platelet count <150 G/l. [f]Aspirin, clopidogrel, prasugrel, aspirin/dipyridamol, or any NSAID (e. g., ibuprofen). [g]Less than 30 % of INR values measured during the first 3 months of anticoagulation in the therapeutic range (2.0–3.0).

5.6 Score de risque cardiovasculaire

http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/

5.7 Score de comorbidité de Charlson

Points	*Comorbidités*
1	Antécédent d'infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie périphérique, incluant les anévrismes aortiques ≥ 6cm
	Maladie cérébrovasculaire (AVC ou AIT)
	Démence
	Pathologie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Pathologie ulcéreuse
	Pathologie hépatique, incluant les hépatites chroniques (sans hypertension portale)
	Diabète, en l'absence de microangiopathie
2	Hémiplégie
	Insuffisance rénale modérée à sévère
	Diabète compliqué de microangiopathie (rétinopathie, neuropathie, néphropathie)
	Cancer solide non métastatique
	Leucémie aiguë ou chronique
	Lymphome
3	Insuffisance hépatique modérée à sévère
6	Cancer solide métastatique
	VIH au stade SIDA

Le score total est obtenu par addition des points, auxquels sont ajoutés 1 point par décade au-delà de 40 ans.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost JTH. juill 2007;5 Suppl 1:310-7.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. janv 2016;41(1):3-14.
3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. févr 2007;92(2):199-205.
4. 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. 1 juin 2000;83:657-60.
5. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. Thromb Haemost. nov 2008;100(5):780-8.
6. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, et al. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study. Thromb Haemost. mai 2009;101(5):878-85.
7. Vasco B, Villalba JC, Lopez-Jimenez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. juin 2009;101(6):1112-8.
8. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274. 2009 [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032274?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
9. 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. 1 juill 1996;125(1):1-7.
10. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. Am J Manag Care. 1 avr 2015;21(4):e255-263.
11. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost JTH. avr 2007;5(4):692-9.
12. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vasc Med. 2001;1(1):7-26.
13. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost JTH. août 2005;3(8):1611-7.
14. Mari D, Ogliari G, Castaldi D, Vitale G, Bollini EM, Lio D. Hemostasis and ageing. Immun Ageing A. 23 oct 2008;5:12.
15. Palareti G. Recurrent venous thromboembolism: what is the risk and how to prevent it. Scientifica. 2012;2012:391734.
16. Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. Br J Surg. juill 2010;97(7):989-99.
17. Spencer FA, Gurwitz JH, Schulman S, Linkins L-A, Crowther MA, Ginsberg JS, et al. Venous Thromboembolism in Older Adults: A Community-based Study. Am J Med. juin 2014;127(6):530-537.e3.
18. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk

factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med. 27 mai 2002;162(10):1182-9.
19. Pedersen JK, Rosholm J-U, Ewertz M, Engholm G, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K. Declining cancer incidence at the oldest ages: Hallmark of aging or lower diagnostic activity? J Geriatr Oncol. sept 2019;10(5):792-8.
20. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation. 17 juin 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
21. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost. avr 2002;87(4):575-9.
22. Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. Thromb Haemost. oct 1998;80(4):607-9.
23. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet Lond Engl. 16 août 2003;362(9383):523-6.
24. Meroni PL, Mari D, Monti D, Coppola R, Capri M, Salvioli S, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in centenarians. Exp Gerontol. oct 2004;39(10):1459-65.
25. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. Rev Mal Respir. févr 2019;36(2):249-83.
26. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 31 oct 2016;10:CD005134.
27. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. oct 2019;20(10):e566-81.
28. Albaladejo P, Godier A, Mismetti P, Roullet S, Steib A. Commentaires et propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société européenne d'anesthésie : « European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis ». Eur J Anaesthesiol. 2018;35:77–83. Prat En Anesth Réanimation. 1 déc 2019;23(6):304-13.
29. Barco S, Corti M, Trinchero A, Picchi C, Ambaglio C, Konstantinides SV, et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. J Thromb Haemost JTH. 2017;15(7):1436-42.
30. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J [Internet]. 31 août 2019 [cité 6 oct 2019]; Disponible sur: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136
31. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. Intern Med J. sept 2007;37(9):607-13.
32. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 19 mars 2014;311(11):1117-24.
33. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. Eur J Intern Med. janv 2014;25(1):45-8.
34. Sugimoto E, Kuroda T, Fujita Y, Namba Y, Mitani S. D-dimer testing cannot rule out thromboembolism after major lower extremity arthroplasties and thromboprophylaxis treatment. J Anesth. oct 2015;29(5):686-9.
35. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and

validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 15 oct 2005;172(8):1041-6.
36. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2020];(7). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003074.pub3/full
37. Siguret V, Pautas E, Février 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. nov 2000;84(5):800-4.
38. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 29 août 2013;369(9):799-808.
39. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J. 20 sept 2013;11(1):21.
40. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. J Geriatr Cardiol JGC. août 2016;13(8):718-23.
41. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost JTH. juin 2010;8(6):1216-22.
42. Zhang Z, Zhai Z, Yang Y, Wan J, Xie W, Zhu J, et al. Diabetes mellitus is associated with increased bleeding in pulmonary embolism receiving conventional anticoagulant therapy: findings from a « real-world » study. J Thromb Thrombolysis. mai 2017;43(4):540-9.
43. Faller N, Limacher A, Méan M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. Am J Med. 2017;130(2):198-206.
44. Gómez-Cuervo C, Díaz-Pedroche C, Pérez-Jacoiste Asín MA, Lalueza A, Del Pozo R, Díaz-Simón R, et al. Impact of functional status on 6-month mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: results from a prospective cohort. J Thromb Thrombolysis. oct 2018;46(3):325-31.
45. Elalamy I, Hanon O, Deray G, Launay-Vacher V. Anticoagulants in frail patients. Seven situations at risk. J Med Vasc. sept 2018;43(5):302-9.
46. Janus N, Mahé I, Launay-Vacher V, Laroche J-P, Deray G. Renal function and venous thromboembolic diseases. J Mal Vasc. déc 2016;41(6):389-95.
47. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. Am J Med. déc 2006;119(12):1073-9.
48. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. mai 2010;3(3):277-83.
49. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 15 nov 2002;100(10):3484-8.
50. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EP Eur. 1 oct 2015;17(10):1467-507.
51. Leiss W, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer H-J, et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. J

Gen Intern Med. janv 2015;30(1):17-24.
52. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, van Weert HCPM, Lopes RD. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. Cardiovasc Drugs Ther. oct 2019;33(5):615-23.
53. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. Am J Med. août 2012;125(8):773-8.
54. Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer H-J, et al. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. J Intern Med. oct 2014;276(4):378-86.
55. Seiler E, Limacher A, Mean M, Beer H-J, Osterwalder J, Frauchiger B, et al. Derivation and validation of a novel bleeding risk score for elderly patients with venous thromboembolism on extended anticoagulation. Thromb Haemost. 24 août 2017;117(10).
56. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. juill 2008;100(1):26-31.
57. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GYH, van der Meer FJM, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. PloS One. 2015;10(4):e0122520.
58. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. J Am Heart Assoc. 07 2018;7(6).
59. Klok FA, Barco S, Turpie AGG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, et al. Predictive value of venous thromboembolism (VTE)-BLEED to predict major bleeding and other adverse events in a practice-based cohort of patients with VTE: results of the XALIA study. Br J Haematol. 2018;183(3):457-65.
60. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost JTH. 2017;15(10):1963-70.
61. Tritschler T, Méan M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. Blood. 15 oct 2015;126(16):1949-51.
62. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. juin 2019;73(24):e285-350.
63. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 31 août 2019;
64. Lefeber GJ, Koek HL, Souverein PC, Bouvy ML, de Boer A, Knol W. Statins After Myocardial Infarction in the Oldest: A Cohort Study in the Clinical Practice Research Datalink Database. J Am Geriatr Soc. 24 oct 2019;
65. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. 2 févr 2019;393(10170):407-15.
66. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 6 janv 2017;120(1):229-43.
67. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. J Cell Mol Med. déc 2001;5(4):378-87.
68. Bansal AB, Cassagnol M. Antilipemic Agents, HMG-CoA Reductase Inhibitors. In: StatPearls

[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/
69. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. sept 2015;80(3):363-71.
70. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. Eur J Clin Pharmacol. sept 2018;74(9):1099-109.
71. Lee DSH, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. JAMA Intern Med. août 2014;174(8):1263-70.
72. Henderson RM, Lovato L, Miller ME, Fielding RA, Church TS, Newman AB, et al. Effect of Statin Use on Mobility Disability and its Prevention in At-risk Older Adults: The LIFE Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(11):1519-24.
73. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(2):e38-81.
74. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet Lond Engl. 13 nov 2010;376(9753):1670-81.
75. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. Circulation. 15 nov 2011;124(20):2233-42.
76. Roy S, Hyman D, Ayyala S, Bakhshi A, Kim SH, Anoruo N, et al. Cognitive Function Assessment in Patients on Moderate- or High-Intensity Statin Therapy. J Clin Med Res. avr 2020;12(4):255-65.
77. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 23 nov 2002;360(9346):1623-30.
78. Prandoni P, Bernardi E, Lensing AWA, Girolami A. An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2003;7.
79. Milan M, Vedovetto V, Bilora F, Pesavento R, Prandoni P. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study. Thromb Res. nov 2014;134(5):1028-31.
80. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: the JUPITER Trial. N Engl J Med. 30 avr 2009;360(18):1851-61.
81. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 20 nov 2008;359(21):2195-207.
82. Freeman DJ, Robertson M, Brown EA, Rumley A, Tobias ES, Frölich M, et al. Incident venous thromboembolic events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). BMC Geriatr. 22 févr 2011;11(1):8.
83. Lacut K, Oger E, Le Gal G, Couturaud F, Louis S, Leroyer C, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. Fundam Clin Pharmacol. août 2004;18(4):477-82.
84. Lassila R, Jula A, Pitkäniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. BMJ Open. 5 nov 2014;4(11):e005862.

85. Tagalakis V, Eberg M, Kahn S, Azoulay L. Use of statins and reduced risk of recurrence of VTE in an older population. A population-based cohort study. Thromb Haemost. 02 2016;115(6):1220-8.
86. Schmidt M, Cannegieter SC, Johannesdottir SA, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case-control study. J Thromb Haemost JTH. août 2014;12(8):1207-15.
87. Siniscalchi C, Quintavalla R, Rocci A, Riera-Mestre A, Trujillo-Santos J, Suriñach JM, et al. Statin and all-cause mortality in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Data from the RIETE registry. Eur J Intern Med. oct 2019;68:30-5.
88. Kronenberg RM, Beglinger S, Stalder O, Méan M, Limacher A, Beer JH, et al. Statin therapy and recurrent venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. Sci Rep. 15 oct 2019;9(1):14804.
89. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 2013;368(8):699-708.
90. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 30 2017;376(13):1211-22.
91. Lee Agnes Y.Y., Levine Mark N. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. Circulation. 17 juin 2003;107(23_suppl_1):I-17.
92. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: A meta-analysis. Thromb Res. sept 2017;157:147-53.
93. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. Cochrane Database Syst Rev. 23 2017;8:CD010837.
94. Lötsch F, Königsbrügge O, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Statins are associated with low risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective and observational cohort study. Thromb Res. nov 2014;134(5):1008-13.
95. El-Refai SM, Black EP, Adams VR, Talbert JC, Brown JD. Statin use and venous thromboembolism in cancer: A large, active comparator, propensity score matched cohort study. Thromb Res. oct 2017;158:49-58.
96. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. Circulation. 23 sept 2014;130(13):1062-71.
97. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 24 mai 2012;366(21):1959-67.

Utilisation de statine et maladie veineuse thrombo-embolique : une étude cas-contrôle chez des patients âgés de 75 ans et plus.

Introduction Si de précédentes études ont rapporté une diminution du risque thrombo-embolique veineux chez les usagers de statines, celles-ci ont été réalisées sur des patients très sélectionnés et leurs résultats ne peuvent pas être extrapolés à une population âgée et poly-pathologique. L'objectif de cette étude était d'explorer l'influence de l'utilisation de statine sur le risque d'évènement thrombo-embolique veineux (ETEV) chez des patients âgés.

Méthodes Nous avons réalisé une étude rétrospective cas-contrôle chez des patients âgés de 75 ans et plus hospitalisés au Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre 2009 et 2019. 177 cas ayant présenté un ETEV documenté ont été inclus, avec 177 contrôles appariés sur l'âge, le sexe et l'année d'hospitalisation. Les patients recevant une anticoagulation au long cours avant l'admission étaient exclus.

Résultats Sur 177 cas, 31 (17,5%) rapportaient un usage de statine à l'admission, ainsi que 36 (20,3%) patients contrôles. L'utilisation de statine n'était pas associée à une diminution du risque d'ETEV dans cette étude (OR 0,8 IC95% [0,5-1,4], *p=0,5).* L'ajustement sur l'âge, le sexe, l'athérosclérose, les facteurs de risque majeurs d'ETEV et l'usage d'un antiagrégant plaquettaire ne modifiait pas le résultat. Ni l'aspirine (OR 1 IC95% 0,6-1,6], *p = 1*) ni les autres anti-agrégants plaquettaires (OR 0,6 IC95% [0,3-1,3], *p=0,2*) n'étaient associés à une diminution du risque thrombo-embolique. Comparé aux non-usagers, les usagers de statines présentaient significativement plus de comorbidités telles que l'athérosclérose, l'hypertension et le diabète.

En conclusion, cette étude n'est pas en faveur d'un effet protecteur des statines sur le risque thrombo-embolique veineux chez les patients âgés et poly-pathologiques.

Mots clés : personne âgée, maladie veineuse thrombo-embolique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, statines, cas-contrôle.

Statin use and venous thrombo-embolism : a case-control study in patients aged 75 years and older.

Introduction Although previous studies reported a lower rate of venous thrombo-embolism in statin users, such studies were conducted in selected patients and results may not be generalizable to an old and multimorbid population. The aim of this study was to investigate the influence of statin use on the risk of venous thromboembolic events (VTE) in elderly patients.

Methods We used a retrospective case-control study of patients aged 75 and older, hospitalized in Bordeaux University Hospital from 2009 to 2019. 177 cases with a documented episode of VTE were included, matched with 177 controls on age, gender, and year of hospitalization. Patients under long-term anticoagulation before admission were excluded.

Results Over 177 cases, 31 (17,5%) reported statin use at the admission, as well as 36 (20,3%) controls. Statin use was not associated with a decreased risk of VTE in this study (OR 0,8 CI 95% [0,5-1,4], *p=0,5*). Adjustment for age, sex, atherosclerotic diseases, major risk factors for VTE and use of antiplatelet therapy did not alter the result. Neither aspirin (OR 1 CI95% 0,6-1,6], *p = 1*) nor other antiplatelet therapies (OR 0,6 CI95% [0,3-1,3], *p=0,2*) were associated with a reduced risk of VTE. Compared to non-users, statin users had significantly more comorbidities such as atherosclerotic diseases, hypertension and diabetes.

In conclusion, this study does not support a protective effect of statins on VTE risk in elderly and multimorbid patients.

Keywords : Elderly, venous thrombo-embolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, statins, case-control.

Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux