

**Événements hémorragiques sous anticoagulants au  
centre hospitalier intercommunal de Marmande chez les  
patients de plus de 75 ans**

Janie Ng'Yuk Shing

► **To cite this version:**

Janie Ng'Yuk Shing. Événements hémorragiques sous anticoagulants au centre hospitalier intercommunal de Marmande chez les patients de plus de 75 ans. Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01277551>

**HAL Id: dumas-01277551**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01277551>**

Submitted on 22 Feb 2016

**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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R. MEDECINE

Année 2016

No 26

THESE

Pour le  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(DES DE MEDECINE GENERALE)

Présentée et soutenue publiquement

PAR

**Melle Janie Francine NG YUK SHING**

Née le 19 Octobre 1984 à Ile Maurice

Le 11 février 2016

**EVENEMENTS HEMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS AU  
CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE MARMANDE CHEZ LES  
PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS.**

**DIRECTRICE DE THESE** : Madame le Docteur Anne FOREST

**RAPPORTEUR DE LA THESE** : Monsieur le Professeur Gérard DUCOS

**MEMBRES DU JURY** :

Madame le Professeur Nathalie SALLES  
Monsieur le Professeur Jacques BONNET  
Monsieur le Professeur Gérard DUCOS  
Madame le Docteur Mélanie AFONSO  
Madame le Docteur Anne FOREST

Présidente  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

## **REMERCIEMENTS**

**A ma Présidente et aux membres de mon jury :**

**A Madame le Professeur Nathalie SALLES**

Professeur des Universités Gériatrie, Praticien Hospitalier au C.H.U. de Bordeaux, Responsable du pôle Gériatrie.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous exprime toute ma gratitude et mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jacques BONNET**

Professeur des Universités Cardiologie, Praticien Hospitalier au C.H.U. de Bordeaux, Responsable du Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires.

Je vous remercie d'avoir bien voulu accorder un intérêt à ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Recevez mes vifs remerciements et l'assurance de ma grande considération.

**A Monsieur le Professeur Gérard DUCOS**

Professeur associé du Département de Médecine générale, Praticien de Médecine Générale.

Pour le temps que vous avez accordé à la lecture de mon travail et à la réalisation du rapport et pour avoir accepté d'évaluer cette thèse, je vous remercie. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre implication dans notre formation.

**A Madame le Docteur Mélanie AFONSO**

Chef de Clinique des Universités de Médecine Générale.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

**A Madame le Docteur Anne FOREST**

Praticien Hospitalier de l'Unité Gériatrie Aigue, chef de service au CHIC Marmande.

Je te remercie pour ton engagement dans notre travail et d'avoir accepté de diriger ma thèse. Ta gentillesse, patience et tes conseils m'ont énormément aidée pour la réalisation de cette thèse.

## **A ma famille et mes amis :**

A mon gros et petit loulou qui sont toute ma vie, mes amours.

A mes parents pour m'avoir donné l'opportunité de venir étudier en France et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années malgré la distance qui nous sépare. Et pour tous leurs efforts et leurs sacrifices pour que ce jour se réalise.

A ma sœur et mon frère pour m'avoir supportée et encouragée dans les périodes délicates.

A mes tantes et oncles, cousines et cousins, neveux et nièces pour leurs soutiens et leurs encouragements.

A mes amis 'momo' : Kushmee, Sandy, Nafiisha, Claire, Roy, Nicolas... pour toutes ces années passées à la fac et à la BM tous les jours.

A mes co-internes : Julie, Eric, Charlotte, Edith, Cécile, Audrey... pour leurs aides précieuses et leurs conseils et les bons moments passés ensemble pendant tout l'internat.

A toute l'équipe gériatrique et le secrétariat du CHIC Marmande pour votre accueil, amitiés et votre aides durant mon stage et également les périodes de travail durant la thèse.

Aux patients et tous ceux que j'ai pu oublier.

Je dédie cette thèse.

## TABLE DES MATIERES

<i>Abréviations</i>	6
<i>Liste des tableaux</i>	8
<i>Liste des figures</i>	9
<b>1. Introduction</b>	10
<b>2. Matériel et Méthode</b>	14
2.1 Type d'enquête	14
2.2 Population étudiée	14
2.3 Recueil des données	14
2.3.1 Les patients	14
2.3.2 Diagnostic des événements hémorragiques	15
2.4 Méthode d'analyse des résultats	16
<b>3. Résultats</b>	17
3.1 Processus de sélection	17
3.2 Principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients	19
3.3. Accidents hémorragiques sous AVK et AOD	22
A. Nombre et gravité des accidents hémorragiques chez les patients sous anticoagulants	22
B. Localisation des accidents hémorragiques chez les patients ayant saigné	27
3.4. Etude des facteurs de risques pouvant entraîner un événement hémorragique chez les patients sous AVK	29
3.5. Etude des facteurs de risques pouvant entraîner un événement hémorragique chez les patients sous AOD	31
<b>4. Discussion</b>	33
4.1 Représentativité de l'échantillon	33
4.2 Analyse des résultats	34
4.3 Analyse des différents facteurs pouvant influencer les accidents hémorragiques et les limites de ces facteurs	38
4.3.1 Le genre et risque hémorragique	38
4.3.2 Age et risque hémorragique	39
4.3.3 Poids et risque hémorragique	40

4.3.4 Fonction rénale et risque hémorragique	41
4.3.5 Néoplasies et risque hémorragique	43
4.3.6 Environnement et risque hémorragique	44
4.3.7 Troubles cognitifs et risque hémorragique	44
4.3.8 Chute et risque hémorragique	45
4.3.9 Polymédication et risque hémorragique	46
4.3.10 Albuminémie et risque hémorragique	48
4.4 Le suivi biologique de la coagulation	48
4.5 Limites de notre étude	50
<b>5. Synthèse</b>	51
<b>6. Conclusion</b>	54
<b>7. Bibliographie</b>	56
<b>8. Annexes</b>	62
8.1 Annexe 1 : Score HAS-BLED	62
8.2 Annexe 2 : Score HEMORR2HAGES	63
8.3 Annexe 3 : Score ATRIA	64
<b>9. Serment médical</b>	65

## **ABRÉVIATIONS**

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

AEGEAN : Assessment of an Education and Guidance programme for Eliquis Adherence in Non-valvular fibrillation

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ASC : Aire Sous la Courbe

ARISTOTLE : Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial

ATCD : Antécédents

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BAFTA : Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

CHIC : Centre Hospitalier Inter Communal

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CY : Cytochromes

DDJ : Doses Définies Journalières

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EMA : Agence Européenne du Médicament

ENGAGE-AF TIMI 48 : Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 trial

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Auriculaire

FDA : US Food and Drug Administration

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalised Ratio

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

MMSE : Mini Mental State Examination

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

NACORA-BR : Nouveaux Anticoagulants Oraux et Risques Associés

OBRI : Outpatient Bleeding Risk Index

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RE-LY : Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

RIETE : Registry of Patients with Venous Thromboembolism

ROCKET-AF : Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compares with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SAFiR : Scores de risque hémorragique chez les sujets Agés de plus de 80 ans avec Fibrillation Atriale et traités avec un nouvel anticoagulant oral : le Rivaroxaban

SFC : Société Française de Cardiologie

SFGG : Société Française de Gériatrie et de Gérontologie

SMR : Service Médical Rendu

TCA : Temps de Céphaline avec Activateur

TP : Taux de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Principales caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude	19
<b>Tableau 2</b> : Principales comorbidités et comédications des patients inclus dans l'étude	20
<b>Tableau 3</b> : Principales caractéristiques des facteurs socio-environnementaux des patients inclus	20
<b>Tableau 4</b> : Les scores moyens de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED estimés des patients inclus dans l'étude	21
<b>Tableau 5</b> : Principales caractéristiques biologiques des patients inclus dans l'étude	21
<b>Tableau 6</b> : La durée moyenne de séjour et la mortalité hospitalière des patients inclus dans l'étude	21
<b>Tableau 7</b> : Nombre d'accidents hémorragiques graves et non graves sous AVK et AOD	22
<b>Tableau 8</b> : Répartition des accidents hémorragiques graves chez les patients sous anticoagulants	24
<b>Tableau 9</b> : Nombre des accidents hémorragiques graves sous AVK et AOD entre les patients hospitalisés pour un accident hémorragique comme motif principal et les patients qui ont présenté un accident hémorragique au cours de l'hospitalisation pour un autre motif	25
<b>Tableau 10</b> : Répartition des accidents hémorragiques non graves chez les patients sous anticoagulants	26
<b>Tableau 11</b> : Localisation des accidents hémorragiques chez les patients ayant saignés	28
<b>Tableau 12</b> : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients sous AVK ayant fait ou non un accident hémorragique	30
<b>Tableau 13</b> : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients sous AOD ayant fait ou non un accident hémorragique	32

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Diagramme de flux du processus de sélection des patients hospitalisés sous anticoagulants : AVK et AOD 18

**Figure 2** : Répartition des accidents hémorragiques graves et non graves sous AVK et AOD 22

**Figure 3** : Répartition des accidents hémorragiques graves sous AVK et AOD entre les patients hospitalisés pour un accident hémorragique comme motif principal et les patients qui ont présenté un accident hémorragique au cours de l'hospitalisation pour un autre motif 25

## **1. INTRODUCTION**

Les accidents hémorragiques sous anticoagulants sont la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et sont responsables de 5000 décès/an (1).

Ceci représente un enjeu de santé publique majeur du fait des pathologies qu'ils induisent et leurs conséquences potentielles sur le plan médical, social et économique.

Le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2014 montre que la consommation des anticoagulants oraux augmente progressivement ces dix dernières années en France entre 2000 et 2012<sup>i</sup>. Les ventes des AVK ont doublé entre 2000 et 2012 avec une décroissance en 2013. Celle-ci semble être liée à la mise en disposition récente (2009) en France des anticoagulants oraux directs (AOD), dont les ventes ont progressé rapidement de 1 million de DDJ en 2009 à 117 millions en 2013 (2).

La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux a été estimée à 1,5 million de personnes avec un âge moyen de 72,5 ans dont plus de 30% de patients de plus de 80 ans (2).

Depuis des décennies, les médicaments anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une classe pharmacologique, celle dite des anti-vitamines k (AVK) : coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et dérivés de l'indanedione (fluidione).

En France depuis 2009, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est disponible, tout en ayant les mêmes indications thérapeutiques que les AVK. Ils sont au nombre de quatre sur le marché européen. On les classe en antithrombine (anti-IIa) Dabigatran Etexilate (Pradaxa ®) (3) et des anti Xa Rivaroxaban (Xarelto ®) (4), Apixaban (Eliquis ®) (5), Edoxaban (Lixiana ®) au Japon (6) et (Savaysa ®) aux Etats-unis (7) avec un accord par la commission européenne en juin 2015 (8), Betrixaban (9), un anti Xa étant encore en développement.

Leur utilisation est présentée comme plus confortable grâce à la prise orale à des doses fixes, épargnant une surveillance biologique, sans interaction alimentaire et

moins d'interactions médicamenteuses augmentant ainsi le confort des patients en partie grâce à leur action pharmacologique plus stable.

En pratique, les choses ne sont pas si simples que cela, surtout chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

Comme tout anticoagulant, ils présentent des risques hémorragiques. Face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale, les AOD étaient dépourvus d'antidote. En septembre 2015, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) s'est prononcée en faveur de l'autorisation de mise sur le marché de Idarucizumab (Praxbind®), un fragment d'anticorps pour contrer l'effet anticoagulant du Dabigatran (10) (11).

Tout anticoagulant comporte des risques hémorragiques. Les manifestations peuvent être graves telles que: hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale hémorragie intra-articulaire.

D'autres peuvent être moins graves, par exemple un hématome, épistaxis, gingivorragie (2).

Dans certaines situations, le risque hémorragique est particulièrement élevé: patients âgés, pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, interventions associées à un risque hémorragique particulier (2).

Certes le bénéfice thérapeutique des anticoagulants n'est pas à discuter. Ils sont une classe thérapeutique indispensable pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques ainsi que dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire.

On sait que la FA est un enjeu de santé publique majeur avec 600 000 à 1 million de cas dont deux-tiers sont des personnes âgées de plus de 75 ans (12). Les AOD ont suscité l'espoir qu'ils pourraient induire moins de complications hémorragiques.

Plusieurs essais randomisés ont montré globalement une non infériorité des AOD par rapport aux AVK dans la maladie thromboembolique veineuse et dans la FA non valvulaire (13) (14) (15) (16).

Selon les résultats de plusieurs méta analyses récentes regroupant à chaque fois plusieurs dizaines de milliers de patients, les AOD engendrent moins d'hémorragies majeures et significativement moins d'hémorragies intracrâniennes que les AVK (17) (18) (19) (20).

On note cependant une augmentation des hémorragies gastro-intestinales en particulier pour le Dabigatran et le Rivaroxaban.(18) (21).

L'ANSM tire la sonnette d'alarme en avril 2012 et rappelle les précautions d'emploi des AOD (22). L'accent est mis sur les risques majeurs de saignements en cas de surdosage des AOD qui sont similaires à des AVK dans de nombreuses situations comme mentionnées ci-dessus.

Actuellement, les données chez la personne âgée sont encore très limitées. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le patient âgé de plus de 75 ans et dans le contexte de leur « vie réelle ».

Les hémorragies sous AOD sont un sujet d'actualité surtout dans ce contexte de sujets fragiles, polyopathologiques. En tant que futur médecin généraliste, je serais confrontée à la prescription et à la gestion des conséquences de ces traitements. Il convient donc que l'utilisation des anticoagulants ne soit pas banalisée. J'ai profité de mon stage en service de gériatrie pour observer la réalité des faits sur le terrain.

Notre recherche était d'évaluer les événements hémorragiques survenus chez les patients hospitalisés dans le service de gériatrie du 01 janvier 2013 au 31 décembre 2013 au CHIC de Marmande et de comparer les caractéristiques des patients sous AVK et AOD entre ceux qui ont saigné ou pas.

Nous avons ciblé cette population rurale, gériatrique, polyopathologique, pour avoir une idée des risques liés aux anticoagulants et la fréquence de survenue des accidents hémorragiques puisque aucune étude ne porte sur une telle population (aussi âgée et polyopathologique), et nous avons voulu voir s'il existe une tendance ou s'il ressort une

tendance ou des facteurs nous faisant préférer tel ou tel anticoagulant dans cette population, bien conscient de notre petit échantillon et du caractère local de l'étude.

Nous avons l'impression qu'il y avait beaucoup plus de cas d'accidents hémorragiques sous AOD par rapport aux AVK en particulier chez nos sujets âgés fragiles et polypathologiques avec des facteurs favorisants tels qu'une insuffisance rénale, dénutrition, polymédication, comorbidités entre autres.

Notre objectif principal était de déterminer la fréquence de survenue et de décrire les différents types d'événements hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans sous AVK et AOD au CHIC Marmande du 01 janvier 2013 au 31 décembre 2013.

L'objectif secondaire était d'étudier la population touchée avec les différentes comorbidités et de rechercher les facteurs de risques favorisants des accidents hémorragiques quel que soit le type d'anticoagulant oral dans cette population fragile et poly pathologique.

Nous avons donc réalisé un état des lieux de ces événements hémorragiques sous AVK et AOD dans cette population fragile au CHIC Marmande. Nous avons analysé les principales caractéristiques cliniques et biologiques de nos patients sous anticoagulants tous confondus et nous avons voulu définir les différents facteurs pouvant majorer un risque hémorragique nous contraignant à être plus prudents quant à sa prescription.

## **2. MATERIEL ET METHODE**

### ***2.1 Type d'enquête***

Pour répondre à nos objectifs, nous avons effectué une étude observationnelle, transversale, descriptive, rétrospective dans le service de gériatrie du CHIC Marmande au cours de l'année 2013.

### ***2.2 Population étudiée***

Les critères d'inclusion sont tous les patients consécutifs de plus de 75 ans sous AVK et AOD hospitalisés en gériatrie et quel que soit le motif médical.

Sur la population donnée, nous avons recherché les patients ayant fait un accident hémorragique comme motif d'hospitalisation ou durant le séjour dans le service.

### ***2.3 Recueil des données***

#### ***2.3.1 Les patients***

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques étaient recueillies à partir du dossier médical papier et du compte rendu d'hospitalisation de l'année 2013 sur le logiciel de gestion du dossier médical, Osoft au CHIC Marmande.

Pour chaque patient ont été relevés :

- le sexe, l'âge, le poids
- l'indication des anticoagulants
- les antécédents
- les comorbidités
- la capacité fonctionnelle (chute dans l'année)

- les traitements associés (antiagrégants plaquettaires, hypolipémiants)
- les facteurs socio-environnementaux (la gestion des traitements, (seul ou par un(e) Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat (IDE), EHPAD)
- la durée moyenne de séjour
- la mortalité hospitalière
- Score CHA2DS2-VASc
- Score HAS-BLED

Tous les patients ont eu un prélèvement de sang dans le cadre de la prise en charge initiale à l'entrée incluant :

- l'albuminémie et pré-albuminémie
- l'hémoglobine
- la créatinémie avec estimation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault
- TP, TCA et INR

Ces données ont été saisies sur un tableur sur le logiciel MS Office Excel 2011.

### ***2.3.2 Diagnostic des événements hémorragiques***

Il existe une très grande hétérogénéité des définitions dans la littérature.

Nous avons retenu le dernier consensus de la HAS de 2008 (23) qui considère qu'une hémorragie grave, ou potentiellement grave dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un de ces critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent ;
- nécessité de transfusions de culots globulaires ;
- localisation menaçant le pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges).



S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. Nous avons pris les mêmes critères pour définir les hémorragies sous AVK et AOD.

#### ***2.4 Méthode d'analyse des résultats***

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage d'appartenance à une classe de valeur.

Une comparaison entre les caractéristiques des patients des deux cohortes AVK versus AOD a été réalisée à l'aide des tests de comparaison appropriés : test du chi-2 pour les variables qualitatives, le test exact de Fisher dans les cas où l'effectif théorique était faible.

Quant aux variables quantitatives, un test T de Student a été utilisé.

Le seuil de significativité choisi était  $p < 0,05$  pour l'ensemble des tests statistiques.

Les données ont été saisies sur le logiciel MS Office Excel 2011. Puis un codage spécifique a été réalisé afin de faciliter l'analyse statistique.

L'analyse statistique a été menée en utilisant le logiciel MS Office Excel 2011 et logiciel R v3.1.1 (The R Foundation, Vienna, Austria) et certaines analyses ont été conduites via le logiciel BiostaTGV en ligne.

### **3. RESULTATS**

#### ***3.1 Processus de sélection***

Le processus de sélection des patients inclus dans l'étude est représenté sur la **Figure 1**. Durant la période de l'étude, 1066 patients tout confondus étaient hospitalisés dans le service. Parmi eux **226 patients** âgés de plus de 75 ans ont été inclus dans notre étude.

Sur les 226 patients inclus:

- 73% (165/226) étaient sous AVK (Fluindione, Acénocoumarol, Warfarine)
- 27% (61/226) étaient sous AOD (Dabigatran, Rivaroxaban)

Parmi les 840 patients exclus :

- 58 d'entre eux avaient moins de 75 ans
- 782 patients n'avaient pas un traitement anticoagulant.

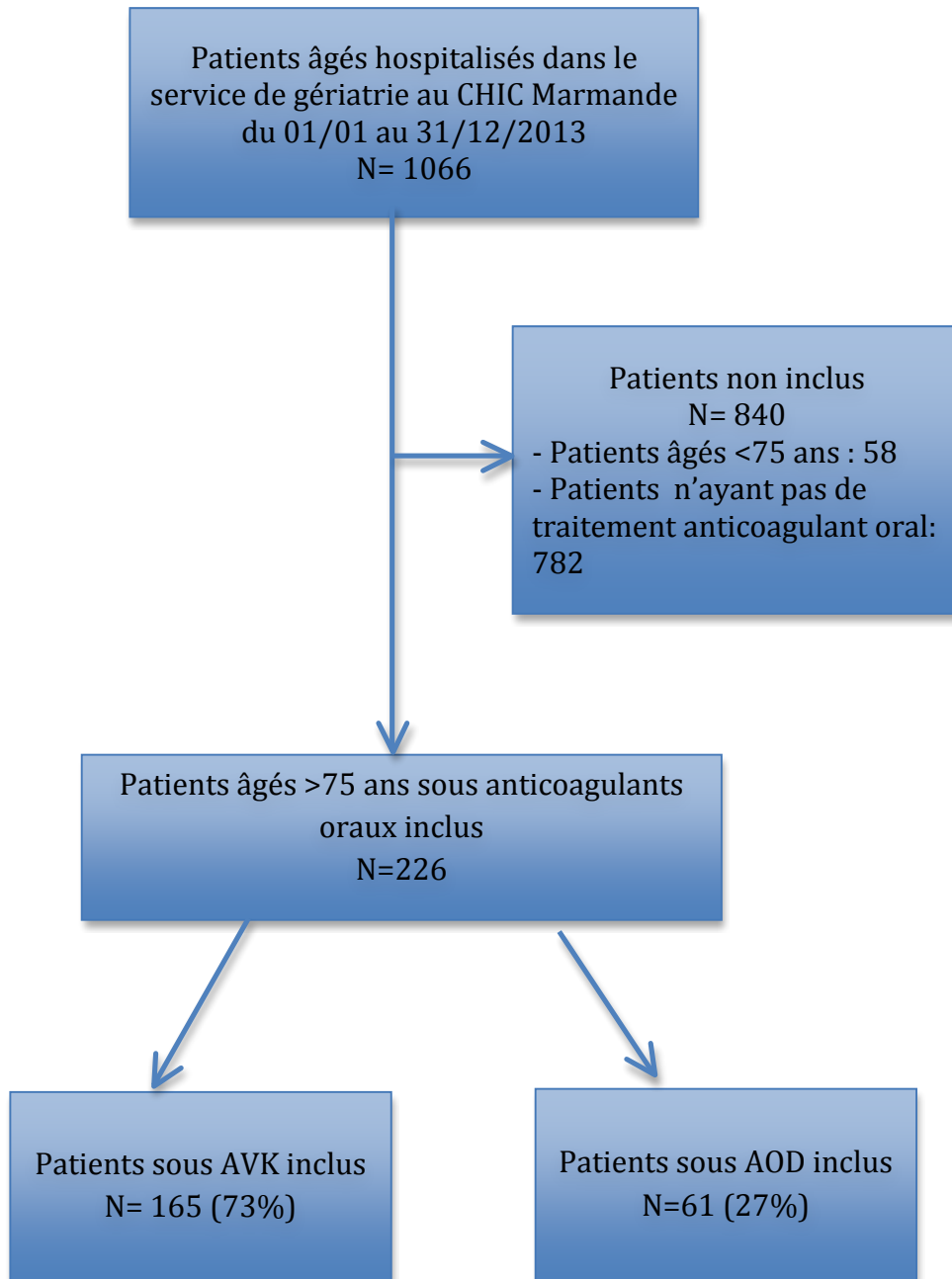


Figure 1 : Diagramme de flux du processus de sélection des patients hospitalisés sous anticoagulants : AVK et AOD

### ***3.2. Principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus***

Les principales caractéristiques cliniques, comorbidités et comédications, facteurs socio-environnementaux, les scores moyens de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, les caractéristiques biologiques ainsi que la durée moyenne de séjour et la mortalité hospitalière des patients inclus sont représentés dans les **Tableaux 1 à 6** respectivement.

On observe qu'il n'y a pas de différence significative au niveau des caractéristiques cliniques et biologiques des patients sous AVK et AOD. En dehors d'une plus grande fréquence d'antécédent d'AVC ischémique dans le groupe AOD, d'une plus grande fréquence d'un traitement antiagrégant associés dans le groupe AOD et d'un TP significativement plus bas dans le groupe AVK.

	AVK N (%) N=165	AOD N (%) N=61	p-value
<b>Age moyen (années)</b>	87,5 ± 4,7	86,6 ± 4,9	0,22
<b>Femmes</b>	96 (58,2%)	38 (62,3%)	0,58
<b>Poids moyen (kg)</b>	69,1 ± 17,5	65,2 ± 14,4	0,12
<b>FA</b>	144 (87,3%)	55 (90,2%)	0,55
<b>MTEV</b>	33 (20%)	11 (18%)	0,74

Tableau 1: Principales caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.

	AVK N (%) N= 165	AOD N (%) N =61	p-value
<b>Comorbidités</b>			
HTA	124 (75,2%)	43 (70,5%)	0,48
Diabète	39 (23,6%)	19 (31,1%)	0,25
Anémie	94 (57,0%)	33(54,1%)	0,70
ATCD AVC ischémique	28 (17,0%)	18 (29,5%)	0,04
Insuffisance rénale chronique	57 (34,5%)	14 (23,0%)	0,10
Cardiopathie Ischémique	41 (24,8%)	16 (26,2%)	0,83
Démence	64 (38,8%)	24 (39,3%)	0,94
Insuffisance cardiaque	52 (31,5%)	19 (31,1%)	0,96
Dyslipidémie	41 (24,8%)	15 (24,6%)	0,97
<b>Comédications</b>			
Antiagrégants plaquettaires	24 (14,5%)	16 (26,2%)	0,04
Hypolipémiants	43 (26,1%)	12 (19,7%)	0,32
Nombre de traitement	8,2 ± 2,9	8,3 ± 3,1	0,8

Tableau 2 : Principales comorbidités et comédications des patients inclus dans l'étude.

	AVK N (%) N= 165	AOD N (%) N =61	p-value
<b>Présence IDE</b>	120 (72,7%)	49 (80,3%)	0,24
<b>Venue depuis domicile</b>	132 (80%)	51 (83,6%)	0,54
<b>Chute</b>	49 (29,7%)	20 (32,8%)	0,65

Tableau 3 : Principales caractéristiques des facteurs socio-environnementaux des patients inclus.

	AVK N (%) N= 165	AOD N (%) N =61	p-value
<b>CHA2DS2-VASc</b>	4,5 ± 1,4	4,8 ± 1,5	0,18
<b>HAS-BLED</b>	2,7 ± 0,9	2,8 ± 1,0	0,55

Tableau 4 : Les scores moyens de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED estimés des patients inclus dans l'étude.

	AVK N (%) N= 165	AOD N (%) N =61	p-value
<b>Albumine (g/L)</b>	33 ± 5,5	33,4 ± 6,0	0,14
<b>Préalbumine (g/L)</b>	0,17 ± 0,06	0,17 ± 0,07	0,91
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	12,9 ± 12,7	12 ± 2,4	0,22
<b>Clairance rénale (mL/min)</b>	43 ± 22,5	48,3 ± 20,4	0,11
<b>TP (s)</b>	38,2 ± 20,0	52 ± 20,8	1,42E-05
<b>TCA (s)</b>	55,4 ± 0,9	59,4 ± 3,4	0,34
<b>INR</b>	3,2 ± 2,5	3,2 ± 3,4	0,95

Tableau 5 : Principales caractéristiques biologiques des patients inclus dans l'étude.

	AVK N (%) N= 165	AOD N (%) N =61	p-value
<b>Durée moyenne de séjour (jours)</b>	9,1 ± 5,8	8 ± 4,2	0,20
<b>Décès</b>	25 (15,2%)	6 (9,8%)	0,3

Tableau 6 : La durée moyenne de séjour et la mortalité hospitalière des patients inclus dans l'étude.

### 3.3. Accidents hémorragiques sous AVK et AOD

#### A. Nombre et gravité des accidents hémorragiques chez les patients sous anticoagulants

Nous retrouvons 10,8% (18/165) et 29,5% (18/61) de cas d'accidents hémorragiques dans les groupes sous AVK et AOD respectivement comme montre le **Tableau 7** et **Figure 2**.

	AVK (n=165)	AOD (n=61)
	N (%)	N (%)
<b>Hémorragies graves</b>	12 (7,2%)	13 (21,3%)
<b>Hémorragies non graves</b>	6 (3,6%)	5 (8,2%)
<b>TOTAL</b>	18 (10,8%)	18 (29,5%)

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients selon le traitement anticoagulant.

Tableau 7 : Nombre d'accidents hémorragiques graves et non graves sous AVK et AOD.

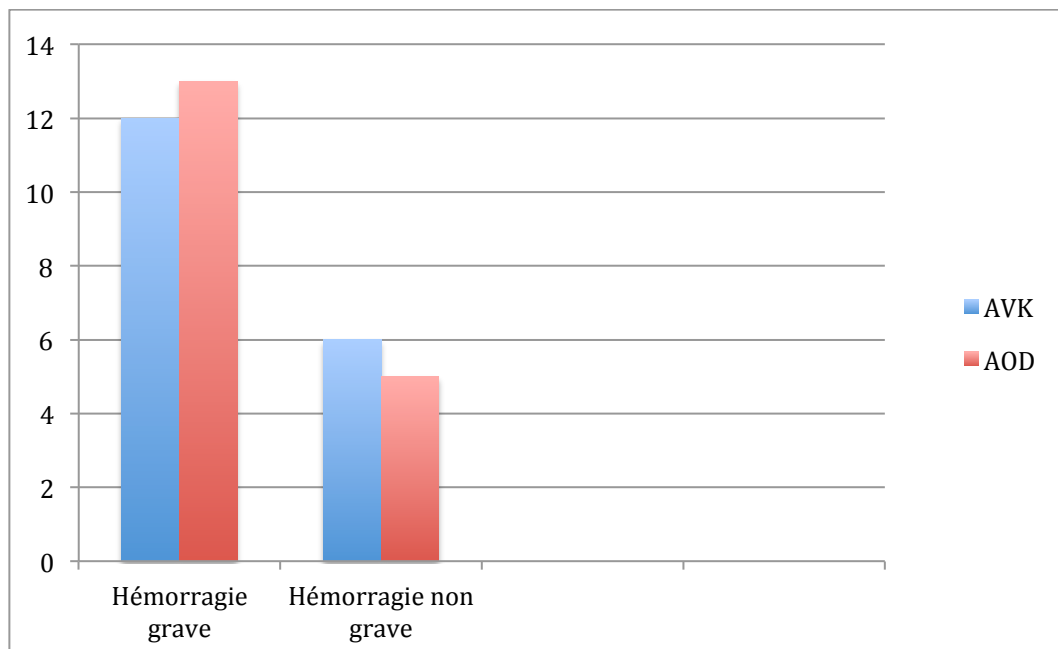


Figure 2 : Répartition des accidents hémorragiques graves et non graves sous AVK et AOD.

- **Hémorragies graves**

Nous avons constaté 21,3% (13/61) cas d'hémorragies graves sous AOD et 7,2% (12/165) cas sous AVK.

Parmi les patients sous AVK, 7,2% (12/165) sont considérés comme des hémorragies graves selon les critères de l'HAS. Nous les avons répartis de la manière suivante :

- 4,2% (7/165) ont nécessité une transfusion de culots globulaires
- 1,2% (2/165) des patients sous AVK ont eu une hémorragie intracrânienne (hématome sous dural aigu)
- 0,6% (1/165) ont présenté un hématome musculaire profond
- 1,2% (2/165) ont présenté un épisode d'hémorragie digestive aiguë.

Chez les patients sous AOD, les épisodes d'hémorragies graves sont constatés chez 21,3% (13/61) des patients sous AOD. Ils ont été classés de la façon suivante :

- 11,5% (7/61) ont nécessité une transfusion de culots globulaires
- 1,6% (1/61) ont présenté une hémorragie intracrânienne (AVC hémorragique)
- 3,3% (2/61) ont un hématome musculaire profond
- 4,9% (3/61) ont présenté un épisode d'hémorragie digestive aiguë.

La répartition des différents types hémorragies graves est détaillée dans le **Tableau 8**.



	AVK (n=165)	AOD (n=61)
	N (%)	N (%)
<b>Nécessité de transfusion de culots globulaires</b>	7 (4,2%)	7 (11,5%)
<b>Hémorragie intracrânienne et intraspinale</b>	2 (1,2%)	1 (1,6%)
<b>Hématome musculaire profond</b>	1 (0,6%)	2 (3,3%)
<b>Hémorragie digestive aiguë</b>	2 (1,2%)	3 (4,9%)
<b>TOTAL</b>	12 (7,2%)	13 (21,3%)

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients selon le traitement anticoagulant.

Tableau 8 : Répartition des accidents hémorragiques graves chez les patients sous anticoagulants.

Nous avons différencié parmi tous les accidents hémorragiques graves, les patients hospitalisés pour un accident hémorragique grave comme motif principal et ceux qui ont présenté un accident hémorragique grave au cours de l'hospitalisation pour un autre motif.

Nous retrouvons parmi les patients sous AVK, 83,3% (10/12) qui ont été hospitalisés pour un épisode d'hémorragie grave et 16,7% (2/12) des patients qui ont présenté un épisode hémorragique grave au cours de l'hospitalisation pour un autre motif d'hospitalisation.

Parmi les patients sous AOD, 92,3% (12/13) d'entre eux ont été hospitalisés pour un événement hémorragie grave et 7,7% (1/13) ont présenté un événement hémorragique grave au cours d'une hospitalisation quelconque. Le **Tableau IX et Figure 3** nous les classifie en détails.

	<b>AVK</b>	<b>AOD</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Patients hospitalisés pour un accident hémorragique</b>	10 (83,3%)	12 (92,3%)
<b>Patients hospitalisés et qui ont présenté un épisode hémorragique grave au cours de l'hospitalisation</b>	2 (16,7%)	1 (7,7%)
<b>TOTAL</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>

Tableau 9 : Nombre des accidents hémorragiques graves sous AVK et AOD entre les patients hospitalisés pour un accident hémorragique comme motif principal et les patients qui ont présenté un accident hémorragique au cours de l'hospitalisation pour un autre motif.

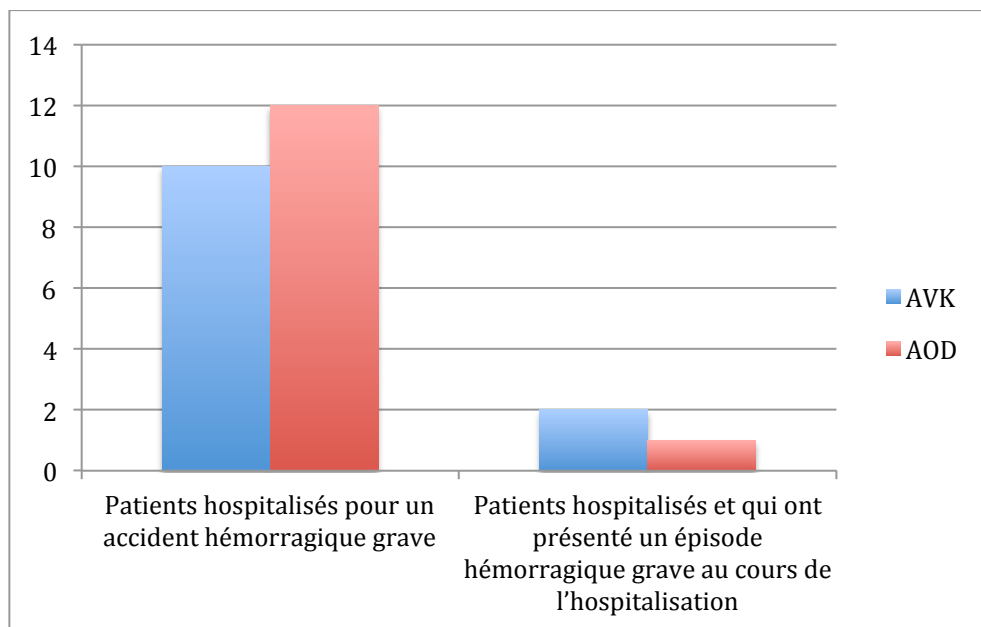


Figure 3 : Répartition des accidents hémorragiques graves sous AVK et AOD entre les patients hospitalisés pour un accident hémorragique comme motif principal et les patients qui ont présenté un accident hémorragique au cours de l'hospitalisation pour un autre motif.

- **Hémorragies non graves**

Les épisodes d'hémorragies considérés comme non graves constatés sont des épisodes hémorragiques tels que les hématuries et les épistaxis : 3,6% (6/165) des patients sous AVK et 8,2% (5/61) des patients sous AOD.

La répartition des différents types hémorragies non graves sont détaillés dans le **Tableau 10**.

<b>HEMORRAGIE NON GRAVE</b>	<b>AVK (n=165)</b>	<b>AOD (n=61)</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Hématuries</b>	5 (3%)	4 (6,6%)
<b>Epistaxis</b>	1 (0,6)	1 (1,6%)
<b>TOTAL</b>	6 (3,6%)	5 (8,2%)

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients selon le traitement anticoagulant.

Tableau 10 : Répartition des accidents hémorragiques non graves chez les patients sous anticoagulants.

## ***B. Localisation des accidents hémorragiques chez les patients ayant saigné***

- **Hémorragies intracrâniennes**

Nous avons constaté 11,1% (2/18) d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe AVK dont un cas d'hémorragie intracérébrale et une hémorragie sous-durale et 5,6% (1/18) cas dans le groupe AOD dont un AVC hémorragique.

- **Hémorragies gastro-intestinales**

Dans notre population d'étude, 33,3% (6/18) des patients sous AVK et AOD ont présenté une hémorragie d'origine digestive.

Nous avons retrouvé majoritairement des épisodes hémorragiques de l'anus et du rectum chez 27,8% (5/18) sous AOD versus 22,2% (4/18) sous AVK. Et des épisodes de mélaena chez 11,1% (2/18) sous AVK et 5,6% (1/18) sous AOD.

- **Autres hémorragies**

Les autres types d'hémorragies sont surtout représentés par des hématuries, des épistaxis, une anémie et des cas d'hématomes musculaires : 61,1% (11/18) des patients sous AOD et 55,6% (10/18) des patients sous AVK.

Des cas d'hématuries ont été constatés chez 27,8% (5/18) des patients sous AVK par rapport à 16,7% (3/18) des patients sous AOD.

Nous avons observé plus de cas d'anémie dans le groupe AOD par rapport aux AVK 27,8% (5/18) versus 11,1% (2/18).

Les hématomes musculaires sont retrouvés chez 11,1% (2/18) de patients sous AOD et 5,6% (1/18) sous AVK.

Le tableau 11 présente la localisation des accidents hémorragiques chez les patients ayant saigné.

	AVK (n=18)		AOD (n=18)	
	N	%	N	%
<b>Intracrâniennes dont</b>	<b>2</b>	<b>11,1%</b>	<b>1</b>	<b>5,6%</b>
Hémorragies intracérébrales	1	5,6%	1	5,6%
Hémorragies sous-durales	1	5,6%	0	0,0%
Autres hémorragies intracrâniennes non				
traumatiques	0	0,0%	0	0,0%
Autres	0	0,0%	0	0,0%
<b>Gastro-Intestinales dont</b>	<b>6</b>	<b>33,3%</b>	<b>6</b>	<b>33,3%</b>
Hémorragies de l'anus et du rectum	4	22,2%	5	27,8%
Mélaena	2	11,1%	1	5,6%
Hémorragies gastro-intestinales, sans				
précision	0	0,0%	0	0,0%
Autres	0	0,0%	0	0,0%
<b>Autres hémorragies dont</b>	<b>10</b>	<b>55,6%</b>	<b>11</b>	<b>61,1%</b>
Hématuries	5	27,8%	3	16,7%
Epistaxis	2	11,1%	1	5,6%
Anémie	2	11,1%	5	27,8%
Hématomes musculaires	1	5,6%	2	11,1%
Hémoptysies	0	0,0%	0	0,0%
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100,0%</b>	<b>18</b>	<b>100,0%</b>

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients ayant présenté au moins une hémorragie.

Tableau 11 : Localisation des accidents hémorragiques chez les patients ayant saigné.

### ***3.4. Etude des facteurs de risques pouvant entraîner un événement hémorragique chez les patients sous AVK***

Dans notre étude, parmi les 165 patients sous AVK classiques, 18 patients ont présenté un accident hémorragique.

Il n'y a pas eu de différence significative démontrée entre les deux groupes sous AVK : avec et sans accident hémorragique.

Le **Tableau 12** résume les caractéristiques détaillées des patients sous AVK ayant fait ou non un accident hémorragique.

	<b>Accident hémorragique (N=18)</b>	<b>Sans accident hémorragique (N=147)</b>	<b>p- value</b>
Sexe (Femmes)	9 (50%)	87 (59%)	0,46
Age	88,2 ± 4,3	87,4 ± 4,7	0,44
Poids (kg)	67,1 ± 16,3	69,3 ± 17,7	0,38
Poids < 50 kg	4 (22%)	16 (11%)	0,24
Poids < 60 kg	7 (39%)	44 (30%)	0,44
Atcd Insuffisance rénale	5 (28%)	52 (35%)	0,52
Atcd Cancer	3 (17%)	31 (21%)	0,66
Domicile	13 (72%)	119 (81%)	0,36
IDE	12 (67%)	108 (73%)	0,58
Troubles cognitifs	8 (44%)	56 (38%)	0,60
Chute	6 (33%)	43 (29%)	0,72
Clairance rénale (ml/min)	46,8 ± 22,0	41,9 ± 23,0	0,41
Albumine (g/L)	32,0 ± 6,8	25,6 ± 13,9	0,65
TP (s)	38,9 ± 22,2	39,0 ± 19,32	0,90
TCA (s)	43,7 ± 26,7	42,1 ± 30,3	0,82
Nombre moyen de traitements	8,1 ± 3,4	8,2 ± 2,8	0,93
Antiagrégants plaquettaires	5 (28%)	19 (13%)	0,15
Hypolipémiants	3 (17%)	40 (27%)	0,41

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type et en nombre de patients (pourcentages)

Atcd : antécédent ; Clairance de la créatinine est calculé en cockcroft

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients sous AVK ayant fait ou non un accident hémorragique.

### ***3.5. Etude des facteurs de risques pouvant entraîner un événement hémorragique chez les patients sous AOD***

Dans notre étude, parmi les 61 patients sous AOD, 18 patients ont eu un événement hémorragique.

On retrouve une différence significative entre les 2 groupes sous AOD, avec et sans accident hémorragique au niveau de l'âge : les patients ayant saigné étaient plus âgés.

Le bilan de coagulation évalué par le TP, TCA montre une différence significative dans la valeur de la TCA ( $p= 0,01$ ) plus élevé dans le groupe ayant saigné.

Le Tableau 13 résume les caractéristiques détaillées des patients sous AOD ayant fait ou non un accident hémorragique.



	<b>Accident hémorragique (N=18)</b>	<b>Sans accident hémorragique (N=43)</b>	<b>p-value</b>
Sexe (Femmes)	10 (56%)	28 (65%)	0,48
Age	88,4 ± 3,8	85,8 ± 5,1	0,04
Poids (kg)	65,8 ± 13,2	64,9 ± 15,0	0,82
Poids < 50 kg	4 (22%)	5 (12%)	0,43
Poids < 60 kg	6 (33%)	19 (44%)	0,57
Atcd Insuffisance rénale	4 (22%)	10 (23%)	0,93
Atcd cancer	6 (33%)	11(26%)	0,54
Domicile	13 (72%)	38 (88%)	0,14
IDE	15 (83%)	34 (79%)	0,70
Trouble cognitifs	8 (44%)	16 (37%)	0,60
Chute	4 (22%)	16 (37%)	0,37
Clairance rénale (ml/min)	47,5 ± 20,1	48,6 ± 20,8	0,85
Albumine (g/L)	32,6 ± 6,6	34,0 ± 5,7	0,38
TP (s)	45,8 ± 21,3	50,6 ± 24,3	0,30
TCA (s)	68,6 ± 37,0	44,1 ± 26,0	0,01
Nombre moyen de traitements	8,8 ± 3,8	8,1 ± 2,8	0,49
Antiagrégants plaquettaires	6 (33%)	10 (23%)	0,53
Hypolipémiant	3 (17%)	9 (21%)	0,70

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type et en nombre de patients (pourcentages)

Atcd : antécédent ; Clairance de la créatinine est calculé en cockcroft

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients sous AOD ayant fait ou non un accident hémorragique.

## **4. DISCUSSION**

Dans cette discussion, nous analyserons tout d'abord la représentativité de notre échantillon par rapport à la population cible.

Nous interpréterons les résultats de notre étude aux résultats d'autres études sur les AVK et les AOD, les résultats des méta-analyses et les résultats des études menées en conditions de « vie réelle » en France.

Ensuite, nous analyserons les différents facteurs pouvant influencer les accidents hémorragiques et les limites de ces facteurs.

Enfin nous discuterons les limites de notre étude.

### ***4.1 Représentativité de l'échantillon***

Rappelons que la population cible de notre étude était l'ensemble des sujets âgés de plus de 75 ans qui étaient sous un anticoagulant oral (AVK ou AOD) quelles que soient les indications.

Nous avons inclus 226 patients sous un anticoagulant oral dont 165 (73%) étaient sous AVK et 61 (27%) sous AOD.

Selon les données de l'Assurance Maladie, au 3<sup>e</sup> trimestre 2013, plus d'un million de patients suivaient un traitement par AVK en France contre 265 000 patients sous AOD. 41,9% des patients sous AVK avaient plus de 80 ans contre 33,8% des patients sous AOD (24).

Notre population était de petite taille et ne comprenait que des patients hospitalisés. Nous ne pouvons pas dire que l'échantillon de patients inclus dans l'étude soit représentatif de la population cible.

## ***4.2 Analyse des résultats***

Les résultats obtenus lors de notre étude sont basés sur les données médicales du CHIC de Marmande entre le 01 janvier et le 31 décembre 2013 dans le service de gériatrie. Evidemment, nous ne pouvons pas généraliser nos données à un niveau national.

Nous pouvons seulement être observationnel et descriptif sur nos données par rapport aux diverses études réalisées sur le sujet depuis 2009.

Nous avons réparti nos données en fonction de la gravité selon les critères de l'HAS et de la localisation selon les éléments retrouvés dans les dossiers.

Nous avons pu observer 10,8 % (18/165) de cas d'accidents hémorragiques sous AVK et 29,5% (18/61) sous AOD.

En 2013, la majorité des sujets âgés étaient sous anticoagulants classiques et les prescriptions des AOD commençaient à croître ce qui pourrait expliquer le faible nombre de patients sous AOD par rapport aux AVK dans notre population.

Nous avons l'impression avant notre étude qu'il y avait plus d'accidents hémorragiques sous AOD. Evidemment, les AOD étant plus récents, il y avait plus de signalements auprès de la pharmacovigilance réalisés à ce moment qui nous amenaient à penser à un sur-risque hémorragique par rapport aux AVK (25).

Cependant, cette impression de sur-risque est en contradiction avec les données des études cliniques et les évaluations réalisées par ANSM.

Plusieurs essais thérapeutiques comprenant la comparaison des AOD par rapport aux AVK, la warfarine ont été réalisés dans le cadre de la FA non valvulaire. Actuellement, quatre anticoagulants Dabigatran (anti-II), Rivaroxaban (anti-Xa), Apixaban (anti-Xa) et Edoxaban (anti-Xa) dont les essais thérapeutiques sont respectivement RE-LY (13), ROCKET-AF (14), ARISTOTLE (15), ENGAGE AF-

TIMI 48 (16) ont montré leur non-infériorité par rapport à la warfarine. Un autre anti-Xa, le Betrixaban est en cours de phase 2 de développement dans l'essai thérapeutique EXPLORE-Xa dans le cadre de la FA non-valvulaire en comparaison par rapport à la warfarine (26).

Dans ces quatre études randomisées RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48, environ 72 000 sujets ont été inclus avec presque 27 000 sujets âgés de plus de 75 ans et plus de 8000 sujets de plus de 80 ans dans les trois premières études (27). Cependant, peu de patients reflètent les patients fragiles, polypathologiques avec polymédication importante et des syndromes gériatriques (dénutrition, sarcopénie, faible poids, troubles cognitifs, trouble de la marche avec risques de chutes) dans les conditions de 'vie réelle' pour pouvoir conclure que les résultats de ces essais sont rassurants quant à leur utilisation dans la vie quotidienne de ces sujets fragiles.

Actuellement en France, trois AOD (Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) ont l'AMM pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez des adultes atteints d'une FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risques.

La méta-analyse de C.S. Miller et al en 2012 (18) comprenant les trois AOD ayant l'AMM en France, regroupant 44 563 patients, montrent que les AOD engendrent moins d'hémorragies majeures et significativement moins d'hémorragies intracrâniennes que les AVK de même que celle de A. Dogliotti et al en 2013 (28).

D'autres méta-analyses, celle de Holster et al en 2013 (21) et celle de C.T. Ruff et al en 2014 (29), note cependant une augmentation des hémorragies gastro-intestinales en particulier pour le Dabigatran et le Rivaroxaban.

Nous ne pouvons pas conclure que nos données sont proches de celles décrites dans les essais thérapeutiques mentionnés ci-dessus. Certes, notre échantillon est petit et notre étude beaucoup moins puissante. Mais nous n'avons pas les mêmes caractéristiques cliniques et médico-sociales au niveau de la population. Les personnes âgées étaient sous représentées dans ces études.

La méta-analyse de P. Sadar en 2013 sur 10 essais randomisés et contrôlés incluant 25 031 personnes âgées de plus de 75 ans comparant les AOD (Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) par rapport aux anti-thrombotiques classiques (AVK, HBPM, aspirine et placebo) montre que les AOD ne sont pas plus à l'origine d'accidents hémorragiques (30).

En contradiction, les résultats de la méta-analyse de Bloom (31) qui n'a porté que sur le Dabigatran, mais pour l'ensemble des indications et non pas seulement celle en rapport avec la FA, montre un risque hémorragique global non différent de celui des AVK avec un risque majoré de saignement gastro-intestinal et un risque inférieur de saignements intracrâniens.

Toutes ces données ne sont qu'une analyse des essais existants, les conclusions de ces publications doivent être considérées avec prudence. L'idéal serait de réaliser un essai randomisé et contrôlé pour évaluer l'efficacité et la sécurité des AOD chez les sujets âgés dans les conditions de « vie réelle » tels qu'on les voit dans notre pratique quotidienne.

Qu'en est-il des données en France en conditions de « vie réelle » ?

Une première étude (NACORA-BR) a été publiée en juin 2014 par la CNAMTS et l'ANSM pour évaluer le risque de survenue d'hémorragie majeure sous Dabigatran (n=12 403) et Rivaroxaban (n=10 436) versus AVK (n=48 750) dans les 90 jours suivant l'instauration du traitement chez des patients initialement naïfs d'anticoagulant. Les résultats de cette étude ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD versus AVK.

La part des patients de plus de 80 ans représente 28% des patients sous AVK, 34% de patients sous Dabigatran et 26 % des patients sous Rivaroxaban (32).

Les critères d'exclusion étaient multiples mais on peut se demander si les patients qui ont été inclus sont aussi fragiles et polypathologiques que les nôtres, en dehors de leur âge.

Une deuxième étude française réalisée conjointement par la CNAMTS et l'ANSM, l'étude NACORA-SWITCH, s'est penchée sur le risque hémorragique de près de 25 000 patients initialement sous AVK (pour une FA ou une TVP/EP) puis ayant bénéficié pour certains d'un switch par AOD. Dans les quatre premiers mois suivant le switch, l'étude ne met en évidence, là encore, aucune augmentation du risque d'événements hémorragiques majeurs chez les patients passés sous AOD par rapport à ceux restés sous AVK, et ce quel que soit l'AOD prescrit (33).

Ces premières données en « vie réelle » sont donc plutôt rassurantes et cohérentes avec la littérature et ne remettent pas en cause ni le rapport bénéfice/risque des AOD ni les recommandations de la HAS sur le sujet.

Il est important de noter que ces deux études portent sur une période très courte (3 à 4 mois de suivi et sont donc « à prendre avec précaution » souligne l'ANSM. A plus long terme, on pourrait en effet se poser la question de l'observance pour les AOD qui n'impliquent aucun suivi particulier.

Il faut donc poursuivre la surveillance étroite des risques liés à l'utilisation des AOD et les risques associés surtout dans le cadre de notre population de sujets âgés fragiles. Il faut notamment surveiller la fonction rénale car l'insuffisance rénale peut apparaître très vite au décours d'un nouveau traitement ou d'un événement intercurrent par exemple.

A ce jour, aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé les AOD à la warfarine chez les patients de plus de 80 ans ou plus et a fortiori chez des sujets âgés fragiles.

### ***4.3 Analyse des différents facteurs pouvant influencer les accidents hémorragiques et les limites de ces facteurs***

Le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en 2014 précise que les AOD présentent un risque hémorragique comme tout autre anticoagulant. Il met surtout l'accent sur certains facteurs de risques qui peuvent aggraver le risque hémorragique : insuffisance rénale, sujets âgés, interactions médicamenteuses, posologies excessives, etc (2).

Notre objectif secondaire était d'étudier la population touchée par des accidents hémorragiques et rechercher des facteurs favorisant des accidents chez les patients poly pathologiques avec polymédication importante sous un traitement anticoagulant différent.

Nous avons répertorié différents facteurs mentionnés dans la littérature (34) (35) comprenant les spécificités de la gériatrie : dénutrition, sarcopénie, faible poids, troubles cognitifs, trouble de la marche avec risques de chutes. Nous avons voulu essayer de mettre en évidence si ces facteurs entraînaient et augmentaient le risque d'un accident hémorragique dans cette population fragile. Nos résultats n'ont pas été statistiquement significatifs, sauf pour l'âge et le dosage de la TCA dans le groupe AOD.

Nous allons reprendre un à un ces différents facteurs et discuter sur le risque hémorragique associé.

Le facteur limitant de notre étude est que la puissance de notre étude est faible avec un effectif trop réduit.

#### ***4.3.1 Le genre et risque hémorragique***

Les résultats de notre étude montrent que le genre n'influence pas les accidents hémorragiques. En effet, le critère « sexe » n'est pas représenté dans les scores hémorragiques classiques HAS-BLED (36), HEMORR2HAGES (37) et ATRIA (38). Mais une méta-analyse récente de Pancholy et al. montre que les femmes présentaient moins de saignement sous AOD dans le cadre d'une FA par rapport aux hommes (39). Sous warfarine, le risque était équivalent dans les deux sexes.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Dabigatran, l'exposition à la substance active dans les études sur la prévention primaire des Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV) était plus élevée d'environ 40 à 50% chez les femmes mais qu'aucune adaptation posologique n'est recommandée (3).

Celle pour Apixaban mentionne une exposition d'environ 18% plus élevée chez les femmes que chez les hommes mais également qu'aucun réglage posologique n'est nécessaire (5).

Quant au Rivaroxaban, aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes selon les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

A l'heure actuelle, aucune recommandation pour adaptation posologique n'est conseillée quelle que soit la parité.

#### ***4.3.2 Age et risque hémorragique***

Un âge élevé est plus à risque d'une augmentation des concentrations plasmatiques, principalement en raison de l'altération de la fonction rénale.

L'âge est un facteur de risque de saignement sous AVK car il est représenté dans la majorité des scores existants pour estimer le risque hémorragique d'un patient, principalement dans le cadre des traitements au long cours de la FA (40) (41) (42).

Dans notre pratique quotidienne, selon les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology ESC (43) , on évalue l'indication d'un traitement anticoagulant au long cours par le score CHA2DS2-VASc. Dès que le score est  $\geq 1$ , il convient de prescrire un traitement anticoagulant.

Pour les sujets de plus de 75 ans, le critère « âge » représente deux points ce qui évoque un risque embolique élevé, nous amène à anticoaguler les patients de façon systématique.

Le critère « âge » est donc un élément important tant qu'à l'indication d'une anticoagulation au long cours qu'à l'évaluation des scores hémorragiques, ce qui nous impose d'être plus vigilant dans notre prescription chez les sujets de plus de 75 ans.

Le rapport bénéfice/risque est ainsi capital.



Dans notre étude nous avons pu mettre en évidence un effet de l'âge statistiquement significatif entre le groupe présentant un accident hémorragique sous AOD versus le groupe sans accident hémorragique sous AOD. Cependant cela n'a pas été le cas dans le groupe sous AVK.

Dans la littérature, nous avons pu retrouver dans des études pharmacocinétiques de phase I du Dabigatran une augmentation de 40 à 60% de l'Aire Sous la Courbe (ASC) et de plus de 25% de la concentration maximale chez les sujets âgés comparativement à des sujets jeunes.

De plus l'effet de l'âge sur l'exposition au Dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31% chez les sujets  $\geq 75$  ans et un taux résiduel inférieur de 22% chez les sujets  $< 65$  ans (3).

Pour Rivaroxaban, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients plus âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure (4).

Et pour Apixaban, la concentration plasmatique du médicament était, avec une ASC moyenne environ 32%, plus élevée chez les personnes âgées de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes (5).

Pour la warfarine, la littérature souligne un risque hémorragique élevé chez les sujets âgés. La pharmacocinétique de la warfarine souligne sa forte liaison à l'albumine (à 97%). Seule sa fraction libre est active et métabolisée. Donc le traitement doit être débuté par une dose plus faible chez nos sujets fragiles ayant souvent une albumine plus faible et donc une fraction libre active de warfarine potentiellement plus élevée.

#### ***4.3.3 Poids et risque hémorragique***

Lors de notre recueil de données, certains dossiers ne faisaient pas mention du poids des patients lors de l'hospitalisation. Nous avons donc recueilli les données lors d'une autre hospitalisation ou consultation dans le service durant la même année. Nous avons malgré cela 3 données manquantes dans le groupe des AVK avec des poids extrêmes allant de 39,6 kg jusqu'à 180 kg.

Quant au groupe des AOD, aucune donnée n'était manquante et les variations de poids des patients étaient de 37 kg à 112 kg.

Nous avons ensuite classé en deux catégories poids  $< 50$  kg et poids  $< 60$  kg selon l'HAS et ANSM respectivement.

Nos analyses n'ont pas démontré que le poids augmentait plus le risque hémorragique sous AVK et AOD. Le critère « poids » n'est pas retrouvé dans les scores hémorragiques mais un faible poids constitue un facteur de risque, en raison d'un faible volume de distribution.

Sous Rivaroxaban, les études précliniques ont montré que les poids extrêmes n'avaient qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques du Rivaroxaban (moins de 25%) (4).

En revanche pour Apixaban des poids inférieurs à 50 kg ont été associés à une exposition supérieure de 30% (5).

Pour le Dabigatran, il est clairement indiqué dans le RCP que les données pour les poids à 50 kg sont limitées (3).

On note pour les poids supérieurs à 100 kg, les concentrations résiduelles du Dabigatran étaient 20% inférieurs par rapport à ceux pesant entre 50-100 kg (3).

Quant à l'Apixaban, l'exposition était plus faible de 30% chez les sujets pesant plus de 120 kg (5).

Dans le RCP de la warfarine, chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale des AVK est habituellement plus faible.

#### ***4.3.4 Fonction rénale et risque hémorragique***

Lors de notre étude, nous avons évalué la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft car c'est celle qui est la plus utilisée en pratique courante et lors des essais cliniques de référence.

Evidemment, la formule peut entraîner une sous estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé et une surestimation chez les patients obèses avec IMC > 30 et pendant toute pathologie aiguë en général, mais malgré ses défauts, elle reste la méthode de choix dans la population âgée (44).

Notre échantillon comprenait une population avec une fonction rénale d'environ 40-50 ml/min de moyenne que ce soit dans le groupe AVK ou AOD. On peut déjà les classer dans un contexte insuffisance rénale chronique modérée. Parmi les patients sous AVK ayant fait un accident hémorragique, 4 patients présentaient une clairance

de la créatinine < 30 ml/min dont un avec une insuffisance rénale chronique terminale à 8ml/min de clairance. 43 des patients sous AVK sans événement hémorragique avaient une clairance de la créatinine < 30 ml/min, 5 d'entre eux avaient une insuffisance rénale chronique terminale avec clairance de la créatinine < 15 ml/min. Dans le groupe AOD, une clairance de la créatinine < 30ml/min était retrouvé chez 3 patients ayant fait un accident hémorragique et 8 patients sans aucun événement hémorragique retrouvé.

Aucun patient sous AOD ne présentait une clairance de la créatinine < 15ml/min.

Selon les dernières recommandations conjointes de la Société Française de Cardiologie (SFC) et de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) sur la FA, l'utilisation des AOD est déconseillée en dessous d'une clairance de la créatinine de 30ml/min pour le Rivaroxaban et l'Apixaban et contre-indiquée pour le Dabigatran.

On peut se demander si le contexte d'insuffisance rénale avait été pris en compte avant l'introduction de l'anticoagulant. Notons qu'une insuffisance rénale fonctionnelle peut apparaître très rapidement lors d'un événement intercurrent chez un patient âgé.

Quoi qu'il en soit, un lien direct a été démontré entre la diminution de la clairance de la créatinine et l'augmentation de l'exposition à l'effet anticoagulant AVK ou AOD.

Dans les études de phase I pour le Dabigatran, l'exposition orale du Dabigatran est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30ml/min), l'exposition au Dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (3).

Pour le Rivaroxaban, en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80ml/min), modérée (30 à 49 ml/min) ou sévère (15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du Rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Il n'y a pas eu de données chez les patients dont la

clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min, ceux-ci ayant été exclus des essais cliniques et l'utilisation du produit n'est pas recommandée dans cette tranche de population (4).

Quant à pour Apixaban, chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min), modérée (30 à 50 ml/min) ou sévère (15-29 ml/min), les ASC ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale (5).

Quant à l'utilisation de la warfarine, le médicament est déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20ml/min) chez les insuffisants rénaux.

#### ***4.3.5 Néoplasies et risque hémorragique***

Lors de notre étude, nous avons observé des événements hémorragiques sous AOD principalement qui ont mené à la découverte, récurrence ou suspicion d'une néoplasie sous jacente. Nous avons répertorié quatre cas dont trois d'entre eux étaient d'origine digestive et un cas de néoplasie prostatique. Parmi ces quatre cas, trois d'entre eux présentaient une anémie nécessitant une transfusion et deux ont été récusés pour une exploration digestive.

Nous ne pouvons donc pas confirmer l'étiologie des deux saignements digestifs.

Dans le groupe sous AVK, nous avons observé seulement deux cas : un épisode de rectorragie dans un contexte d'angiome colon droit déjà connu et une hématurie dans le cadre de la découverte d'une tumeur vésicale.

Evidemment, dans les essais thérapeutiques les patients ayant un contexte néoplasique récent étaient exclus de l'étude pour les AOD et sont même contre-indiqués dans ce contexte.

Sur les sept scores de prédiction clinique (45) pour les grands événements hémorragiques au cours de l'anticoagulation orale (ATRIA, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, RIETE (46), SHIREMAN et AL (47), KUIJER et AL (48), OBRI (49), seulement trois d'entre eux tiennent compte de la notion de cancer (HEMORR2HAGES, RIETE et KUIJER) dans leur calcul de risque. En pratique

clinique, on utilise le plus souvent les scores de HAS-BLED et HEMORR2HAGES, les autres scores ne sont pas utilisés car non accessible.

Mais tous ces scores n'ont pas de valeur prédictive positive suffisamment forte. Il serait intéressant d'adapter un nouveau score spécifique chez les patients cancéreux.

#### ***4.3.6 Environnement et risque hémorragique***

Les facteurs socio-environnementaux sont primordiaux chez les sujets âgés, nous les avons classé selon leurs conditions de vie. Les patients classés 'domicile' étaient tout ceux qui étaient à domicile ou placés dans des familles d'accueil. Les autres provenaient d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD).

Nous avons également voulu voir si la présence d'un IDE influençait un accident hémorragique. Mais nous n'avons pas pu observer que ces facteurs avaient entraîné plus d'événements hémorragiques dans les deux groupes.

Nous devons tout de même soulever l'importance de l'observance en termes de prises médicamenteuses, de surveillance biologique et de détection des complications hémorragiques. L'éducation thérapeutique des patients ainsi que leur entourage est ainsi essentielle.

Lors du congrès ESC 2015, une récente étude AEGEAN : Assessment of an Education and Guidance programme for Eliquis Adherence in Non-valvular fibrillation a été présentée. Cette étude a comparé l'impact d'un programme pro-actif d'éducation thérapeutique (n=579) versus une prise en charge standard (n=583) sur l'observance chez des patients sous Apixaban pour une FA. Le programme pro-actif n'apporte aucun bénéfice en termes d'observance de l'Apixaban. L'adhésion a été identique dans les deux groupes et particulièrement élevée, puisqu'elle était de 88% (p=0,89) à 6 mois (50). L'étude est probablement prématurée pour espérer observer une différence. Elle se poursuit 6 mois de plus pour avoir des résultats à plus long terme.

#### ***4.3.7 Troubles cognitifs et risque hémorragique***

Jusqu'à présent, il n'a jamais été démontré que la démence majorait le risque hémorragique même s'il est primordial de repérer un possible déficit cognitif pour ne

pas laisser au patient la responsabilité d'un traitement anticoagulant qu'il ne peut gérer correctement.

Dans les dossiers analysés lors de notre étude, l'évaluation du Mini Mental State Examination (MMSE) n'était pas faite systématiquement lors de l'hospitalisation. Il se peut que le nombre de patients ayant des troubles cognitifs ait été sous-estimé. Vu ce manque d'information, nous n'avons pas mis en évidence plus d'événements hémorragiques chez les patients ayant de troubles cognitifs connus que ce soit dans le groupe des AVK comme des AOD.

On sait bien que les troubles cognitifs augmentent avec l'âge et une des problématiques associées est la mauvaise observance et aussi le risque de chute majorée qui souvent va vers une difficulté de l'équilibration de l'INR. Van Deelen et al. ont rapporté que chez des sujets âgés en FA, un MMSE inférieur à 23 est un facteur indépendant associé à un risque de déséquilibre de l'INR (51). C'est pour cela que l'aide d'une tierce personne est essentielle chez la personne âgée ayant des troubles cognitifs.

#### ***4.3.8 Chute et risque hémorragique***

La chute est un problème de santé publique majeur chez les personnes âgées, surtout après 75 ans.

Dans notre échantillon, nous avons classé les patients à risque de chute en se basant sur les données dans les dossiers. Nous avons recherché une chute comme motif d'hospitalisation ou lors une hospitalisation ou une notion de chute dans l'année 2013. Nous n'avons pas mis en évidence que les patients ayant déjà fait une chute présenteraient plus d'accidents hémorragiques sous anticoagulants dans notre échantillon.

Souvent, une chute est un facteur de sous-prescription d'un traitement anticoagulant dans cette population alors que le rôle dans la majoration du risque hémorragique est discutable.

Il est vrai que la crainte est surtout celle d'un hématome intracrânien. Néanmoins, leur bénéfice préventif d'un AVC embolique reste globalement plus élevé que leur risque d'hématome intracérébral (52).

Il a été calculé qu'il faut qu'un patient sous AVK chute 295 fois par an pour que le risque d'hématome intracérébral devienne supérieur au bénéfice préventif d'AVC embolique (53).

Malgré tout, devant cette « peur » de l'hémorragie sous anticoagulants, l'acide acétylsalicylique est souvent mis à la place comme alternative par le médecin. Mais le risque thrombo-embolique et la protection de l'AVC sont moindres. Les données montrent que la warfarine diminue nettement le risque d'AVC dans la FA non valvulaire de 62% par rapport au placebo. Tandis que l'acide acétylsalicylique diminue de 22% par rapport à un placebo (54).

Dans l'étude BAFTA réalisée chez les sujets de plus de 75 ans ayant une FA, il est montré que la warfarine est plus efficace que l'aspirine dans la prévention de l'AVC thrombo-embolique avec un risque hémorragie semblable dans les deux groupes (55). Par conséquent, une chute ne doit pas conduire systématiquement à l'arrêt ou à la non prescription d'un AVK mais doit conduire à une évaluation étiologique précise car une prise en charge multifactorielle des chutes limite le risque de récurrence. Il en est de même pour l'utilisation des AOD.

#### ***4.3.9 Polymédication et risque hémorragique***

La polymédication est un facteur de risque hémorragique reconnu. Pour les AVK, les interactions médicamenteuses sont nombreuses et existent à plusieurs niveaux : absorption digestive, fixation protéique, catabolisme (inducteur enzymatique, interaction avec les cytochromes (CY) P450-CY P2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4), synthèse des facteurs de la coagulation dégradation de la vitamine A.

Le premier type de co-prescription est l'association de l'AVK à un autre médicament à risque hémorragique tels que les AAP et les AINS (56).

Concernant les AOD, leur effet pharmacologique prévisible leur permet une administration à dose fixe sans contrôle de la coagulation. Ils présentent, en théorie, moins d'interactions médicamenteuses. Celles-ci concernent la glycoprotéine P (transporteurs de flux : P-gp) et/ou le CYP450 (3A4 notamment).

Les patients de notre échantillon avaient en moyenne huit médicaments prescrits. Lors de notre recueil, nous avons pu retracer ceux qui avaient un traitement antiagrégant ou hypolipémiant concomitant avec un anticoagulant AVK ou AOD. Nous n'avons pas pu récupérer chez les patients ayant fait un accident hémorragique les informations telles que la prise d'un traitement par AINS car aucune mention n'était faite dans les dossiers surtout dans le cadre de l'automédication.

Chez les sujets âgés, les interactions les plus fréquentes concernent les antibiotiques, les antifongiques azolés, l'amiodarone, les hypolipémiants (statines et fibrates) (56).

Nous avons choisi de répertorier ceux qui étaient sous un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique ou clopidogrel) et ceux qui avaient un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate).

L'exposition de ces médicaments chez les sujets âgés de notre population n'a pas provoqué plus d'hémorragies que chez d'autres patients non exposés sous anticoagulants oraux (AVK ou AOD).

Nos résultats sont en contradiction avec les grandes études déjà menées sur le sujet.

Il serait intéressant de savoir qui a introduit le traitement anticoagulant, si le patient était naïf d'un traitement anticoagulant ou si le patient venait de changer d'un traitement anticoagulant classique pour un AOD.

Nous n'avons pas essayé de répondre à ces questions dans l'étude, les données étant manquantes.

Encore une fois, nous pouvons être seulement observationnel vu que notre étude n'est pas adaptée pour mettre en évidence ce risque hémorragique.

En général, les gériatres sont plutôt frileux quant à la prescription des AOD par rapport aux cardiologues et/ou neurologues, avec une plus grande tendance à associer AAP et anticoagulant. Il faut malgré tout qu'on reste prudent face à la iatrogénie médicamenteuse, réévaluer régulièrement l'intérêt, les risques et la tolérance des médicaments.



#### ***4.3.10 Albuminémie et risque hémorragique***

On se réfère souvent au poids du patient mais c'est le taux sérique d'albumine qui reflète l'état nutritionnel sur les 2 mois précédents de façon objective et fiable. La moyenne retrouvée chez nos patients montrent que tous nos patients étaient dénutris avec une albuminémie <35g/l. Ce chiffre a pu être sous ou sur estimée selon les pathologies pour lesquelles les patients étaient hospitalisés.

Néanmoins, la dénutrition est bien connue en gériatrie et nous savons que la dénutrition augmente la fraction libre des médicaments qui se fixent habituellement à ces protéines, entraînant un risque de surdosage. Par exemple, la forte liaison du Rivaroxaban à l'albumine expose à un risque hémorragique majoré en cas d'hypoalbuminémie sévère.

Une étude de 2009 met en avant qu'une hypoalbuminémie (<35g/L) est un facteur de risque hémorragique significatif et indépendant chez des patients sous traitement anticoagulant pour une FA. Il est relevé que ce sont des hémorragies mineures (57).

Mais notre étude n'a pas montré de lien statistiquement significatif entre les patients ayant réalisé un accident hémorragique ou non et le taux albumine. Nous pouvons logiquement discuter l'interprétation de cette albuminémie en tant que marqueur de l'état nutritionnel en contexte de pathologie aiguë. Il paraît donc nécessaire, en cas de doute de contrôler le taux à distance de l'épisode aigu afin de mieux évaluer l'état nutritionnel des patients et de pouvoir ainsi adapter la prise en charge thérapeutique.

#### ***4.4 Le suivi biologique de la coagulation***

Nous avons choisi de regarder les paramètres suivants : le bilan de coagulation par le Taux de Prothrombine (TP) et Temps de Céphaline avec Activateur (TCA).

Lors de notre étude, nous avons remarqué que certains patients sous AOD avaient eu un test d'hémostase même si ces tests ne sont pas standardisés et que leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

La TCA était statistiquement augmenté chez les patients ayant eu ou non un accident hémorragique sous AOD ( $p=0,01$ ). Mais il va falloir être vigilant sur l'interprétation

de ce résultat car selon les activités des anticoagulants le dosage TCA n'est pas le plus adapté pour les AOD.

Pour une interprétation adéquate des résultats de laboratoire dans le cadre du suivi des AOD, il faut connaître certaines informations telles que l'âge, le poids, la molécule, la posologie, le nombre administration par jour, l'heure de la dernière administration, l'indication thérapeutique, la fonction rénale et la fonction hépatique.

Pour les AVK, le bilan de coagulation est évalué par l'INR.

Il est important de préciser que les AOD vont allonger les temps de coagulation et également fausser le dosage de nombreux examens d'hémostase.

Les récentes recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous Dabigatran (58) mais ce test ne peut être utilisé que pour mesurer directement la concentration plasmatique. Quant au TP, ce n'est pas un test fiable pour les patients traités par Dabigatran.

Les tests qui ont le plus de probabilité d'être utilisés sont le test à l'écarine, le temps de thrombine diluée et le test chromogénique anti-IIa pour le Dabigatran. Des trousse commercialisées permettent de mesurer l'activité anti-IIa par exemple ECA-T®, Hemoclot®, Biophen® (59).

Pour le Rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation mais ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de Rivaroxaban.

Quant à l'Apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentration thérapeutique et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement mais absolument pas sur la concentration plasmatique.

Evidemment, il existe des tests spécifiques de la cible anti-Xa, des trousse basées sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique sont commercialisées (STA®, Biophen®, HemosIL®, Technochrom®) (59).

Il faut préciser que le but n'est pas de faire un suivi systématique mais de disposer de ces tests permettant d'évaluer l'anticoagulation dans certains cas : accident thrombotique ou hémorragique, nécessité d'un geste urgent à risque hémorragique, notamment chirurgical, et probablement, certaines populations à risque théorique de sous ou de surdosage.

#### ***4.5 Limites de notre étude***

Le but principal de notre travail était de faire un état des lieux des accidents hémorragiques dans cette population.

La démarche rétrospective nous semblait plus adaptée et plus pertinente. Cependant, la faiblesse du caractère rétrospectif est que certaines données qui n'avaient pas été collectées ne pouvaient être récupérées.

Comme toute étude observationnelle rétrospective, nous avons rencontré plusieurs biais.

Nous pourrions parler de biais de sélection sur la constitution de notre échantillon. Il y a également un biais de classement dans le mode de recueil des différentes données tout au long de l'étude avec des données manquantes dans plusieurs dossiers.

De plus la puissance de notre étude est limitée par un faible nombre de patients inclus, limitant toute comparaison des événements hémorragiques sous AVK et AOD.

## **5. SYNTHÈSE**

Dans notre étude, nous avons répertorié de façon rétrospective les accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux AVK et AOD dans une population fragile dans le service de gériatrie de Marmande afin de sensibiliser les praticiens sur leurs prescriptions.

Les résultats de notre étude pourront servir à l'établissement d'études de suivi longitudinal prospectif de cohorte dans cette population.

Il aurait été également intéressant de réaliser un suivi sur le long terme des patients depuis le traitement initial sous un anticoagulant oral et de signaler les accidents hémorragiques sous AVK ou AOD. Et ainsi étudier la population qui aurait fait un événement hémorragique.

Aussi, par cette première étude, nous prenons conscience de la nécessité d'une cohorte plus importante pour gagner en puissance et par la suite d'analyser aussi de plus près des paramètres tels que: qui prescrit, comment, pourquoi, avec quelle surveillance et peut être de prendre en compte des facteurs plus environnementaux tels que l'isolement, qui distribue les médicaments, les chutes, le suivi de ces patients etc, dont les résultats permettraient peut-être d'affiner la prescription des anticoagulants en fonction aussi de ces paramètres qui sont fondamentaux dans cette population pour éviter les risques iatrogènes.

En règle général, le médecin généraliste est le principal prescripteur chez les sujets âgés. La iatrogénie médicamenteuse a un coût humain et économique. Très souvent, les situations en gériatrie aiguë sont particulièrement complexes, notamment en ce qui concerne le traitement par anticoagulant, faisant peser le bénéfice/risque au cas par cas et demandant souvent des avis collégiaux et multidisciplinaires.

La réalisation d'études menées spécifiquement dans les populations de patients âgés « fragiles » (âge > 80 ans, insuffisance rénale, troubles cognitifs, chutes) apparaît nécessaire pour évaluer leur tolérance en situation de « vie réelle ». D'où l'importance

du registre Saphir qui a débuté en 2014. Ce registre observationnel a comme objectif la surveillance et les déterminants du risque hémorragique sous Rivaroxaban après 80 ans chez des sujets suivis dans des structures de gériatrie (60).

Nous savons que l'évaluation du risque hémorragique est très importante chez les sujets de plus de 80 ans. Les deux scores les plus utilisés HAS-BLED et HEMORR2HAGES ne sont malheureusement pas spécifiquement adaptés à cette population, ni validés avec les nouveaux anticoagulants. Une équipe française réalise actuellement une étude SAFiR : Scores de risque hémorragique chez les sujets Agés de plus de 80 ans avec Fibrillation Atriale et traités avec un nouvel anticoagulant oral : le Rivaroxaban, pour des résultats fin 2016.

Les données disponibles sur le plan pharmacologique et celles des essais thérapeutiques semblent montrer que le Dabigatran offre un profil bénéfice/risque moins favorable que les autres AOD disponibles (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, les données concernant le Betrixaban étant à ce jour encore trop parcellaires) (61).

D'autant plus que depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2015, le taux de remboursement du Dabigatran n'est plus qu'à 30% au lieu de 65%. D'après l'avis rendu par la Commission de Transparence en décembre dernier, le Dabigatran est crédité d'un service médical rendu (SMR) modéré aussi bien en prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche et du genou, qu'en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire.

Mais l'espoir tant attendu d'un antidote verra peut être le jour avec les résultats prometteurs de l'idarucizumab, antidote du Dabigatran (11). L'EMA a donné un avis favorable pour l'antidote idarucizimab, Praxbind® en septembre 2015. En attendant, en France, l'ANSM a rendu un avis favorable à la demande d'ATU de cohorte du laboratoire pour cette même spécialité (10).

Dans la pratique, chez le sujet âgé fragile, il n'y a pas de consensus quant à l'utilisation des anticoagulants dans la FA et la prise en charge curative de la MTEV. Selon un article Vogel et al (61) suggère pour la pratique, trois chiffres doivent être retenus :

- 80= 80 ans, âge au-delà duquel il n'y a pas de données des études princeps

- 60= 60 kg, poids en dessous duquel les AOD doivent être utilisés avec prudence
- 40= 40 ml/min de clairance de la créatinine (formule de Cockcroft) en dessous duquel les AOD doivent être utilisés avec prudence.

Il est bien évident que nos résultats sont en contradiction par rapport à la littérature. Notre population est représentative d'une population âgée, notre étude montre une tendance avec plus d'accidents hémorragiques sous AOD par rapport aux AVK dans cette population.

Une étude à grande échelle spécifique à cette population fragile pourrait être mise en place afin de vérifier si c'était juste une tendance ou si le risque existe réellement.

D'autant plus que le marché des AOD progresse avec l'autorisation en juin 2015 de l'Edoxaban en Europe dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA non valvulaire et également dans le traitement et prévention des récurrences de TVP et de l'EP.

## **6. CONCLUSION**

La population gériatrique est une population fragile présentant souvent des polyopathologies, une polymédication importante, des syndromes gériatriques tels que la dénutrition, sarcopénie, faible poids, troubles cognitifs, trouble de la marche avec risques de chute et assez fréquemment une dégradation de la fonction rénale.

Souvent critère d'exclusion dans les essais thérapeutiques, nous avons voulu lors de notre étude, cibler cette population et faire un état des lieux des accidents hémorragiques sous AVK et AOD au CHIC de Marmande pour les sujets de plus de 75 ans en 2013.

Notre objectif principal était de déterminer la fréquence de survenue et de décrire les différents types d'événements hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans sous AVK et AOD au CHIC Marmande.

L'objectif secondaire était d'étudier la population touchée avec les différentes comorbidités et de rechercher les facteurs de risques favorisant des accidents hémorragiques quel que soit le type d'anticoagulant oral dans cette population fragile et poly pathologique.

Les résultats de notre étude montre un nombre de cas similaires d'accidents hémorragiques dans les deux groupes AVK et AOD. Les événements hémorragiques principaux sont des épisodes gastro-intestinaux, épisodes intracrâniens, hématuries et épistaxis. Les caractéristiques cliniques et biologiques de notre population étaient similaires sous AVK et AOD ayant ou pas saigné.

Nous n'avons pas atteint notre objectif secondaire car notre étude n'était pas adaptée et les résultats n'ont pas pu être extrapolés. Nous pouvons seulement être observationnel à notre niveau.

Par ailleurs, les résultats ne nous permettent pas de "préférer" un anticoagulant par rapport à un autre, mais ceci est un résultat en soit car nous partions avec un net à priori pour les AOD dont les chiffres ne montrent pas un risque très majoré ici.

Les données dont nous disposons à ce jour montrent que malgré le risque hémorragique engendré par cette classe thérapeutique, le rapport bénéfice/risque est nettement supérieur. De plus les dernières études de NACORA-BR et NACORA-SWITCH sont rassurantes quant à l'utilisation des AOD versus AVK en conditions de « vie réelle ».

Néanmoins, chaque patient est unique car c'est un ensemble de facteurs associés qui pourrait induire un événement hémorragique, d'où l'intérêt d'étudier la population touchée.

Nous devons être en effet très vigilant malgré ces résultats rassurants car la population gériatrique ne cesse de croître et aucun essai sur les AOD n'a à ce jour été réalisé chez des sujets âgés fragiles. Tout comme aucun consensus quant au choix des anticoagulants à prescrire n'a été établi dans cette population en cas de FA ou MTEV.



## **7. BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques. ANSM.[en ligne].
2. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014. ANSM. [en ligne]. [page consultée le 17 nov 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport\\_NACOs-avril+2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf)
3. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Dabigatran etexilate, Pradaxa. [en ligne]. [page consultée le 29 nov 2014]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
4. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Rivaroxaban, Xarelto. [en ligne]. [page consultée le 29 nov 2014]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
5. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Apixaban, Eliquis. [en ligne]. [page consultée le 29 nov 2014]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
6. Daiichi Sankyo Receives Approval for Additional Indications of LIXIANA® (edoxaban) in Japan - Media & Investors - Daiichi Sankyo [en ligne]. [page consultée le 17 nov 2014]. Disponible sur: [http://www.daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/006189.html](http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006189.html)
7. Avis favorable des experts de la FDA à l'edoxaban dans la FA [en ligne]. [page consultée le 17 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601061>
8. L'Europe autorise l'edoxaban, 4ème AOD dans la FA et les TVP/EP [en ligne]. Medscape. [page consultée le 29 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/voirarticle/3601588>
9. Betrixaban: FXa Inhibitor - Portola Pharmaceuticals, Inc. [en ligne]. [page consultée le 17 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.portola.com/clinical-development/betrixaban-fxa-inhibitor/>
10. Lecrubier A. L'antidote du dabigatran, Praxbind, reçoit un avis favorable de l'EMA [en ligne]. Medscape. [page consultée le 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601797>
11. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015 août;373(6):511–20.

- 
12. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévarf F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Feb;104(2):115–24.
  13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
  14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
  15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
  16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 19;369(22):2093–104.
  17. Witt DM. Review: rivaroxaban causes less fatal bleeding, but does not reduce mortality, compared with VKAs. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17;159(6):JC13.
  18. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1;110(3):453–60.
  19. Kwong JSW, Lam Y-Y, Yan BP, Yu C-M. Bleeding of New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Feb 1;27(1):23–35.
  20. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AGG, Lip GYH, Ageno W. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Circulation.* 2012 Nov 13;126(20):2381–91.
  21. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Jul;145(1):105–12.e15.
  22. Point d'information: Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir. Avril 2012. AFSSAPS. [en ligne]. [Page consultée le 3 déc 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/41141/535629/version/1/file/Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf>
  23. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par

- 
- antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS. Avril 2008. [en ligne]. [page consultée le 14 jan 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_recommandations\\_v2.pdf#page=8&zoom=auto,-35,949](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf#page=8&zoom=auto,-35,949)
24. Nouveaux anti-coagulants oraux: une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. CNAM. 27 novembre 2013. [en ligne]. [page consultée le 12 août 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
  25. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, Lindhoff-Last E, Foerch C. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2013;36(2):115–9.
  26. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, Hohnloser SH, Gretler DD, Sinha U, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *European Heart Journal.* 2013 May;34(20):1498–505.
  27. Hanon O. Les nouveaux anticoagulants oraux et la fibrillation atriale du sujet âgé. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013 Dec 1;11(1):34–40.
  28. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol.* 2013 Feb;36(2):61–67.
  29. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Antman EM. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – Authors' reply. *The Lancet.* 2014 Jul;384(9937):25–6.
  30. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014 mai;62(5):857–64.
  31. Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *American Journal of Cardiology.* 2014 Mar 15; 113(6):1066–74.
  32. CNAM. Étude “en vie réelle” du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude NACORA-BR. 23 juin 2014 [en ligne]. [page consultée le 4 sept 2015]. Disponible sur: [ansm.sante.fr/content/download/.../NACORA\\_CNAMTSjuillet2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/.../NACORA_CNAMTSjuillet2014.pdf)

- 
33. Etude NACORA SWITCH. Juin 2014. ANSM. [en ligne]. [page consultée le 30 nov 2014]. Disponible sur:  
<http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSMjuillet2014.pdf>
  34. Lafuente-Lafuente C, Pautas É, Belmin J. Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2013 février;42(2):187–96.
  35. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « *Evidence-Based Medicine* ». *Médecine Thérapeutique*. 2014 Jan 1;20(1):3–14.
  36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
  37. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713–9.
  38. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 juillet;58(4):395–401.
  39. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-Analysis of Gender Differences in Residual Stroke Risk and Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):485–90.
  40. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2689–96.
  41. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713–9.
  42. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1390–6.
  43. ESC Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33,2719-2747 [en ligne]. [page consultée le 21 août 2015]. Disponible sur:

---

[http://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/Councils/ccp/e-journal/Guidelines\\_Focused\\_Update\\_Atrial\\_Fib\\_FT.pdf](http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/Councils/ccp/e-journal/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf)

44. S.-V.Giannelli, Graf C-E, Zekry D, Herrmann F-R. Estimation de la fonction rénale chez la personne âgée : comparaison des méthodes et implications cliniques. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2013 juin;13(75):166–71.
45. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to Predict Major Bleeding Risk During Oral Anticoagulation Therapy: A Prospective Validation Study. *Am J Med*. 2012 Nov;125(11):1095–102.
46. 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*. 2008 Jul;100(1):26–31.
47. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1390–6.
48. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159(5):457–60.
49. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American Journal of Medicine*. 1998 Aug ; 105(2):91–9.
50. Observance des AOD aidée par éducation thérapeutique : AEGEAN est neutre à 6 mois [en ligne]. *Medscape*. [consulté le 2015 Sep 4]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/voirarticle/3601737>
51. Bob A J van Deelen PMLA van den B. Cognitive Impairment as Determinant for Sub-Optimal Control of Oral Anticoagulation Treatment in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Amp Aging*. 2005;22(4):353–60.
52. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005 Jun;118(6):612–7.
53. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677–85.
54. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial FibrillationA Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):492–501.
55. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

- 
- Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 août;370(9586):493–503.
56. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095–106.
  57. Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther*. 2009 Jul;31(7):1534–9.
  58. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2013 Avril 11; 11(4):756-760.
  59. Mullier F., Douxfils J. et al. Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux: qui, quand, comment? [en ligne]. [consulté le 2015 Sep 1]. Disponible sur: <http://www.laboratoires-maymat.fr/contenu/fck/suivi%20biologique%20des%20nouveaux%20anticoagulants%201.pdf>
  60. Hanon O. Les nouveaux anticoagulants oraux et la fibrillation atriale du sujet âgé. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Dec 1;11(1):34–40.
  61. Vogel T, Andrès E, Geny B, Kaltenbach G, Lang P-O. Les anticoagulants oraux directs en 2015 chez le patient âgé : focus chez le sujet fragile. *Les Cahiers de l'année Gériatologique*. 2015 Sept; 7(3):122-137.

---

## **8. ANNEXES**

### ***ANNEXE 1 : SCORE HAS-BLED***

<b>Caractéristique</b>	<b>Points</b>
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Age > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Définitions :

Hypertension artérielle : tension artérielle systolique > 160 mmHg

Anomalie de la fonction rénale : dialyse, transplantation rénale ou créatinémie  $\geq$  200  $\mu$ mol/L.

Anomalie de la fonction hépatique : pathologie chronique hépatique telle que la cirrhose ou critère biologique (bilirubine >2x la limite supérieure de la normale associée à ASAT/ALAT >3x la limite supérieurs de la normale.

AVC : antécédents d'AVC

Hémorragie : antécédents de saignement et/ou prédisposition à saigner, anémie...

INR labiles : Temps passé dans le cible <60%

Drogues ou alcool : utilisation d'AAP, AINS ou consommation excessive d'alcool.

Taux de saignements de l'étude HAS-BLED :

Score = 0 : 1.13 %/an

Score = 1 : 1.02 %/an

Score = 2 : 1.88 %/an

---

Score = 3 : 3.74 %/an

Score = 4 : 8.7 %/an

Score = 5 : 12.5 %/an

Les patients sont considérés à haut risque pour un score  $\geq 3$ .

***ANNEXE 2 : SCORE HEMORRHAGES***

Maladie rénale ou hépatique	1 point
Ethylisme	1 point
Cancer	1 point
Age > 75 ans	1 point
Thrombopénie ou fonction plaquettaire réduite	1 point
Antécédent de saignement	2 points
Hypertension non contrôlée	1 point
Anémie	1 point
Facteur génétique (Cyp2C9 variant)	1 point
Risque de chute	1 point
AVC	1 point

Les patients sont considérés à haut risque pour un score  $\geq 4$

Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :

Score 0 : 1.9 %/an

Score 1 : 2.5 %/an

Score 2 : 5.3%/an

Score 3 : 8.4%/an

Score 4 : 10.4%/an

Score  $\geq 5$  : 12.3%/an



---

***ANNEXE 3 : SCORE ATRIA***

Anémie	3 points
Age $\geq$ 75 ans	2 points
Insuffisance rénale sévère	3 points
Antécédent hémorragique	1 point
Hypertension artérielle	1 point

Définitions :

Anémie : hémoglobine < 130 g/L chez l'homme, < 120g/L chez la femme

Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 30mL/min ou dialyse

Hypertension artérielle : diagnostique connu

3 catégories de risque hémorragique :

- Score 0-3 : bas risque, < 1% d'hémorragies par an
- Score 4 : risque modéré, taux de saignements 2.6% par an
- Score 5-10 : haut risque, taux > 5 % par an

---

## **9. SERMENT MEDICAL**

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 leurs 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 sont 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.

---

**Titre de la thèse :** événements hémorragiques sous anticoagulants au Centre Hospitalier de Marmande chez les patients de plus de 75 ans

**Résumé :**

Les accidents hémorragiques sous anticoagulants sont la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et représentent un enjeu de santé publique majeur. Depuis l'autorisation de mise sur le marché des Anticoagulants Oraux Directs (AOD), nous avons l'impression qu'il y avait beaucoup plus d'accidents hémorragiques sous AOD par rapport aux Anti-Vitamine K (AVK) en particulier chez les personnes âgées.

Nous avons donc réalisé un état des lieux de ces événements hémorragiques sous AVK et AOD au Centre Hospitalier Intercommunal de Marmande.

Notre objectif principal était de déterminer la fréquence de survenue et de décrire les différents types d'événements hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans sous AVK et AOD en 2013. L'objectif secondaire était d'étudier cette population touchée avec les différentes comorbidités et de rechercher les facteurs de risques favorisant des accidents hémorragiques quel que soit le type d'anticoagulant oral dans cette population fragile.

Notre étude a inclus 226 patients dont 73% (165/226) étaient sous AVK et 27% (61/226) sous AOD. Nous avons constaté 10,8% (18/165) et 29,5% (18/61) d'accidents hémorragiques dans les groupes sous AVK et AOD respectivement.

Parmi les accidents hémorragiques, 7,2% (12/165) étaient considérés comme graves selon les critères de l'HAS de 2008 sous AVK et 21,3% (13/61) sous AOD.

Les épisodes d'hémorragies graves constatés comprenaient des cas qui nécessitaient une transfusion de culots globulaires, des hémorragies intracrâniennes, des hématomes musculaires profonds et des épisodes d'hémorragie digestive aiguë.

Les épisodes hémorragiques non graves étaient des hématuries et des épistaxis : 3,6% (6/165) patients sous AVK et 8,2% (5/61) sous AOD.

Nous avons observé que notre population avait des caractéristiques cliniques et biologiques similaires sous AVK et AOD.

Notre objectif secondaire n'a pas été atteint car notre échantillon était de petite taille et la puissance de l'étude trop faible pour extrapoler les résultats.

A ce jour, les données dont nous disposons montrent que le rapport bénéfice/risque est nettement supérieur. La vigilance doit être malgré tout renforcée car notre population fragile est souvent exclue dans les études et aucun consensus quant au choix des anticoagulants à prescrire n'a été établi jusqu'à présent.

**Discipline :** Gériatrie, Médecine Générale

**Mots Clés :** Hémorragie, Anticoagulants, Sujets âgés

**Université de Bordeaux II- Victor Segalen**

UFR des Sciences Médicales

146 Rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX CEDEX