



HAL
open science

Survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes âgées sous nouveaux anticoagulants oraux directs et anti-vitamine K lors d'une hospitalisation et leur suivi en médecine ambulatoire

Anne-Claire Cadhilac

► To cite this version:

Anne-Claire Cadhilac. Survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes âgées sous nouveaux anticoagulants oraux directs et anti-vitamine K lors d'une hospitalisation et leur suivi en médecine ambulatoire. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01646097

HAL Id: dumas-01646097

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01646097>

Submitted on 23 Nov 2017

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 208

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes âgées
sous nouveaux anticoagulants oraux directs et anti-vitamine K,
lors d'une hospitalisation et leur suivi en médecine ambulatoire

Présentée et soutenue publiquement
le 14 septembre 2016

Par

Anne-Claire CADHILAC
Née le 10 janvier 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Florian Labourée

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hanon Président

Mme Le Professeur Anne-Sophie Rigaud

M. Le Professeur Patrick Assayag



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier Hanon,

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus grande estime et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Florian Labourée,

Vous m'avez confié ce travail et m'avez soutenue tout au long de son élaboration. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur Anne-Sophie Rigaud,

Vous m'avez accueillie au sein de votre service hospitalier et vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Patrick Assayag,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Je remercie vivement :

Madame le Docteur Clémence Bouilly, pour sa contribution à la réalisation de ce travail.

Monsieur le Docteur Michel Cadilhac, pour sa précieuse aide dans l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Docteur Gilbert Pochmalicki, pour sa confiance durant la réalisation de ce travail.

Les médecins et équipes soignantes rencontrés durant ces années d'études : Agnès, Alexandra, Anne, Aurélie, Camille, Catherine, Daniel, David, Florian, Jacques, Léo, Mélanie, Murielle, Philippe, Sabrina, Sophia, Zied.

Les médecins et toute l'équipe soignante de l'hôpital de Neuilly-sur-Seine, pour leur amitié, leurs compétences et leur collaboration au quotidien.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien pendant mes études. J'espère exercer la médecine à votre image, pleine de bienveillance et d'humanité.

A Béatrice Mon Senpai Sadou San, pour ton soutien lors de la rédaction de ce travail, nos soirées d'évasion et notre complicité indéfectible depuis toujours.

A Marie-Cécile, pour ton soutien, tes conseils et ta compassion dans l'élaboration de ce travail.

A Benoît, pour ton soutien malgré les kilomètres qui nous séparent et ta passion pour l'Opéra.

A ma famille, pour nos retrouvailles festives et moments d'évasions du Coteau au Japon !

A mes Taties Cécile et Kristel, pour votre confiance et amitié depuis toutes ces années, pour nos road-trip sans l'assurance graviers et la clé de la chambre 43.

A Chloé et Laure, pour votre amitié et tous nos moments de révisions qui nous ont permis d'arriver au bout de nos études.

A mes amis et zouzoux : Vu et Adam, ma Pignouf, Clémence, Diane, Claire, Audrey et Erwan, Tamara et Karim, Virginie et Geoffroy, Marine, Thalie, Quentin, Anne et Thomas, Clara et Julien, Audrey, Nelly, Céline, Matthieu, Anne-Cécile, Laëtitia, Camille, Chloé, Emmanuelle et Geoffrey; Merci de votre amitié, soutien et patience durant l'élaboration de ce travail.

Table des matières

1	Introduction.....	9
1.1	Description	9
1.2	Epidémiologie.....	9
1.3	Comorbidités chez le sujet âgé.....	10
1.3.1	Comorbidités cardiovasculaires	10
1.3.2	Cancers	10
1.3.3	Troubles cognitifs (TD) et Démence (D)	11
1.3.4	Insuffisance rénale chronique.....	11
1.4	Pronostic de la fibrillation atriale.....	12
1.5	Prise en charge de la FA.....	14
1.5.1	Traitement par AVK	14
1.5.2	Score CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	15
1.5.3	Accidents avec les AVK.....	16
1.6	Facteurs de risque des hémorragies dans la FA.....	19
1.6.1	Le risque hémorragique selon l'âge dans la FA	19
1.6.2	Autres facteurs de risque des hémorragies	24
1.6.3	Le risque hémorragique : Scores.....	34
1.6.4	En conclusion.....	37
1.7	Les nouveaux anticoagulants oraux.....	38
1.7.1	Description.....	38
1.7.2	Contre-indications	38
1.8	Traitement par AOD en comparaison avec les AVK	39
1.8.1	Les études.....	39
1.9	Manque de données avec les AOD chez le sujet âgé	43
1.10	Etude des AOD chez le patient âgé.....	45
2	Matériel et méthodes :	46
2.1	Objectif de l'étude	46
2.2	Type d'étude	46
2.3	Durée d'inclusion	46

2.4	Critères d'inclusion	46
2.5	Critères de non inclusion	47
2.6	Déroulement de l'étude	47
2.7	Données recueillies	47
2.7.1	Caractéristiques démographiques et générales.....	47
2.7.2	Caractéristiques cliniques.....	47
2.7.3	Caractéristiques des traitements	49
2.7.4	Caractéristiques biologiques	49
2.8	Critères d'évaluation.....	49
2.9	Méthodologie statistique	50
2.10	Durée de l'étude	51
2.11	Perdus de vue	51
3	Résultats.....	52
3.1.1	Inclusion	52
3.1.2	Déterminants du type d'anticoagulant prescrit (AVK ou AOD)	57
3.1.3	Evolution.....	58
3.1.4	Arrêt de traitements.....	71
4	Discussion.....	73
4.1	Résumé des résultats.....	73
4.1.1	Comorbidités :	73
4.1.2	Mortalité :	73
4.1.3	Hémorragies :.....	74
4.1.4	Hémorragies totales :.....	74
4.1.5	Déterminants des hémorragies :	76
4.1.6	Score de risque hémorragique :	77
4.1.7	Déterminants de prescription :	79
4.1.8	Arrêt des traitements plus fréquent dans le groupe AVK.	79
4.2	Force du travail.....	80
4.3	Limites.....	81
5	Conclusion	82
	ANNEXES	93

Table des annexes

Annexe 1 Questionnaire téléphonique lors des appels des médecins généralistes	94
---	----

1 Introduction

1.1 Description

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme supraventriculaire qui résulte d'une activation électrique anarchique avec de multiples circuits de micro-réentrées au niveau des oreillettes. Sa conséquence est une inefficacité hémodynamique avec un risque de thrombose et d'embolie. On qualifie la FA de paroxystique lorsqu'elle cède spontanément en moins de 7 jours (généralement 48 heures) et dont les récurrences sont entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal (RS). La FA persistante est une FA dont des récurrences sont supérieures à 7 jours, entrecoupées d'épisodes en RS. Enfin la FA est permanente en l'absence de retour en RS. S'il existe une valvulopathie mitrale rhumatismale (rétrécissement mitral modéré ou sévère), une prothèse valvulaire mécanique ou une autre valvulopathie significative exposant à un fort risque embolique, la FA est définie comme valvulaire¹. En l'absence de ces atteintes, on parle de FA non valvulaire (FANV).

1.2 Epidémiologie

La fibrillation atriale est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, touchant 1 à 2 % de la population générale dans les pays développés.²⁻⁵ Les hommes sont plus touchés que les femmes. La prévalence de la FANV augmente avec l'âge comme le montrent plusieurs études⁶ : de 0,12% à 0,16% entre 40 et 49 ans, de 3,7% à 4,2% entre 60 et 69 ans et de 10% à 17% à partir de 80 ans.⁷⁻⁸

Dans l'Union Européenne, sur une population de 500 millions d'habitants⁹, la FA concerne environ 10 millions de patients avec une incidence annuelle de 100 000 à 200 000. Sa prévalence a doublé dans la dernière décennie. En 2030 elle est estimée entre 14 et 17 millions⁴ et devrait doubler dans les cinquante années à venir, suite au vieillissement de la population.⁵

En France, en adaptant à la population métropolitaine les estimations faites par Go³, Feinberg¹⁰ et Heeringa⁷, à partir de données américaines, australiennes et européennes, la FA concernait en 2010 de 600 000 à 1 000 000 de personnes, dont les deux tiers sont âgés de 75 ans et plus¹¹. En 2015, selon les mêmes hypothèses, 700 000 à 1 200 000 personnes présenteraient une FA dont les deux tiers seraient âgées de 75 ans et plus et dont un quart serait âgé de 85 ans et plus.

1.3 Comorbidités chez le sujet âgé

1.3.1 Comorbidités cardiovasculaires

La prévalence des comorbidités cardiovasculaires chez le sujet âgé en FA a été publiée dans deux études.^{12, 13} L'hypertension est retrouvée dans plus de la moitié des cas, la maladie coronarienne chez un patient sur quatre et l'insuffisance cardiaque chez un patient sur quatre à un patient sur trois.

1.3.2 Cancers

La prévalence de cancer chez les patients âgés présentant une fibrillation atriale est très variable selon les études (de 5 % à 25%).^{12,14,15}

1.3.3 Troubles cognitifs (TD) et Démence (D)

Selon une méta-analyse portant sur 85 714 patients provenant de 14 études, avec ou sans antécédents d'AVC, le RR de TC-D serait de 1.40 (1.19-1.64). Plusieurs hypothèses peuvent être faites : HTA, diabète, microembol cérébral, fluctuation de la perfusion cérébrale. En raison de l'hétérogénéité de ces 14 études, ces conclusions mériteraient d'être confirmées.¹⁶

1.3.4 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est fréquente chez les sujets âgés avec FA (12-25% des cas). L'IRC et la FA ont plusieurs facteurs de risque en commun :

- La prédominance masculine
- L'âge élevé
- L'hypertension artérielle
- Le diabète
- L'obésité.

Une méta-analyse récente menée par Zeng, portant sur 538 479 patients FA inclus dans 18 études et dont 41 719 ont présenté un événement thromboembolique, a montré qu'un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 60ml/min augmentait le risque d'évènement thromboembolique (RR=1.62 IC₉₅ 1.40-1.87; p<0.001).¹⁷ L'IRC est un prédicteur indépendant des AVC et embolies systémiques chez les patients avec FA.

1.4 Pronostic de la fibrillation atriale

La FA majore le risque de mortalité. Plusieurs études observationnelles indiquent une augmentation du risque de décès de 20 à 100 % en cas de FA.

Benjamin a étudié sur la cohorte Framingham suivie 40 ans, la surmortalité liée à la FA.¹⁸ L'âge moyen était de 75.1 ans. L'odds ratio (OR) après ajustement sur l'âge était de 2.4 chez l'homme et de 3.5 chez la femme. Après ajustement sur les facteurs de risque, l'OR était de 1.5 chez l'homme (IC₉₅ 1.2-1.8) et 1.9 chez la femme (IC₉₅ 1.5-2.2).

Stewart, dans un suivi sur 20 ans de 15 000 patients âgés de 45 à 64 ans, a montré que la FA était un facteur de risque indépendant de la mortalité toutes causes après ajustement. Le risque relatif est chez l'homme de 1.5 (IC₉₅ 1.2-2.2) et chez la femme de 2.2 (IC₉₅ 1.5-3.2).¹⁹

Wolf, dans une étude prospective sur 3 ans a montré que le risque relatif de mortalité ajusté chez les patients était supérieur d'environ 20% en cas de FA.²⁰

Fauchier a étudié la mortalité liée à la FA à partir des données du PMSI. ²¹ L'analyse multivariée a permis de retrouver de nombreux facteurs de risque : un âge plus élevé, une insuffisance rénale, un cancer, une maladie pulmonaire, neurologique, un abus d'alcool, une anémie, une insuffisance cardiaque, le fait d'être une femme, les maladies vasculaires. Deux facteurs protecteurs ont été individualisés : les maladies de la thyroïde ainsi que l'hypertension.

La surmortalité liée à la FA semble diminuer chez l'homme au-delà de 75 ans s'expliquant par la surmortalité liée à d'autres causes.²⁰

Emdin a sélectionné 30 études dans une méta-analyse et a montré un risque ajusté de mortalité toutes causes plus élevé chez les femmes (OR= 1.12; [IC₉₅ 1.07-1.17]).²²

La FA s'accompagne d'une incidence élevée d'événements cardio-vasculaires : insuffisance cardiaque, événements coronariens, hospitalisations cardiovasculaires.²³

La FA augmente le risque de troubles cognitifs et de démences. Une méta-analyse récente, prenant en compte 95 427 sujets répartis dans 21 études, montre une augmentation significative du risque de déclin cognitif et des démences chez les patients présentant une FA (RR = 1,40 [IC₉₅ 1,19-1,64]).²⁴

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la complication principale de la FA. Celle-ci est en effet responsable selon les études de 1 AVC sur 6 à 1 AVC sur 3 et provoque plus de 20 000 infarctus cérébraux par an en France.^{5,25-28} Le risque d'AVC est multiplié par 5 en cas de FA.^{5,29,30} La FA est un facteur de risque majeur d'AVC chez le sujet âgé : le risque d'AVC attribuable à la FA est de 2 % avant 70 ans, de 10 % entre 70 et 79 ans, de 24 % entre 80 et 89 ans et de 35 % au-delà de 90 ans.^{4,6,31}

Les AVC représentent 85 % des accidents emboliques dans la FA. Lorsqu'ils sont liés à la FA, ils paraissent plus graves avec une augmentation de la mortalité à 30 jours de 27 à 57 %, avec un taux de mortalité et de récurrences à 1 an multiplié par 2 et un handicap plus sévère à 3 mois.³²⁻³⁴

1.5 Prise en charge de la FA

1.5.1 Traitement par AVK

Les traitements anti-thrombotiques sont utilisés afin de prévenir la survenue d'accidents emboliques. Une méta-analyse, à partir de 29 essais menés de 1966 à 2007, a montré que les anti-vitamine K (AVK) permettaient d'obtenir une réduction du risque d'AVC de 64% (IC₉₅ 49%-74%) par rapport au placebo alors que celle-ci n'était que de 22% avec les antiagrégants plaquettaires.³⁵

L'essai Bafta, randomisé, entrepris chez des sujets de 75 ans et plus, en FA, a montré le bénéfice des AVK par rapport à l'aspirine sur le risque embolique cérébral et périphérique (RR=0,48 IC₉₅ 0,28-0,80).³⁶

Les bénéfices des AVK sont d'autant plus importants que l'âge des patients est plus élevé.

Une autre étude randomisée menée par Rash (WASPO) auprès de 75 patients encore plus âgés (80 à 90 ans) retrouve une réduction des événements indésirables (décès, AVC, saignement majeur, troubles gastro-intestinaux, INR > 4,5) sous AVK en comparaison à l'aspirine après 1 an de suivi (6 % vs 33 %, p=0,002).³⁷

Ces bénéfices ont aussi été confirmés dans une étude observationnelle (ATRIA).³

De façon générale, l'INR cible doit se situer entre 2 et 3. Pour un INR inférieur à 2, la prévention est insuffisante et pour un INR > 3, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire alors que le risque hémorragique augmente significativement.⁶

Une méta-analyse menée par Zhang, incluant jusqu'à Mai 2014 des essais contrôlés comparant la Warfarine et l'aspirine a montré que la Warfarine semblait plus efficace que l'aspirine dans la prévention des AVC pour un risque de saignement équivalent. ³⁸

1.5.2 Score CHA₂DS₂-VAS_C

Les facteurs de risque d'AVC sont regroupés dans un score clinique de risque embolique : le CHA₂DS₂-VAS_C permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant. Il prend en compte les antécédents cardio-vasculaires du patient ainsi que le sexe et l'âge. ³⁹

Score CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	
Facteur de risque	points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance cardiaque - Dysfonction ventriculaire gauche	1
Age ≥ 75 ans	2
Age compris entre 65 et 74 ans	1
Diabète	1
Antécédent d'AVC - accident thromboembolique	2
Maladie vasculaire (IDM - AOMI - athérome aortique)	1
Femme	1
TOTAL	9

Les recommandations (ESC) guident la prescription des anticoagulants selon ce score CHA₂DS₂-VASc calculé.⁴⁰

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Classe	Niveau	Attitude
0	I	B	Pas de traitement antithrombotique
1	IIa	A	Anticoagulation à envisager : AOD ou AVK (INR cible, quel que soit l'âge : 2-3)
2 et plus	I	A	Anticoagulation recommandée : AOD ou AVK (INR : 2-3)

Le choix du traitement antithrombotique ne dépend pas du type de FA (paroxystique, persistante ou permanente). En cas de flutter atrial, les recommandations de traitements antithrombotiques sont identiques à celles de la FA. En cas de refus de traitement par AVK ou par nouveaux Anticoagulants Oraux Directs (AOD) par le patient, un traitement par aspirine (75-100 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) doit être proposé (si le risque hémorragique est faible). Un traitement par aspirine seule (75-325 mg/j) peut également être proposé mais s'avère moins efficace.⁴⁰

1.5.3 Accidents avec les AVK

Si les études ont montré qu'une anticoagulation par AVK réduisait le risque d'AVC chez les patients en fibrillation atriale, en revanche l'augmentation parallèle des saignements soulève un problème de tolérance. Le problème du traitement anticoagulant est donc le risque d'hémorragie.

Dans un but de clarification dans les études, les hémorragies ont été classées en hémorragies majeures et mineures par Schulman.⁴¹ Les critères objectifs retenus pour une hémorragie majeure sont les suivants :

- Hémorragie conduisant à un décès ou mettant en jeu le pronostic vital
- Hémorragie laissant des séquelles, nécessitant d'importantes ressources en soins de santé
- Hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique (hémorragie intracrânienne, intra-spinale, intra-oculaire, intra-articulaire, intra-péricardique rétro-péritonéale, intra-musculaire avec compression en vase clos des nerfs et parfois des vaisseaux du compartiment)
- Hémorragie entraînant une baisse de l'hémoglobine d'au moins 20g/L ou nécessitant la transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Schulman, en 2003, a synthétisé les données disponibles sur les complications hémorragiques des AVK.

- L'incidence annuelle des hémorragies majeures varie de 1,2 à 7 cas pour 100 patients-années dans les études de cohortes alors qu'elle est de 0,5 à 4,2 pour 100 patients-années dans les essais cliniques faisant appel à des populations sélectionnées.
- Le risque d'hémorragies est lié à l'importance de l'anticoagulation. Il augmente avec la durée de traitement. Il pourrait être plus élevé dans le premier mois et suivi d'une décroissance régulière pouvant être expliquée par la plus grande variabilité de l'INR en début de traitement.
- D'autres facteurs de risque d'hémorragies recensés sont le mauvais contrôle du degré d'anticoagulation, une artériopathie périphérique, une maladie cérébrovasculaire et parfois un âge élevé.
- Une hémorragie survenant en début de traitement est souvent en rapport avec une lésion anatomique préexistante.⁴²

Les hémorragies mineures sont plus fréquentes avec une incidence de 2 à 24 épisodes pour 100 patients-années. Le problème est que les hémorragies mineures peuvent être cliniquement pertinentes ou non. Du fait de leur plus grande fréquence, elles peuvent influencer l'attitude des médecins et patients vis-à-vis du traitement anticoagulant. C'est pourquoi, dans la littérature, les hémorragies majeures sont majoritairement rapportées.⁴³

Selon une étude menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance en 1998, les AVK représentaient en France la principale cause d'hospitalisations pour iatrogénie (un taux d'incidence annuel de 0,41% à 13% des hospitalisations pour effet indésirable) soit environ 17 000 hospitalisations par an dont plus de la moitié étaient évitables. Une étude similaire menée en 2007 a confirmé que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (taux d'incidence de 0,45% et 12,3 % des hospitalisations pour effet indésirable), mais que la part des effets indésirables évitables avait diminué et représentait un quart des effets indésirables. Les hémorragies majeures liées à la prise d'AVK sont à l'origine de 4 000 à 5 000 décès par an en France.^{44,45,46}

Roskell⁴⁷ a étudié en 2013, indépendamment de l'âge, l'incidence des hémorragies majeures à partir d'études publiées. Il a retenu les essais randomisés de 1960 à 2012 (n=16 ; 61 563 patients-années) et les études observationnelles de 1990 à 2012 (n=31 ; 484 241 patients-années). L'incidence médiane des hémorragies majeures était de 2,1 pour 100 patients-années (de 0,9 à 3,4) dans le cas des essais randomisés et de 2,0 pour

100 patients-années (de 0,2 à 7,6) pour les études observationnelles. L'étude année par année montrait une augmentation du taux de saignement.

Une étude rétrospective a été menée par An sur la base Kaiser Permanent de Californie sur 23 297 patients inclus de 2006 à 2011, chez lesquels le diagnostic de fibrillation atriale était récent et dont le score CHADS₂ était au moins égal à 1. La prise en charge comprenait Warfarine associée ou non à l'aspirine, aspirine seule ou pas de traitement antithrombotique. Le temps de traitement dans la zone thérapeutique était regroupé en deux classes <55% et ≥55% pour la Warfarine. La poursuite ou l'arrêt du traitement antithrombotique était précisé. Au total, 3528 hémorragies majeures ont été relevées sur un suivi de 60 021 personnes-années. Dans le groupe poursuivant la Warfarine, où la durée dans la zone thérapeutique était au moins de 55% du temps de traitement, le taux d'hémorragies majeures était de 4.91 (IC₉₅ 4.53- 5.28) pour 100 patients-années, proche du taux d'hémorragies sous aspirine : 4.95 (IC₉₅ 4.58-5.32) pour 100 patients-années. Lorsque la durée dans la zone thérapeutique était moins de 55% du temps de traitement, le taux d'hémorragies majeures était de 12.33 (IC₉₅ 11.41-13.24). Dans l'analyse multivariée, le risque relatif d'hémorragie majeure par rapport à l'absence de traitement antithrombotique, était respectivement de 0.84 (IC₉₅ 0.76-0.93 ; p<0.001) et de 1.93 (IC₉₅ 1.74-2.14 ; p< 0.0001).

1.6 Facteurs de risque des hémorragies dans la FA

1.6.1 Le risque hémorragique selon l'âge dans la FA

Un âge élevé est un facteur indépendant de risque d'hémorragie majeure.

1.6.1.1 Etudes publiées

Fang a étudié, à partir de la cohorte ATRIA (13 559 d'adultes suivis en Californie, présentant une fibrillation atriale), l'incidence des hémorragies majeures, selon la définition de Schulmann, selon 4 classes d'âge : <60, 60–69, 70–79, ≥80, en fonction de la prise ou non de Warfarine. Les auteurs ont retrouvé 170 hémorragies majeures dans le groupe recevant de la Warfarine pour 15 300 patients-années et 162 hémorragies majeures dans le groupe sans Warfarine sur une durée de 15 530 patients-années.

Le risque relatif par classe d'âge, ajusté sur les facteurs de risque hémorragiques était de 1.2 (IC₉₅ 1.0–1.4) dans le groupe anticoagulé et de 1.5 (IC₉₅ 1.3–1.8) dans le groupe non anticoagulé.

En analyse univariée, le taux d'hémorragie intracrânienne était significativement plus élevé au-delà de 80 ans (RR=1.8, IC₉₅ =1.1-3.1) dans le groupe sous Warfarine et (RR=4.7, IC₉₅ =2.4–9.2) dans le groupe sans Warfarine. En revanche, chez les patients sous Warfarine, si le taux d'hémorragie extra-crâniennes était statistiquement plus élevé dans la classe 70-79 ans par rapport à la classe <60 ans, le risque se stabilisait pour la classe > 80 ans.⁴⁸

Fang dans une étude cas-témoin chez des patients FA sous Warfarine a apparié 170 cas d'hémorragie intracrânienne et 1020 témoins. Les cas étaient plus âgés, âge médian 78 ans vs 75 ans (P < 0.001) et avaient un INR médian plus élevé (2.7 vs. 2.3; P < 0.001). La régression logistique a montré que le risque d'hémorragie intracrânienne à partir de 85 ans était plus élevé par rapport à la classe d'âge 70-74 (OR=2.5 ; IC₉₅ 1.3-4.7).⁴⁹ En revanche la fréquence de l'hypertension était semblable dans les deux groupes.

Pautas a recensé parmi les études de 1995 à 2005, portant sur des malades traités par AVK pour fibrillation atriale isolée ou associée à une thrombose veineuses profonde, celles contenant majoritairement des patients de plus de 75 ans ou celles analysant les sous-groupes de patients âgés de plus de 75 ans. ⁴³ Les auteurs concluaient que les résultats des études prouvaient l'augmentation du risque d'hémorragie avec l'âge, confirmant ceux trouvés dans l'étude ATRIA. Ils notaient aussi que les taux d'hémorragies étaient très variables. Cette variabilité pouvait s'expliquer par les différentes valeurs cibles de l'INR, l'utilisation du TP dans les études les plus anciennes, la définition variable des hémorragies et la durée variable du suivi sachant que pendant les trois premiers mois, l'incidence des hémorragies est plus élevée. Ces différentes raisons expliquent la difficulté à comparer les résultats des études.

L'étude menée par An sur la base Kaiser Permanent décrite ci-dessus a montré une augmentation du risque de saignement avec l'âge en analyse multivariée. ⁵⁰

Torn et al.⁵¹ ont inclus de 1994 à 1998, 4202 patients répartis en quatre classes d'âge, recevant un traitement anticoagulant pour prothèse valvulaire ou fibrillation atriale ou infarctus myocardique. Le taux d'incidence des hémorragies majeures augmentait avec l'âge mesuré en classes toutes indications confondues. Il était de 1,5 (IC₉₅ 1,0-2,2) pour 100 patients-années avant 60 ans, de 2,1 (IC₉₅ 1,5-2,7) pour 100 patients-années entre 60 et 70 ans, de 2,5 (IC₉₅ 1,9-3,1) pour 100 patients-années entre 71 et 80 ans et de 4,2 (IC₉₅ 3,1-5,5) pour 100 patients-années au-delà de 80 ans. Les Hazard ratios (HR) ont été calculés au moyen d'un modèle de Cox. L'ajustement sur le sexe et l'indication de l'anticoagulation donnait des résultats proches des HR bruts. Les auteurs concluaient à

une augmentation du risque d'hémorragies majeures avec l'âge quelle que soit la raison de l'anticoagulation.

Hylek a étudié l'incidence des hémorragies majeures dans une cohorte de 472 patients traités par Warfarine pour fibrillation atriale et suivis pendant un an. Le taux d'incidence était plus élevé chez les patients de 80 ans et plus (13,1 pour 100 patients-années vs 4,7; $p=0,009$). Les trois premiers mois de traitement ainsi qu'un $\text{INR} \geq 4$ étaient aussi associés à un risque plus élevé d'hémorragies majeures.⁵² Ces taux plus élevés que ceux retrouvés précédemment pourraient être expliqués par l'association fréquente d'aspirine, l'inclusion de patients avec un cancer évolutif, des antécédents d'hémorragies et de démence.⁵³

L'étude Bafta menée chez 488 patients âgés de 75 ans et plus a retrouvé un taux d'hémorragies majeures extracrâniennes (hémorragies fatales ou nécessitant une transfusion ou un acte chirurgical) de 1,4% par an chez les patients traités par Warfarine.⁵⁴

Une étude menée par Poli¹² sur 4093 patients âgés de 80 ans et plus, traités pour la première fois par AVK dans le cadre d'une thrombophlébite ou majoritairement d'une fibrillation atriale (74% des patients), avec un suivi de 9603 patients-années a retrouvé un taux d'hémorragies majeures de 1.87 pour 100 patients-années (EPICA). Elle a montré un risque de saignement plus élevé à partir de 85 ans par rapport aux plus jeunes, 2.22 pour 100 patients-années vs 1.71 (RR=1.3 ; IC₉₅ 1.0-1.65 ; $P=0.048$). Le taux d'hémorragies majeures était plus élevé chez les hommes, 2.23 pour 100 patients-

années contre 1.59 chez les femmes (RR=1.4; IC₉₅ 1.12-1.72; Ps=0.002). Pendant les trois premiers mois de traitement, confirmant les résultats de Palareti,⁵⁵ le taux d'hémorragies est plus élevé : 3.87 pour 100 patients-années vs 1.63 au-delà (RR = 2.4 ; IC₉₅ 1.66-3.37 ; P<0.001). L'étude multivariée par un modèle de Cox a montré que les antécédents de saignement, un cancer évolutif et la présence d'au moins deux chutes accidentelles dans l'année étaient associés à un risque plus élevé de saignement.

Ces données ont confirmé les résultats d'une étude antérieure de la même équipe menée de 1998 à 2007 sur 783 patients présentant une fibrillation atriale : taux d'hémorragies majeures 1,4 pour 100 patients-années. Le taux d'hémorragies majeures était plus élevé dans le sous-groupe âgé de 80 ans et plus : 1,9 vs 0,9 pour 100 patients-années. L'analyse multivariée de Cox avait confirmé le rôle de l'âge \geq 80 ans comme facteur de risque (OR : 2.0). De plus, en univarié, les antécédents d'événements ischémiques et le score CHADS₂ étaient associés au risque d'hémorragie. En revanche il n'y avait pas été retrouvé d'association entre l'HTA, antécédents d'hémorragies et la survenue d'une hémorragie majeure.

Ruiz a étudié l'efficacité des AVK chez les patients FA de 80 ans et plus. Chez les 164 patients traités par AVK, majoritairement acenocoumarol et minoritairement Warfarine, le taux d'hémorragies majeures était de 3.03 patients pour 100 patients-années.⁵⁶

Lip et al. ont récemment étudié en France la survenue d'AVC et des hémorragies majeures chez les patients FA. Parmi 8962 patients FA suivis de 2000 à 2010, les auteurs ont identifié 4130 patients âgés de 75 ans et plus. Ils ont retrouvé :

- que les taux d'événements :
 - décès,
 - AVC ou thromboembolies,
 - AVC ou thromboembolies ou décès,
 - Hémorragies majeuresaugmentaient avec l'âge,
- que les critères survie, AVC, thromboembolie étaient en faveur du traitement sous AVK quel que soit l'âge, et que l'excès d'hémorragies majeures était peu important,
- que le rapport bénéfice risque ne variait pas avec l'âge.⁵⁷

L'augmentation du risque hémorragique chez le sujet âgé peut être expliqué par les pathologies neurodégénératives liées à l'âge et susceptibles de donner des HIC telles que l'angiopathie amyloïde cérébrale, la prévalence plus grande des pathologies gastro-intestinales, ou une plus grande fragilité vasculaire ?

1.6.2 Autres facteurs de risque des hémorragies

1.6.2.1 L'intensité de l'anticoagulation et le contrôle des AVK

Shoeb,⁵⁸ dans une synthèse sur les risques d'hémorragies liées aux anticoagulants rapporte que :

L'incidence des hémorragies majeures chez les patients avec INR >3 est multipliée par deux par rapport à celle retrouvée pour une INR compris entre 2 et 3. ⁵⁹

L'incidence des hémorragies majeures et les taux de mortalité sont significativement plus élevés ($p < 0.01$) chez les patients dont le temps de traitement avec un INR dans l'intervalle 2-3 est inférieur à 60% (respectivement 3.85 pour 100 patients-années et 4.20% pour 100 patients-années), par rapport à ceux dont le temps de traitement avec un INR dans l'intervalle 2-3 est supérieur à 75% (respectivement 1.58 pour 100 patients-années et 1.69 pour 100 patients-années). ⁶⁰

Mearns a fait une méta-analyse des publications de 1990 à 2013 sur des patients AF traités par AVK. Celle-ci a montré que les patients passaient 61% (IC₉₅ 59-62) de leur temps dans la fenêtre thérapeutique, 25% (IC₉₅ 23-27) en dessous et 14% (IC₉₅ 13-15) au-dessus. D'autre part, seulement 56% (IC₉₅ 53-59) des INR pratiqués étaient dans la fenêtre thérapeutique, 26% (IC₉₅ 23-29) en dessous et 13% (IC₉₅ 11-17%) au-dessus. Cinquante-sept pour cent (IC₉₅ 50-64) des accidents thromboemboliques et 42% (IC₉₅ 35-51) des accidents hémorragiques survenaient avec un INR compris entre 2 et 3 alors que 56% (IC₉₅ 48-64) des accidents ischémiques et 45% des hémorragies intra-crâniennes (IC₉₅ 29-63) survenaient respectivement pour un INR inférieur à 2.0 et au-delà de 3.0. ⁶¹

1.6.2.2 Cancer

Le risque hémorragique est plus élevé chez les cancéreux traités par anticoagulants qu'en l'absence de cancer.

Poli a publié secondairement les résultats du sous-groupe de patients FA de l'étude EPICA décrite ci-dessus. Ce sous-groupe comportait 3015 patients suivis pendant 7620 patient-années. ⁶² Les cancers actifs étaient prédictifs d'hémorragies majeures en analyse univariée (OR=3.7 ; IC₉₅ 2.2–6.2 ; p<0.001) et le restaient en analyse multivariée (OR=3.8 ; IC₉₅ 2.0–7.3 ; p=0.001).

1.6.2.3 Antécédents d'hémorragies et d'ulcère gastroduodéal

Dans la publication de Poli sur le sous-groupe FA de l'étude EPICA, les antécédents d'hémorragies étaient prédictifs des hémorragies majeures en analyse univariée (OR=7.2 ; IC₉₅ 4.1-12.4 ; p<0.001) et le restaient en analyse multivariée (OR=7.2 ; IC₉₅ 3.7-13.7 ; p=0.001).⁶²

An, dans l'étude déjà citée, a montré en analyse multivariée que des antécédents d'hémorragies étaient liés à un risque plus élevé d'hémorragies majeures (RR=1.95 ; IC₉₅ 1.76-2.16 ; p<0.0001).⁵⁰

Lanas dans une étude cas témoins a calculé les risques relatifs d'hémorragie gastroduodénale selon la présence ou l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Après ajustement sur les autres traitements, il a montré que la prise d'anticoagulant augmentait le risque (OR=2.8 ; IC₉₅ 2.1-3.7).⁶³

1.6.2.4 Co-prescriptions

Certaines co-prescriptions avec les AVK et moins souvent avec les AOD peuvent être source de complications hémorragiques soit en raison du risque hémorragique propre à la molécule prescrite (antiagrégants plaquettaires / AINS), soit par interférence avec la chaîne métabolique des AVK, soit par modification de la fixation de ces derniers aux protéines plasmatiques ou encore par hypoalbuminémie.

Chez les sujets âgés les médications à risque les plus fréquentes sont les antibiotiques, les antifongiques azolés, l'amiodarone, le vérapamil, les hypolipémiants.

Ces facteurs de risque peuvent être associés à une insuffisance rénale déjà cause de surdosage.

1.6.2.5 Chutes

Il existe peu de données dans littérature montrant l'impact des chutes sur la survenue d'hémorragies. Les résultats sont discordants.

Pour quelques auteurs il n'a pas été retrouvé d'aggravation :

Bond a effectué une étude rétrospective sur 4 ans des observations consécutives de patients ayant chuté au cours d'une hospitalisation afin de recenser les hémorragies majeures ainsi que les traitements antithrombotiques (Warfarine, aspirine, clopidogrel et héparine) et leur niveau d'anticoagulation au moment de la chute. Au total, 2635 chutes chez 1861 patients ont été analysées. Environ 10% des chutes étaient responsables d'hémorragie majeure. Les patients sous Warfarine ont présenté moins d'hémorragies majeures que ceux sans traitement antithrombotique (Warfarine, 6%; contrôle, 11%; $p=0.01$). La régression logistique a montré une relation entre les hémorragies majeures et le sexe féminin (OR=1.6 ; IC₉₅ 1.3-2.1), la prise d'aspirine

(OR=1.4 ; IC₉₅ 1.1-1.8) et la prise de clopidogrel (OR=2.2 ; IC₉₅ 1.1-4.8), mais pas avec la prise de Warfarine ni le niveau d'anticoagulation. ⁶⁴

Cependant Sellers discute les résultats en raison de la présence d'un biais de sélection car les patients traités par Warfarine étaient moins à risque de chute et avaient moins de comorbidités réduisant ainsi le risque de complications. ⁶⁵

Donzé a étudié prospectivement la survenue d'hémorragies majeures chez 515 patients mis sous anticoagulants. L'incidence des hémorragies majeures était de 7.5 pour 100 patients-années. Les 308 patients à risque de chutes avaient une incidence d'hémorragie majeure brute de 8.0 pour 100 patients-années contre 6.8 pour le reste de la population (P=0.64). En analyse multivariée, le risque de chute n'était pas pronostique d'hémorragie majeure (HR= 1.09 ; IC₉₅ 0.54-2.21). L'auteur concluait que le risque de chute n'était pas une raison valable pour ne pas prescrire d'anticoagulants. ⁶⁶

Dans d'autres séries un effet aggravant notable du risque hémorragique a été retrouvé : Gage a étudié chez des patients FA ayant été hospitalisés, la survenue d'hospitalisation secondaire pour hémorragie cérébrale en fonction de la présence ou non d'un haut risque de chute noté lors de l'hospitalisation initiale. Le modèle de Cox a montré une augmentation du risque d'hémorragies cérébrales de 1.9 (IC₉₅ 1.3-2.9) chez les patients à haut risque de chute. ⁶⁷

Dans la publication de Poli sur le sous-groupe FA de l'étude EPICA, les antécédents de chute étaient prédictifs des hémorragies majeures en analyse univariée (OR=4.6 ; IC₉₅ 2.7-8.1 ; p<0.001) et le restaient en analyse multivariée (OR=4.7 ; IC₉₅ 2.3-9.6 ; p=0.001).

Les chutes ne contre-indiquent pas les AVK chez la plupart des patients car le bénéfice préventif d'un AVC embolique est plus élevé que le surcroît du risque hémorragique. ⁶⁸

1.6.2.6 Insuffisance rénale

Afin de développer une échelle de risque, Fang a recherché au moyen d'un modèle de Cox, les facteurs de risque d'hémorragie dans une cohorte de 9 186 patients FA traités par Warfarine sur une période de 32 888 patients années. Il a conclu que l'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min) était un facteur de risque indépendant d'hémorragies majeures. ⁶⁹

Lip et *al.*, dans l'étude déjà citée, ont montré dans un modèle de Cox que l'insuffisance rénale et la prise d'AVK étaient des facteurs de risque indépendants d'hémorragie majeure chez les patients âgés de plus de 75 ans (respectivement $P < 0.0001$ et $P = 0.004$). Chez les patients plus jeunes, l'insuffisance rénale était aussi un facteur de risque d'hémorragie majeure ($P = 0.0004$). ⁵⁷

Jun a étudié de manière rétrospective, le taux d'hémorragies majeures selon le niveau d'insuffisance rénale chez 12 403 patients FA âgés en moyenne de 66 ans et ayant débuté un traitement par Warfarine entre 2003 et 2010. Les patients ont été regroupés en 6 classes de filtration glomérulaire (FG) à l'inclusion (≥ 90 , 60–89, 45–59, 30–44, 15–29, < 15 ml/min/1.73m²). Le critère de jugement était l'hospitalisation, le passage aux urgences pour hémorragie majeure (intracrânienne, gastro-intestinale ou autre). Pendant la période initiale de 30 jours, le taux d'hémorragies majeures pour 100 patients-années, ajusté ou non ajusté, était plus élevé quand la FG était plus basse

(P pour la tendance respectivement < 0.001 et 0.001). Le taux de saignement ajusté était de 63.4 (IC₉₅ 24.9-161.6) pour une FG < 15 ml/min/1.73m² contre 6.1 (IC₉₅ 1.9-19.4) pour une FG > 90 ml/min/1.73m² (RR estimé par le rapport d'incidence ajusté =10.3 (IC₉₅ 2.3-45.5). Au-delà de 30 jours, les hémorragies majeures étaient 3.5 fois plus fréquentes pour une FG < 15 ml/min/1.73m² par rapport à une FG ≥ 90 ml/min/1.73m²). Enfin, Le taux d'hémorragies intracrâniennes ne dépendait pas de la fonction rénale.⁷⁰

1.6.2.7 Sexe

Les données sur le rôle prédictif du sexe sur les hémorragies majeures sont discordantes.

Dans la publication de Poli sur le sous-groupe FA de l'étude EPICA, les hommes ont présenté un risque d'hémorragies majeures plus élevé en analyse univariée (OR = 1.6 ; IC₉₅ 1.1-2.3 ; p=0.006). En analyse multivariée, le facteur sexe n'était plus lié significativement au risque d'hémorragies majeures (OR=1.5 ; IC₉₅ 0.9–2.3 ; p=0.1).⁶²

Donzé a retrouvé dans son étude prospective un risque d'hémorragies majeures plus élevé chez les femmes (HR 2.19; IC₉₅ 1.00-4.80).⁶⁶

L'étude menée par An sur la base Kaiser Permanent a retrouvé en analyse multivariée une réduction du risque d'hémorragies chez les femmes (RR= 0.72 ; IC₉₅ 0.67-0.77 ; p<0.0001).

Rodenburg, dans une étude nationale aux Pays-Bas sur les hospitalisations pour effet secondaire entre 2000 et 2005, a montré que le risque d'hospitalisations pour hémorragies sous anticoagulants était plus élevé chez l'homme (RR ajusté sur l'âge =1.13 ; IC₉₅ 1.02-1.24).⁷¹

Fang a rapporté dans l'étude ATRIA, chez les femmes par rapport aux hommes, un taux similaire d'hémorragies majeures (RR ajusté = 0.8 ; IC₉₅ 0.6-1.1) et un risque inférieur d'hémorragies intracrâniennes (0.36% versus 0.55%; RR ajusté = 0.5 ; IC₉₅ 0.3-0.9).⁷²

1.6.2.8 CHADS₂

Hylek dans l'étude de cohorte citée précédemment a retrouvé que les taux d'hémorragies majeures et d'arrêt du traitement par Warfarine étaient plus élevés parmi les patients avec un score CHADS₂ de trois et plus.⁵²

Chen a publié en 2011 une revue de la littérature sur la liaison entre les variables du CHADS₂ et la survenue d'hémorragies majeures. Une analyse a été faite chez les patients FA à partir de 30 études :

- Le facteur âge était significatif dans 5 études parmi les 9 le prenant en compte.
- Le facteur insuffisance cardiaque était significatif dans 1 étude sur 4.
- Le facteur hypertension artérielle n'a pas été retrouvé dans les 2 études où il était évalué.
- Le diabète était significatif dans 2 études sur 6
- Le facteur maladies cérébrovasculaires était significatif dans 2 études sur 3.

L'auteur concluait qu'aucun item du score CHADS₂ n'avait un niveau de preuve élevé d'association avec les hémorragies majeures.⁷³

1.6.2.9 Hypertension artérielle

Dans une étude menée par Abdelhafiz, portant sur 402 patients suivis sur une durée de 637 patients-années, la prévalence de l'hypertension était plus élevée chez les patients ayant présenté une hémorragie (respectivement 45% vs. 23% ; $p < 0.006$).⁷⁴

Fang dans son étude cas-témoins sur les hémorragies intracrâniennes n'a pas mis en évidence de différence de fréquence de l'hypertension artérielle.⁴⁹

Hart dans sa synthèse sur les hémorragies cérébrales sous Warfarine, toutes indications confondues, note que l'hypertension artérielle et particulièrement une pression systolique supérieure à 160 mm Hg était un facteur de risque d'hémorragie cérébrale.⁷⁵

1.6.2.10 Diabète

Chen dans son étude sur l'association entre le CHADS₂ et les hémorragies majeures a détaillé les résultats pour chaque item du score.⁷³ Concernant le diabète, il a retrouvé 13 études avec une évaluation multivariée. Deux de ces études ont montré une liaison positive entre le diabète et la survenue d'hémorragie majeure. Dans l'une d'elles, publiée par Poli, faite chez des patients de 75 ans et plus, l'odds ratio était de 4.4 (IC₉₅ 1.3–14.7 ; $p=0.01$).⁷⁶

Une étude récente sur les registres danois a permis de montrer que chez les patients hospitalisés pour FA de 2000 à 2011, l'allongement de la durée du diabète était associé à un risque plus élevé d'accidents thromboemboliques mais pas des hémorragies.⁷⁷

1.6.2.11 L'hypoalbuminémie

Abdelhafiz et al. ⁷⁸, dans leur étude menée chez 402 patients âgés en moyenne de 72.3 ans et ayant une FA traitée par Warfarine, ont retrouvé 16.6% d'hémorragies mineures et 1.7% d'hémorragies majeures. Une albuminémie inférieure à 35g/L a été identifiée comme facteur de risque d'hémorragie chez les patients de moins de 75 ans.

1.6.2.12 Autres

Lip et *al.*, dans l'étude déjà citée ont montré que dans la catégorie des patients âgés au plus de 75 ans, l'excès d'alcool (P=0.02), l'anémie (P=0.01), et l'insuffisance cardiaque (P<0.0001) étaient des facteurs de risque indépendants d'hémorragies majeures. ⁵⁷

An dans l'étude déjà citée a montré en analyse multivariée que les noirs, les hispaniques et le regroupement des asiatiques et autres populations avaient un risque d'hémorragie majeure plus élevé que les blancs, respectivement (RR=1.28 ; IC₉₅ 1.14-1.44 ; p<0.0001), (RR=1.16 ; IC₉₅ 1.05-1.28 ; p=0.0038) et (RR=1.15 ; IC₉₅ 1.01-1.31 ; p=0.0412). ⁵⁰

Hankey à partir des données de l'étude Rocket a construit un modèle sur les facteurs de risque des hémorragies intracrâniennes. Il a retrouvé parmi d'autres facteurs de risque indépendants tels que la race, l'âge, des antécédents d'AVC, d'AIT, l'augmentation de la pression diastolique, le rôle péjoratif de la baisse de l'albumine sérique (RR=1.39 ; IC₉₅ 1.12-1.73 chaque diminution de 0.5 g/dL) et de la baisse du nombre de plaquettes en dessous de $210 \times 10^9/L$ (RR=1.08 ; IC₉₅ 1.02-1.13 par baisse de $10 \times 10^9/L$). ⁷⁹

1.6.3 Le risque hémorragique : Scores

Afin de réduire le risque hémorragique, plusieurs scores ont été créés permettant d'encadrer la prescription des anticoagulants chez les patients ayant un score CHA₂DS₂-VAS_c supérieur ou égal à 2 points.

1.6.3.1 Le Score HAS-BLED³⁹

Score HAS-BLED	
Pathologies	points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
Accident vasculaire cérébral	1
Saignement	1
INR instable	1
Age > 65 ans	1
Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiagrégants plaquettaires ou prise d'alcool	1 ou 2

Il existe un risque élevé de saignement si le score est supérieur ou égal à 3.

1.6.3.2 Le Score ATRIA⁶⁹

Score ATRIA	
Variabes indépendantes	Score
Anémie	3
Insuffisance rénale sévère	3
Age > 75 ans	2
Antécédent hémorragie	1
Hypertension artérielle	1

Score	Risque d'hémorragie majeure
0-3	Bas
4	Intermédiaire
5-10	Elevé

1.6.3.3 Le Score HEMORR₂AGES⁸⁰

Le score HEMORR₂AGES a été étudié chez des personnes âgées (âge moyen 80 ans) recevant des anti-vitamine K.

Score HEMORR ₂ AGES	
Items	Score
Age > 75 ans	1
Cancer actuel	1
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
Anémie (hématocrite < 30 %)	1
Antécédent d'hémorragie	2
Abus d'alcool	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1
Thrombopénie ou thrombopathie ou antiagrégant plaquettaire	1
HTA non contrôlée	1
Risque de chute ou pathologie neuropsychiatrique	1
Facteurs génétiques (CYP 2C9)	1

Un score hémorragique élevé ne contre-indique pas l'usage des anticoagulants mais nécessite des précautions au cours du suivi dont la correction stricte si possible des facteurs de risque des hémorragies (par exemple l'hypertension artérielle, ...).

1.6.4 En conclusion

Les propriétés pharmacologiques des AVK, en particulier leur marge thérapeutique très étroite, expliquent en grande partie la complexité de leur utilisation. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que seulement dans 50% des cas, l'INR était compris entre 2 et 3. ⁸¹ C'est pourquoi la mise sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux d'action directe (AOD) a suscité un vif intérêt.

1.7 Les nouveaux anticoagulants oraux

1.7.1 Description

Le Dabigatran est un inhibiteur synthétique direct spécifique, compétitif et réversible de la thrombine (Facteur IIa).

Le Rivaroxaban est un inhibiteur synthétique direct hautement sélectif du facteur Xa.

1.7.2 Contre-indications

Les contre-indications des AOD sont les suivantes :

- Une clairance de la créatinine selon Cockcroft and Gault ≤ 30 ml/min
- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Un saignement évolutif cliniquement significatif
- Une lésion organique susceptible de saigner
- L'altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase
- Un traitement concomitant avec le Kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus
- Une insuffisance hépatique ou maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Patient porteur d'une valve artificielle.

1.8 Traitement par AOD en comparaison avec les AVK

1.8.1 Les études

1.8.1.1 Etude Rocket⁸²

Les données additionnelles de tolérance de l'étude Rocket (Rivaroxaban vs AVK) ont montré que Rivaroxaban et Warfarine avaient un risque similaire d'hémorragies majeures (HR=1.04 ; IC₉₅ 0.90–1.20) et ont permis de retrouver des facteurs de risque de leur survenue.

En analyse univariée, le risque d'hémorragies augmente avec l'âge, chez les fumeurs actuels ou anciens, en cas d'antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'anémie modérée, d'utilisation d'aspirine avant l'inclusion, d'une clearance de la créatinine abaissée, d'une BPCO. Il augmente dans une moindre mesure chez les femmes et en cas d'antécédents d'AVC ou AIT.

Dans l'analyse multivariée, l'augmentation de l'âge, une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg, une BPCO ou des antécédents d'hémorragies gastro-intestinales, la prise d'aspirine, une anémie étaient associés indépendamment au risque d'hémorragie majeure. Le sexe féminin et une pression diastolique inférieure à 90mm Hg étaient associés à une diminution du risque.

1.8.1.2 Une méta-analyse de Cochrane⁸³

Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du facteur Xa par rapport aux AVK à partir de 42 084 patients présentant une fibrillation auriculaire, inclus dans 10 essais randomisés sur une durée médiane de suivi de 12 semaines à 1,9 ans. La revue de la littérature a été menée en avril 2013. Le traitement par les

inhibiteurs du facteur Xa réduit significativement le nombre d'AVC et d'embolies systémiques par rapport à la Warfarine (OR=0.81 ; IC₉₅ 0.72–0.91). De même il semble réduire le nombre d'hémorragies majeures et de décès de toute cause.

Cet effet noté ne peut être validé avec certitude car, si le nombre d'hémorragies majeures avec les AOD était plus faible qu'avec les AVK, toutes études confondues (OR=0.89 ; IC₉₅ 0.81-0.98), les résultats montraient une hétérogénéité. Pour la prendre en compte, une analyse utilisant un modèle à effet aléatoire a été faite mais n'a pas montré de différence significative (OR=0.92 ; IC₉₅ 0.63-1.34).

1.8.1.3 Méta-analyses de Caldeira

Caldeira a publié plusieurs méta-analyses visant à comparer la tolérance des AOD à celle des AVK dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Une première méta-analyse portant sur des publications antérieures à novembre 2014, a comparé l'incidence d'hémorragies fatales, le taux de mortalité précoce et à 30 jours des hémorragies majeures selon la prise d'AVK ou de AOD. ⁸⁴

L'auteur a retrouvé que l'incidence des hémorragies fatales était plus faible chez les patients traités par AOD (OR=0.53 ; IC₉₅ 0.42-0.68), que le taux de mortalité globale associée directement ou indirectement aux hémorragies majeures était plus faible chez les FA traitées par AOD (OR=0.68 ; IC₉₅ 0.48-0.96) et que chez les patients ayant survécu à une hémorragie majeure, le taux de mortalité par hémorragie majeure et par hémorragie de toute cause était plus faible en cas de traitement par AOD (OR=0.57 ; IC₉₅ 0.45-0.73).

Une méta-analyse a comparé le risque d'hémorragies majeures gastro-intestinales à partir de publications allant jusqu'à juillet 2015. Six essais comprenant 72 961 patients n'ont pas montré d'augmentation du risque dans le groupe AOD (RR=1.08 ; IC₉₅ 0.85–1.36).⁸⁵

Une dernière méta-analyse a étudié la survenue d'effets indésirables pris dans leur ensemble. Les AOD étaient associés à une baisse significative de 4% des événements indésirables (RR=0.96 ; IC₉₅ 0.94–0.98). Ces résultats étaient comparables dans les études.⁸⁶

1.8.1.4 Meta-analyse de Harel

Une méta-analyse menée par Harel, à partir d'articles publiés jusqu'à mars 2013, n'a pas retrouvé de différence du risque d'hémorragie (RR=0.87 ; IC₉₅ 0.62-1.22) chez les patients FA, insuffisants rénaux (clairance de la créatinine \leq 50 ml/min), traités par AOD ou AVK.⁸⁷

1.8.1.5 Etude Badal

Afin d'étudier l'origine, les raisons et la sévérité des hémorragies liées aux anticoagulants chez les patients FA, Badal a comparé rétrospectivement, entre deux périodes, les hospitalisations pour hémorragie, les hémorragies en cas d'association d'un antithrombotique avec des médicaments pouvant prolonger les effets des AVK, les hémorragies en cas d'association d'un antithrombotique avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antiagrégants plaquettaires. La première période portait sur l'année précédant la mise sur le marché des AOD aux USA et la deuxième sur l'année

suivant leur mise sur le marché. La première période comportait 359 patients traités par AVK et la deuxième 405 dont 57 recevaient des AOD.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux périodes pour l'âge, les décès, l'origine de l'hémorragie, les taux d'hémorragies pour les deux types d'associations médicamenteuses.

Le taux d'hémorragie cérébrale était plus élevé bien que non significatif chez les malades traités par AVK ($p=0.08$). Le taux des hémorragies gastro-intestinales était comparable ($p=0.25$). Le taux d'hémorragie était significativement plus élevé avec les AVK en cas d'association avec des médicaments pouvant prolonger les effets des AVK ($p<0.001$). En revanche, il n'était pas différent en cas d'association avec un AINS ou un antiagrégant plaquettaire ($p=0.70$). Une interaction entre le traitement et la fonction rénale a été retrouvée chez 7 des 57 patients traités à une dose appropriée par AOD et zéro dans le groupe AVK ($p<0.001$). Celle-ci aurait pu conduire à une prolongation de l'effet anticoagulant.⁸⁸

1.9 Manque de données avec les AOD chez le sujet âgé

Il n'y a pas d'étude rigoureuse à large échelle, randomisée et spécifique aux patients âgés de 80 ans et plus :

- L'âge moyen dans les 4 grands essais Rely, Rockett, Aristole, Engage était respectivement de 71, 73, 70 et 72 ans.
- Dans toutes ces études, le bénéfice est observé quelle que soit la classe d'âge (<75ans ou ≥75ans).

Une méta-analyse menée par Sardar sur 10 essais, dont 4 chez des patients avec FA, incluant 25 031 sujets de 75 ans et plus, n'a pas montré de différence entre les AOD et les AVK sur le risque d'hémorragie majeure ou cliniquement pertinente (OR=1.02 ; IC₉₅ 0.73-1.43). La sous-analyse sur les patients FA disponible uniquement online donne des résultats semblables sur 20 165 patients (OR=0.82 ; IC₉₅ 0.58-1.16). L'auteur concluait que les AOD ne causaient pas d'excès de saignement par rapport aux traitements conventionnels.⁸⁹

Une autre méta-analyse, publiée dans Circulation 2015 et incluant 32797 sujets de plus de 75 ans traités pour FA ou MTVE par AVK ou AOD issus d'essais randomisés, a montré une diminution des hémorragies cérébrales et des hémorragies fatales chez les patients sous AOD.

Il n'y pas d'étude observationnelle spécifiques aux patients gériatriques de plus de 80 ans mais il existe des études observationnelles incluant des patients de plus de 80 ans :

- Une étude de la FDA⁹⁰ avec 134 000 patients âgés de plus de 65 ans dont 21 300 >85 ans a montré une diminution des hémorragies cérébrales (OR=0.34 ; IC₉₅ 0.26-0.46), des AVC ischémiques (OR=0.80 ; IC₉₅ 0.67-0.96) et des décès (OR=0.86 ; IC₉₅ 0.77-0.96) chez les patients traités par Dabigatran par rapport aux AVK.

- L'étude NACORA⁹¹ de la CNAM (n=71589) dont 20870 > 80 ans a montré une diminution de 32% des hémorragies majeures (OR=0.68 ; IC₉₅ 0.52-0.89) et de 18% d'hémorragies majeures ou décès (OR=0.82 ; IC₉₅ 0.7-0.95) sous Dabigatran par rapport aux AVK.

1.10 Etude des AOD chez le patient âgé.

Avec la récente mise sur le marché des AOD, la place des anti-vitamine K (AVK) doit être redéfinie. Les AVK sont des médicaments avec une marge thérapeutique étroite et un haut risque d'iatrogénie, qui nécessitent une surveillance stricte. Leur efficacité et leur bénéfice ont été prouvés en cas de fibrillation atriale (FA) dans de nombreuses populations, notamment celle des sujets âgés. Leurs effets secondaires et les interactions sont bien connus. Leur niveau d'anticoagulation est mesurable avec un test simple et fiable l'INR (*international normalized ratio*) et un antidote est utilisable en cas d'urgence. Les AOD sont aussi efficaces voire plus efficaces que les AVK avec moins d'effets secondaires notamment moins d'hémorragies cérébrales et ne nécessitent pas de surveillance biologique. Cependant les données d'efficacité et de tolérance des AOD reposent principalement sur des essais thérapeutiques qui n'ont pas inclus de façon spécifique des sujets âgés polypathologiques et fragiles. Dans cette population, on dispose par conséquent pour l'instant de plus de données en « vie réelle » avec les AVK.

Le but de notre étude est de fournir des données sur les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire âgés de 75 ans et plus, traités par AOD. Il a donc paru important d'évaluer l'efficacité et la tolérance des AOD par rapport aux AVK en pratique courante ambulatoire chez des patients âgés et l'incidence de la survenue d'hémorragies chez les patients hospitalisés en gériatrie et traités par AOD ou AVK.

2 Matériel et méthodes :

2.1 Objectif de l'étude

Evaluation du risque hémorragique chez les patients en FANV âgés de plus de 75 ans traités par AVK ou AOD dont l'état de santé a nécessité une hospitalisation dans un service de court séjour gériatrique ou dans un service de soins de suite et réadaptation sur l'hôpital Broca.

2.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et comparative avec un suivi de cohorte longitudinal et prospectif.

2.3 Durée d'inclusion

L'inclusion des patients s'est faite entre le 01/01/2013 et le 16/06/2014.

2.4 Critères d'inclusion

Sujets âgés d'au moins 75 ans hospitalisés dans un service de court séjour gériatrique ou dans un service de soins de suite et réadaptation (SSR) sur l'hôpital Broca et traités par un médicament anticoagulant (AVK ou AOD) dans le cadre d'une FANV et poursuivi à la sortie.

2.5 Critères de non inclusion

- Les patients âgés de moins de 75 ans,
- les patients pour lesquels il existe un refus à la prise orale du traitement,
- les patients hospitalisés initialement pour un accident hémorragique sous AVK ou AOD.

2.6 Déroulement de l'étude

A l'inclusion, un recueil des données cliniques, biologiques et des traitements associés a été réalisé.

Le suivi s'est déroulé pendant les 12 mois suivant la sortie d'hospitalisation du patient. Il est basé sur des appels téléphoniques auprès du médecin traitant des patients.

Les éventuels accidents hémorragiques ou thrombotiques et les décès sont recueillis.

2.7 Données recueillies

2.7.1 Caractéristiques démographiques et générales

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli la date de naissance, l'âge et le sexe.

2.7.2 Caractéristiques cliniques

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli :

2.7.2.1 Les antécédents

Recherche des antécédents d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC, démence, maladie pulmonaire chronique, ulcère gastroduodéal, maladie hépatocellulaire, diabète et tumeur.

Recherche d'antécédents dont ceux décrits comme facteurs de risque d'hémorragies : AVC, thrombophlébite, ulcère gastroduodéal, antécédent d'hémorragie grave, cancers.

2.7.2.2 Les données cliniques

Les données cliniques à l'entrée dans le service : poids, taille, pression artérielle.

Les scores CHA₂DS₂-VAS_C et HAS-BLED calculés à l'entrée dans le service.

2.7.2.3 Les comorbidités

Recherche des comorbidités dont celles décrites comme facteurs de risque d'hémorragies : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète, artériopathie des membres inférieurs, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, hémopathie, cancer localisé ou métastasé, troubles cognitifs et démence, risque de chute.

Recherche d'indices de fragilité du patient âgé :

- Evaluation nutritionnelle avec dosage de l'albumine et calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC).
- Recherche d'une hypotension orthostatique.
- Evaluation cognitive grâce au score Mini Mental State Examination (MMSE) durant l'hospitalisation.

2.7.3 Caractéristiques des traitements

2.7.3.1 Le traitement anticoagulant

Pour chaque patient nous avons recueilli à l'inclusion la spécialité de l'anticoagulant (Coumadine®, Préviscan®, Sintrom®, Xarelto® ou Pradaxa®), la prise d'un traitement à visée antithrombotique (antiagrégants plaquettaires) associée à la prise de l'anticoagulant.

Au cours du suivi nous avons contacté le médecin traitant du patient quant au maintien ou à l'arrêt du traitement anticoagulant.

2.7.3.2 Les autres traitements

Pour chaque patient nous avons recueilli à l'inclusion la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, d'amiodarone ou de vérapamil.

2.7.4 Caractéristiques biologiques

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli les données biologiques à l'entrée : créatininémie, hémoglobine, plaquettes, albumine, ASAT, ALAT, Gamma-GT, bilirubine totale.

2.8 Critères d'évaluation

Il s'agissait du délai entre l'inclusion et la survenue du premier accident hémorragique défini selon les critères ISTH⁴¹ d'hémorragies majeures et mineures.

2.9 Méthodologie statistique

Les données ont été décrites en termes de moyenne et écart-type pour les variables continues et en termes de fréquence et pourcentage pour les variables ordonnées ou qualitatives.

La comparaison des populations sous AVK et AOD, la comparaison dans chaque groupe de traitement des patients ayant fait ou non une hémorragie avant un an, ont été faites par une analyse univariée à l'aide des tests du Chi2 ou Fisher lorsque les conditions de validité n'étaient pas respectées pour les variables qualitatives, et à l'aide du test de Student pour les variables continues.

Une analyse multivariée par régression logistique a été faite pour rechercher les facteurs intervenant dans le choix du type d'anticoagulants et la recherche de facteurs prédictifs de survenue d'hémorragie de tous types chez les patients traités par AVK et AOD.

La survie à un an et les taux d'hémorragie ont été calculés dans chaque population à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Les taux ont été comparés à l'aide d'un test du log-Rank.

Les données ont été enregistrées sur des tableaux Excel. Les analyses statistiques ont été effectuées au moyen du logiciel 'R' (version 3.2).

Les tests étaient bilatéraux et le seuil de signification (p) était de 0.05.

2.10 Durée de l'étude

La durée de l'étude était de 12 mois après l'inclusion.

2.11 Perdus de vue

Il n'y avait pas de perdus de vue à un an de suivi.

3 Résultats

L'étude a inclus successivement 451 patients présentant une FA non valvulaire, hospitalisés sur l'hôpital Broca. Trois cents patients étaient traités par AVK (221 patients sous Coumadine®, 73 patients sous Préviscan® et 6 sous Sintrom®) et 151 autres avaient reçu un traitement par AOD (103 dans le groupe Dabigatran et 48 dans le groupe Rivaroxaban).

Le traitement pouvait être initié lors de l'hospitalisation ou bien avant celle-ci.

3.1.1 Inclusion

3.1.1.1 Description des patients inclus

Tous les patients inclus avaient une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les patients traités par AVK étaient plus âgés que ceux traités par AOD : L'âge moyen de la population AVK était de 87.1 ± 5.4 ans et celui de la population AOD était de 85.7 ± 5.1 ans ($p=0.007$).

Il n'y avait pas de différence sur le sexe-ratio ($p=0.65$).

3.1.1.2 Les résultats des examens cliniques et biologiques à l'entrée dans le service

Les patients sous AVK avaient plus souvent

- des antécédent d'infarctus du myocarde ($p=0.046$)
- des antécédents d'AOMI ($p=0.05$)
- une démence ($p<0.0001$)

- des antécédents de chute ($p < 0.0001$)
- un cancer ($p = 0.02$)
- des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ($p = 0.01$)
- une hypoalbuminémie ($p < 0.0001$).

Les patients sous AOD

- étaient plus souvent hypertendus ($p = 0.05$)
- avaient plus souvent des antécédents d'AVC ($p < 0.0001$)
- avaient un score HAS-BLED significativement supérieur ($p = 0.004$)
- avaient une clairance de la créatinine supérieure ($p < 0.0001$), et un taux d'hémoglobine supérieur ($p = 0.01$).

Il n'y avait pas de différence sur

- les antécédents d'insuffisance cardiaque ($p = 0.90$)
- les antécédents de diabète ($p = 0.90$)
- les antécédents d'hémorragie grave ($p = 0.14$)
- la moyenne du CHADS₂ ($p = 0.21$)
- le nombre de plaquettes ($p = 0.51$)
- le IMC ($p = 0.18$)
- les troubles cognitifs (MMSE chez les patients sous AVK à 19.4 ± 6.8 et à 18.5 ± 8.1 chez les patients sous AOD, $p = 0.29$)
- la consommation d'alcool
- le nombre de traitements associés.

3.1.1.3 La comparaison des traitements à l'entrée

Les patients sous AVK étaient significativement plus souvent

- Sous Aspirine (p=0.009)

Les patients sous AOD recevaient significativement plus souvent

- Des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (p=0.002)
- Des AINS (p=0.02)

Il n'y avait pas de différence significative sur la prise

- d'inhibiteurs de la pompe à protons (p=0.61)
- d'amiodarone (p=0.65)
- de clopidogrel (p=0.71)

Enfin le nombre de traitements associés était comparable dans les deux groupes.

Variable	AVK n=300	AOD n=151	P value
Caractéristiques démographiques			
Homme, %(n)	30.3 (91)	27.8 (42)	0.65
Age, ans moy(sd)	87.1 (5.4)	85.7 (5.1)	0.007
IMC, Kg/m ² moy(sd)	24.3 (5.9)	25.1 (5.9)	0.18
MMSE, /30 moy(sd)	19.4 (6.8)	18.5 (8.1)	0.29
Nombre de traitements moy(sd)	8.4 (2.9)	8.1 (2.9)	0.27
Score HAS-BLED moy(sd)	2.17 (0.9)	2.42 (0.9)	0.004

Variable	AVK n=300	AOD n=151	P value
Score CHADS ₂ moy(sd)	4.05 (1.3)	4.22 (1.3)	0.21
Comorbidités			
HTA, %(n)	63 (189)	72.8 (110)	0.05
IDM, %(n)	26.1 (78)	17.2 (26)	0.046
IC, %(n)	37.5 (112)	38.4 (58)	0.9
AOMI, %(n)	14.0 (42)	7.3 (11)	0.05
AVC, %(n)	21.7 (65)	45.0 (68)	< 0.0001
Alcool, %(n)	7 (21)	6.6 (10)	1
Démence, %(n)	61.2 (183)	22.5 (34)	< 0.0001
Diabète, %(n)	19.1 (57)	19.9 (30)	0.9
Tumeur, %(n)	22.5 (67)	12.6 (19)	0.02
ATCD hémorragie grave, %(n)	6.1 (18)	10.6 (16)	0.14
Chute, %(n)	53.2 (131)	12.6 (19)	< 0.0001
UGD, %(n)	8.0 (24)	1.9 (3)	0.01
Médicaments			
Aspirine, %(n)	11.2 (30)	3.3 (5)	0.009
IPP, %(n)	51.5 (138)	48.3 (73)	0.61
IRS, %(n)	32.2 (86)	47.7 (72)	0.002
Amiodarone, %(n)	16.8 (45)	14.6 (22)	0.65
Clopidogrel, %(n)	1.5 (4)	1.9 (3)	0.71

Variable	AVK n=300	AOD n=151	P value
Biologie			
Clairance Cockcroft, ml/min moy(sd)	45.7 (22.3)	55.2 (20.3)	< 0.0001
Clairance mdrd, ml/min moy(sd)	70.6 (30.2)	81.5 (28.3)	< 0.0001
Hémoglobine, g/dl moy(sd)	11.7 (1.5)	12.1 (1.5)	0.01
Plaquettes, /mm³ moy(sd)	256525 (99579)	250593 (84600)	0.51
Albumine, g/l moy(sd)	30.7 (4.8)	32.5 (5.5)	< 0.0001

Tableau n°1 : Comparaison de la population AVK et de la population AOD

3.1.2 Déterminants du type d'anticoagulant prescrit (AVK ou AOD)

La prescription des AVK était associée à des antécédents d'infarctus du myocarde (OR=0.41 [IC₉₅ 0.21-0.80]), néoplasiques (OR=0.44 [IC₉₅ 0.21-0.91]), de chutes (OR=0.17 [IC₉₅ 0.08-0.31]) et de démences (OR=0.17 [IC₉₅ 0.09-0.3]).

La prescription des AOD était associée à un antécédent d'AVC (OR=3.1 [IC₉₅1.70-5.67], p=0,0002), une clairance de la créatinine selon Cockcroft supérieure à 30ml/min (OR=9.1 [IC₉₅ 3.2-33.0], p<0.0001) et une albuminémie supérieure à 35g/l (OR=2.9 [IC₉₅ 1.4-5.9], p=0.003).

L'âge, le sexe, l'HTA, les antécédents d'ulcères gastroduodénaux et les antécédents d'hémorragies graves ne présentaient pas d'association significative avec l'anticoagulant prescrit.

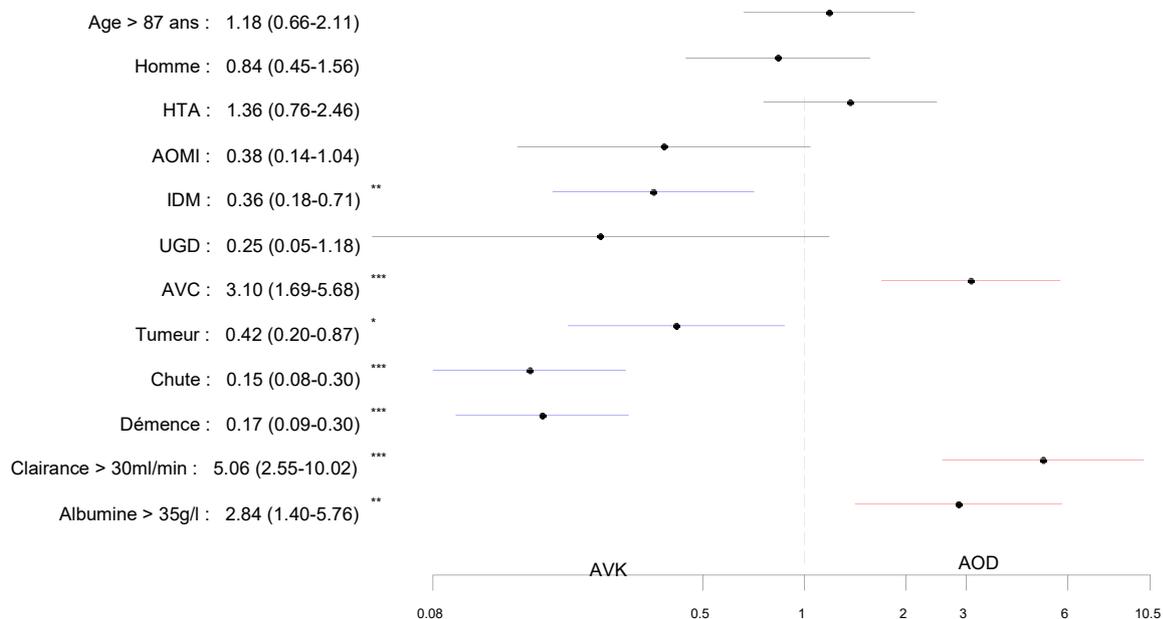


Figure n°1 : Déterminants de prescription des AOD / AVK par régression logistique

3.1.3 Evolution

3.1.3.1 La survenue d'hémorragies

Hémorragies totales

Il y a eu 103 hémorragies au cours du suivi dont 73 dans la population AVK (24.3%) et 30 dans la population AOD (19.9%).

La comparaison de la survenue des hémorragies totales par courbes de survie montre une tendance à la limite de la signification d'un nombre moindre d'hémorragies sous AOD que sous AVK (p=0.06).

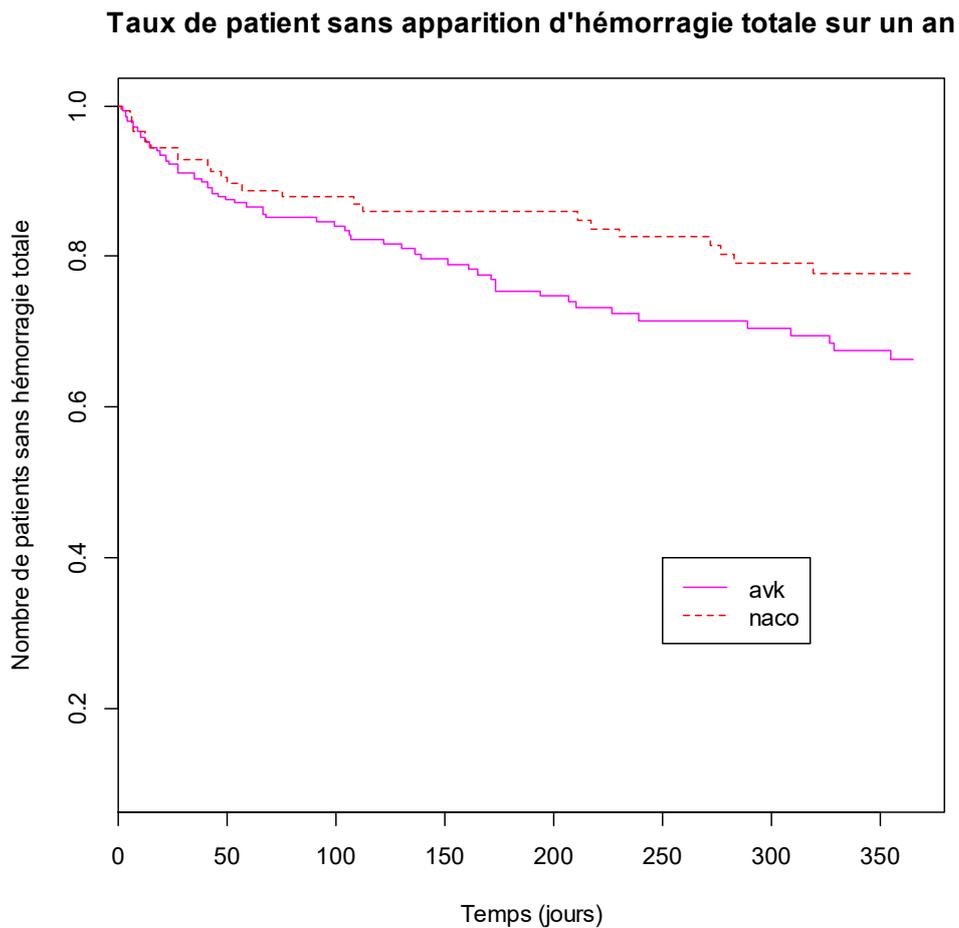


Figure n°2 : Courbes de survie sans apparition d'hémorragie totale sur 1 an log rank : p=0.06

Hémorragies majeures

Trente-quatre patients ont présenté une hémorragie majeure au cours du suivi dont vingt-cinq dans le groupe AVK soit 8.3% et neuf patients sous AOD soit 5.9%, se répartissant en 5 (4.9%) dans le groupe Dabigatran et 4 (8,3%) dans le groupe Rivaroxaban.

La comparaison de la survenue des hémorragies totales par courbes de survie n'était pas significative (Log Rank $p=0.11$), mais suggère une tendance à moins d'hémorragies majeures sous AOD (5.9% versus 8.3%).

Taux de patient sans apparition d'hémorragie majeure sur un an

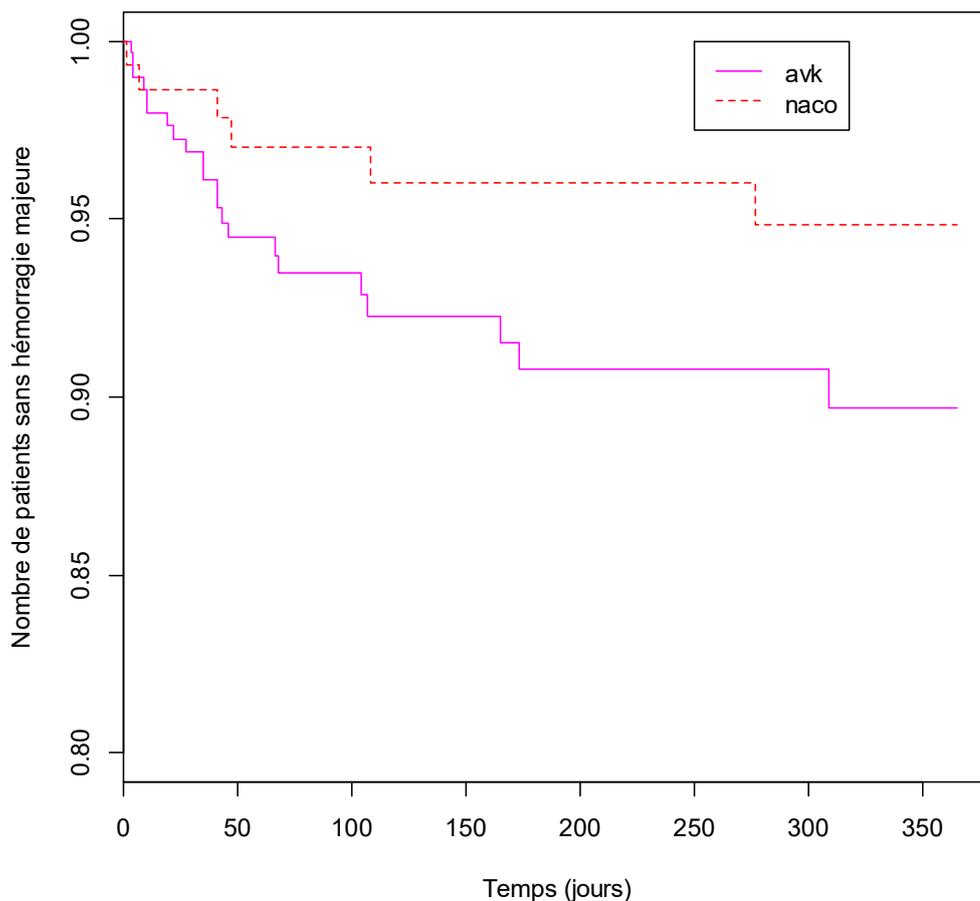


Figure n°3 : Courbes de survie sans apparition d'hémorragie majeure sur 1 an log rank : $p=0.11$

Hémorragies mineures

Cinquante patients traités par AVK ont présentés une hémorragie mineure (16.7%) et vingt-deux patients dans le groupe AOD (14.6%).

Il n'y avait pas de différence significative de l'incidence des hémorragies mineures entre les deux groupes ($p=0.66$).

3.1.3.2 Décès

La comparaison des courbes de survie par le Long rank indique un moindre taux de mortalité dans le groupe AOD par rapport au groupe AVK ($p=0.005$). La comparaison des taux brut de décès à un an est significative au seuil de 0.01.

Courbe de survie à 1 an

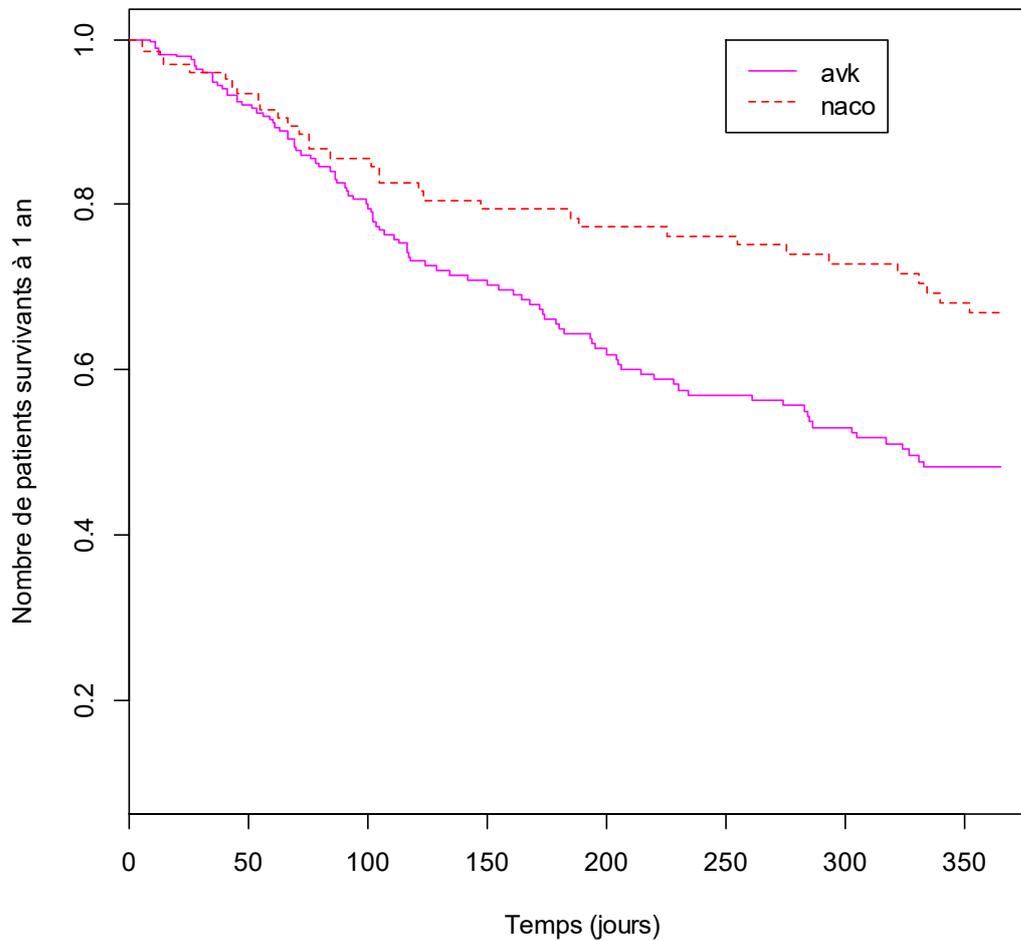


Figure n°4 : Courbes de survie sur 12 mois. Test du Log rank 1 an : p=0.005

Au cours des six premiers mois de traitement sont survenus 96 décès : 24.7% dans le groupe AVK, 14.6% dans le groupe AOD avec une différence significative, $p=0.02$ en faveur des AOD.

Au cours des six mois suivants, 37 patients sont décédés : 11.5% dans le groupe AVK contre 8.5% dans le groupe AOD sans différence significative entre les deux groupes, $p=0.48$.

La diminution des décès s'observe essentiellement dans les six premiers mois.

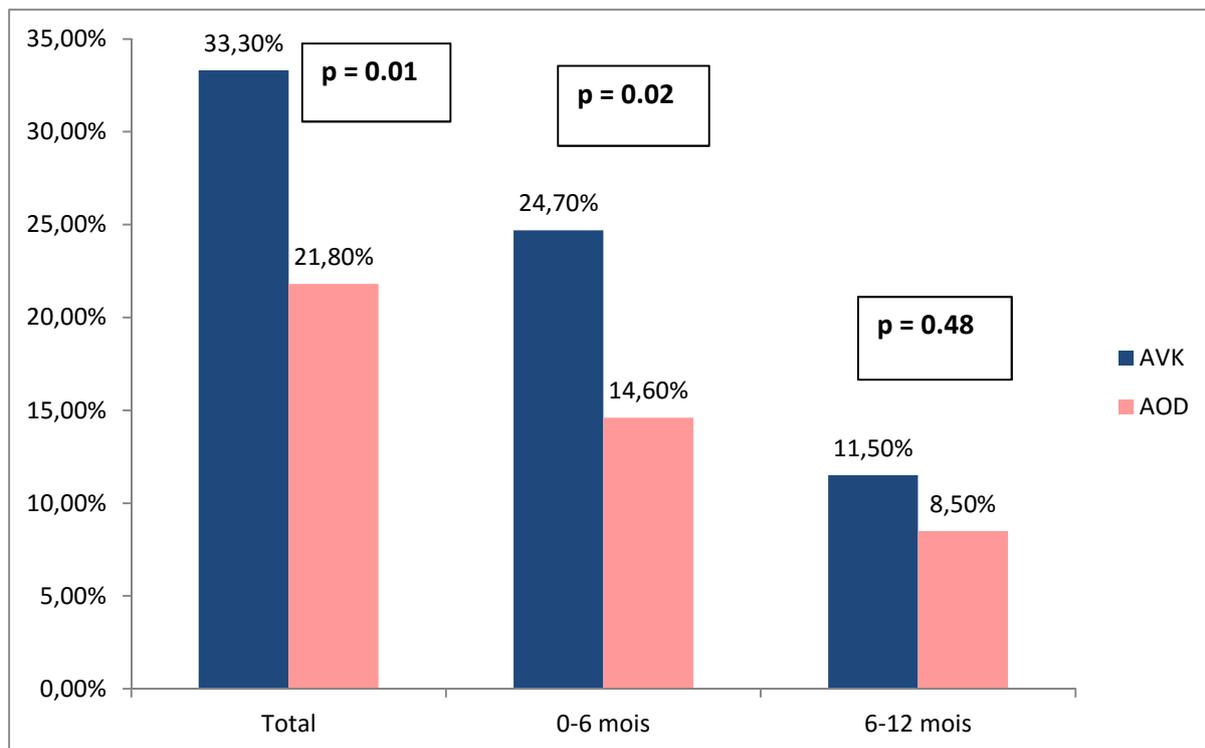


Figure n°5 : Graphique illustrant la survenue des décès au cours de la première année

3.1.3.2.1 Comparaison des populations avec et sans hémorragies dans la population AVK

3.1.3.2.1.1 Analyse univariée

Soixante-treize patients traités par AVK ont présenté une hémorragie au cours du suivi.

En analyse univariée, seuls les antécédents d'hémorragies graves ($p=0.005$), une hémoglobine plus basse ($p=0.004$) et une albuminémie plus basse ($p=0.02$) sont liés significativement à la survenue d'une hémorragie.

Il n'y avait pas de différence significative sur le score HAS-BLED ($p=0.25$).

Il n'a pas été montré de rôle prédictif de l'âge ($p=0.53$), de l'IMC ($p=0,75$), du MMSE ($p=0.52$), des autres comorbidités, du nombre et type de traitements prescrits.

Variable	Hémorragie non n=227	Hémorragie oui n=73	p-value
Caractéristiques démographiques			
Age, ans, moy(sd)	87 (5.5)	87.5 (5.3)	0.53
Femme, %(n)	71.8 (163)	63.0 (46)	0.20
IMC, Kg/m ² , moy(sd)	24.4 (5.8)	24.1 (6.2)	0.75
MMSE /30, moy(sd)	19.6 (6.8)	18.9 (6.8)	0.52
Nombre de traitements, moy(sd)	8.4 (2.8)	8.8 (3.4)	0.40
Score HAS-BLED, moy(sd)	2.1 (0.9)	2.3 (0.8)	0.25
Score CHADS ₂ , moy(sd)	4.0 (1.2)	4.2 (1.4)	0.23

Variable	Hémorragie non n=227	Hémorragie oui n=73	p-value
Comorbidités			
HTA, %(n)	63.9 (145)	60.3 (44)	0.68
IDM, %(n)	26.1 (59)	26.0 (19)	1
IC, %(n)	35.8 (81)	42.5 (31)	0.38
AOMI, %(n)	12.4 (28)	19.2 (14)	0.21
AVC, %(n)	19.9 (45)	27.4 (20)	0.24
Démence, %(n)	62.4 (141)	57.5 (43)	0.55
UGD, %(n)	6.6 (15)	12.3 (9)	0.19
Diabète, %(n)	20.3 (46)	15.1 (11)	0.41
Tumeur, %(n)	21.2 (48)	26.4 (19)	0.45
Alcool, %(n)	7.0 (16)	6.8 (5)	1
ATCD hémorragie grave, %(n)	3.6 (8)	13.7 (10)	0.005
Chute, %(n)	50.5 (93)	62.1 (36)	0.16
Traitements			
AAP, %(n)	12.7 (26)	12.9 (8)	1
IPP, %(n)	50.9 (105)	53.3 (33)	0.87
IRS, %(n)	32.7 (67)	30.6 (19)	0.88
Amiodarone, %(n)	15.1 (31)	22.6 (14)	0.23
Biologie			
Clairance Cockcroft, ml/min, moy(sd)	46.6 (22.9)	42.9 (19.9)	0.19

Variable	Hémorragie non n=227	Hémorragie oui n=73	p-value
Clairance mdrd, ml/min, moy(sd)	71.7 (30.7)	67.4 (28.8)	0.28
Hémoglobine g/dl, moy(sd)	11.8 (1.5)	11.2 (1.5)	0.004
Plaquettes /mm ³ , moy(sd)	259925 (99610)	245805 (99413)	0.30
Albumine, g/l, moy(sd)	31.1 (4.6)	29.5 (4.9)	0.02

Tableau n°3 : Comparaison des populations avec et sans hémorragies dans la population AVK

3.1.3.2.1.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, dans le groupe traité par AVK, au seuil 5%, les antécédents d'hémorragies graves (OR= 5.36 [IC₉₅ 1.69-16.98]), une clairance de la créatinine < 40ml/min (OR= 2.30 [IC₉₅ 1.13-4.68]) et une albuminémie < 30g/l, (OR= 2.03 [IC₉₅ 1.06-3.90]) sont prédictifs de la survenue d'une hémorragie.

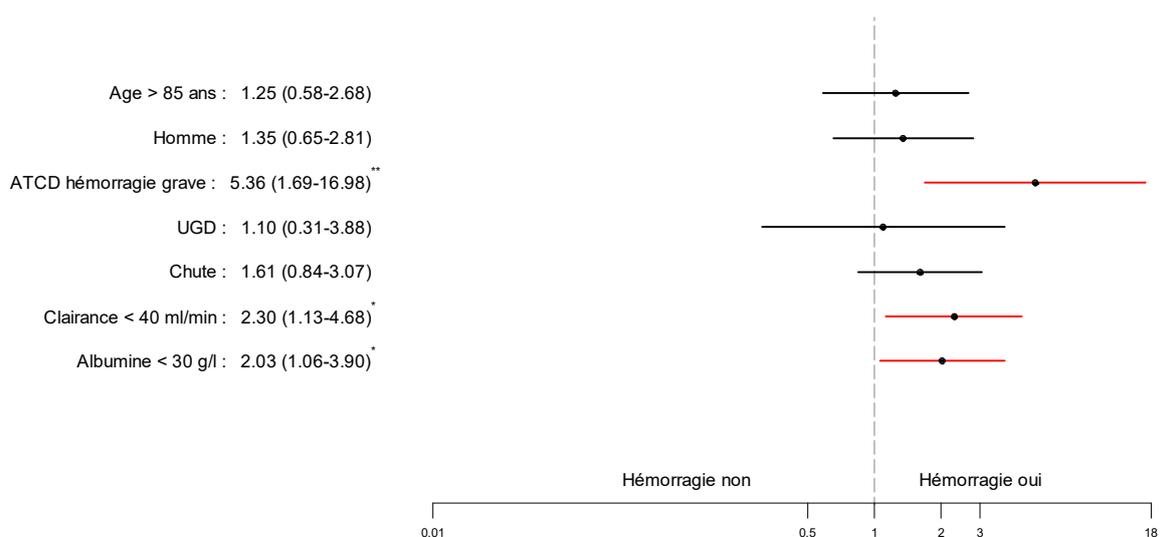


Figure n°6 : Déterminants en analyse multivariée de la survenue d'hémorragies totales dans la population AVK

3.1.3.2.2 Comparaison des populations avec et sans hémorragies dans la population AOD

3.1.3.2.2.1 Analyse univariée

Trente patients (19.9%) traités par AOD ont fait une hémorragie.

En analyse univariée, seule une baisse du nombre de plaquettes est prédictif d'hémorragies (p=0.002).

Le score HAS-BLED n'est pas prédictif de la survenue d'hémorragie (p=0.26).

Il n'a pas été montré de rôle prédictif de l'âge (p=0.26), du sexe (p=0.59), de l'IMC (p=0.43), des autres comorbidités, du nombre et type de traitements.

Variable	Hémorragie non n=121	Hémorragie oui n=30	p-value
Caractéristiques démographiques			
Age, ans, moy(sd)	85.4 (5.1)	86.7 (5.4)	0.26
Femme, %(n)	73.5 (89)	66.7 (20)	0.59
IMC, Kg/m ² , moy(sd)	25.2 (6.3)	24.5 (4.0)	0.43
MMSE /30, moy(sd)	19.1 (8)	16.4 (8.4)	0.19
Nombre de traitements, moy(sd)	8.2 (2.9)	7.8 (2.4)	0.47
Score HAS-BLED, moy(sd)	2.5 (0.9)	2.27 (0.8)	0.26
Score CHADS ₂ , moy(sd)	4.2 (1.3)	4.1 (1.2)	0.67

Variable	Hémorragie non n=121	Hémorragie oui n=30	p-value
Comorbidités			
HTA, %(n)	76.0 (92)	60.0 (18)	0.12
IDM, %(n)	18.2 (22)	13.3 (4)	0.79
IC, %(n)	37.2 (45)	43.3 (13)	0.68
AOMI, %(n)	9.1 (11)	0 (0)	0.12
AVC, %(n)	47.1 (57)	36.7 (11)	0.41
Démence, %(n)	21.5 (26)	26.7 (8)	0.72
UGD, %(n)	1.6 (2)	3.3 (1)	0.49
Diabète, %(n)	18.2 (22)	26.7 (8)	0.43
Tumeur, %(n)	12.4 (15)	13.3 (4)	1
Alcool, %(n)	7.4 (9)	3.3 (1)	0.69
ATCD hémorragie grave, %(n)	9.1 (11)	16.7 (5)	0.38
Chute, %(n)	14.0 (17)	6.7 (2)	0.37
Traitements			
AAP, %(n)	4.9 (6)	6.6 (2)	1
IPP, %(n)	47.9 (58)	50 (15)	1
IRS, %(n)	46.3 (56)	53.3 (16)	0.62
Amiodarone, %(n)	13.2 (16)	20 (6)	0.51
Biologie			
Clairance Cockcroft, ml/min, moy(sd)	54.6 (19.7)	57.5 (22.6)	0.52

Variable	Hémorragie non n=121	Hémorragie oui n=30	p-value
Clairance mdrd, ml/min, moy(sd)	80.4 (27.9)	85.9 (29.4)	0.35
Hémoglobine g/dl, moy(sd)	12.1 (1.35)	12.1 (1.8)	0.93
Plaquettes /mm³, moy(sd)	258367 (90067)	219500 (47289)	0.002
Albumine, g/l, moy(sd)	32.8 (5.7)	31.7 (4.8)	0.31

Tableau n°3 : Comparaison des populations avec et sans hémorragies dans la population AOD

3.1.3.2.2.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, chez les patients traités par AOD, au seuil 5%, seul le taux de plaquettes $<250000/\text{mm}^3$ (OR= 2.69 [IC₉₅ 1.06-6.85], p=0.04) est prédictif de la survenue d'une hémorragie.

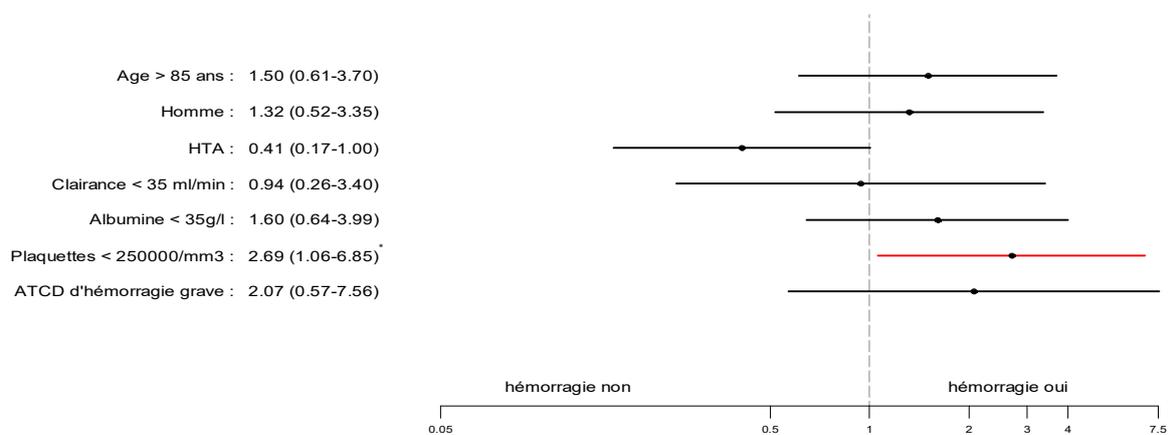


Figure n°7 : Déterminants en analyse multivariée de la survenue des hémorragies totales dans la population AOD

3.1.4 Arrêt de traitements

3.1.4.1 Causes d'arrêts au cours de la période de suivi

Les causes principales d'arrêt dans le groupe AOD étaient la survenue d'hémorragies, l'insuffisance rénale et les problèmes liés à la prise du Dabigatran : taille de la gélule, impossibilité d'ouvrir la gélule et conservation hors blister de courte durée.

Dans le groupe AVK, il s'agissait principalement de la survenue d'hémorragies, la difficulté d'équilibration de l'INR, les chutes et la découverte de néoplasie.

3.1.4.2 Fréquence des arrêts au cours de la période de suivi

Au cours de la première année, 32.7% des patients sous AVK avaient arrêté leur traitement contre 28.5% dans le groupe AOD.

Il y avait plus d'arrêts des traitements anticoagulants dans les six premiers mois de suivi pour les deux groupes : 25.3% dans le groupe AVK et 21.8% dans le groupe AOD contre 9.8% et 8.5% au cours des 6 mois suivants.

Il n'y avait pas de différence significative sur le nombre d'arrêts du traitement anticoagulant entre les deux groupes au cours de la première année.

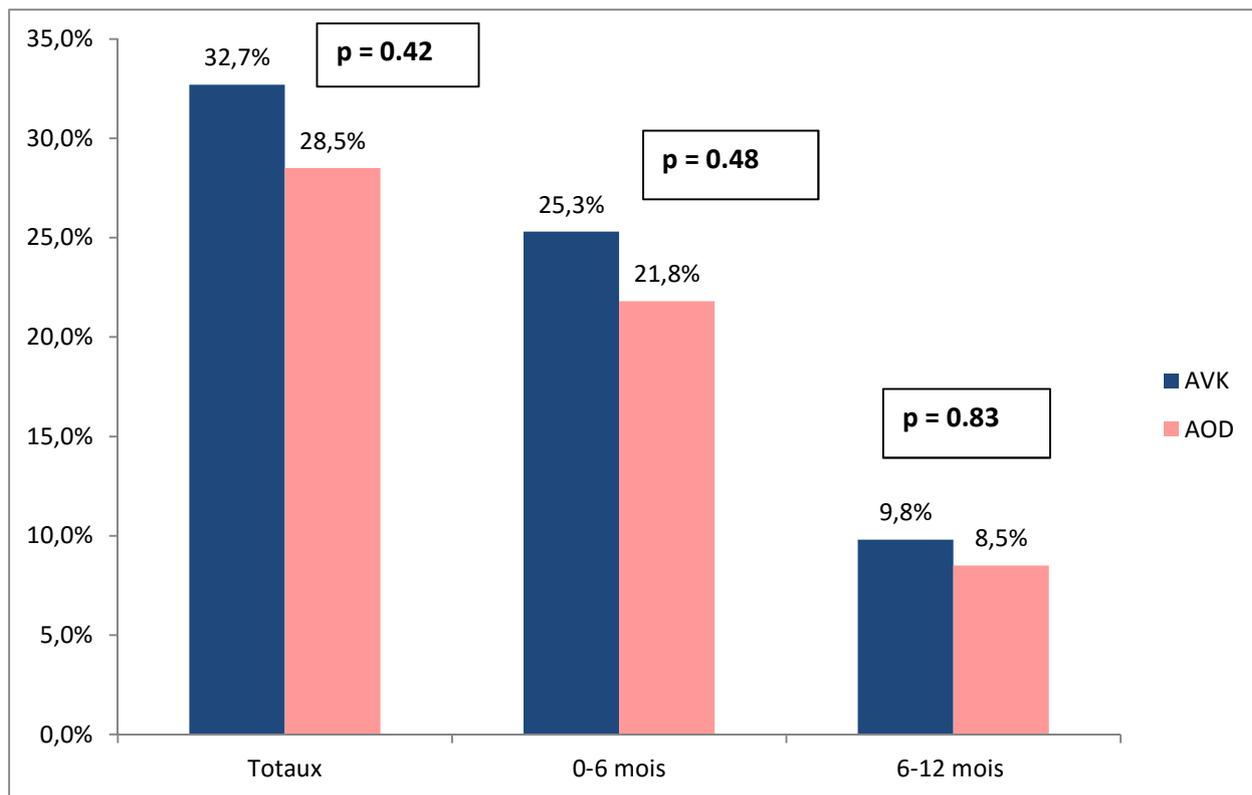


Figure n°8 : Graphique illustrant la survenue d'arrêts de traitement au cours de la première année de suivi

4 Discussion

4.1 Résumé des résultats

Notre étude a inclus 451 patients d'âge moyen 86.6 ± 5.3 ans entre le 01/01/2013 et le 16/06/2014. Ils étaient tous traités par anticoagulants (AVK ou AOD) à dose efficace dans le cadre d'une Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire. Le traitement était introduit durant l'hospitalisation ou était antérieur. La durée de suivi était de 12 mois après l'inclusion.

Les résultats de ce travail montrent que les AVK sont prescrits à une population plus fragile. La mortalité est plus faible sous AOD et on observe une tendance non significative à moins d'hémorragies sous AOD.

4.1.1 Comorbidités :

La particularité de notre étude était d'avoir une population très âgée et particulièrement fragile (patients hospitalisés en gériatrie). Les raisons d'hospitalisation étaient principalement les AVC, les décompensations cardiaques, pneumopathies, chutes et les troubles cognitifs majeurs.

4.1.2 Mortalité :

Les courbes de Kaplan-Meier montrent une mortalité supérieure dans le groupe AVK ($p=0.005$).

Ce résultat peut s'expliquer par les caractéristiques initiales de ce groupe de patients.

Ce groupe était plus âgé, avait plus d'antécédents de cancer, de chutes, de démence, témoignant d'un état de santé plus fragile.

4.1.3 Hémorragies :

Les hémorragies ont été classées en hémorragies majeures, mineures, et totales en prenant comme critère la classification ISTH ⁴¹.

L'incidence des hémorragies majeures et des hémorragies totales n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes. Cependant une tendance à moins d'hémorragies majeures (p=0.11) et moins d'hémorragies totales (p=0.06) a été retrouvée dans le groupe AOD.

L'absence de significativité pourrait être due à un manque de puissance (effectif insuffisant ou durée de suivi insuffisante).

4.1.4 Hémorragies totales :

L'incidence annuelle des hémorragies majeures chez les patients traités par AVK était de 8.3%. Elle était de 5.9% chez les patients traités par AOD.

L'incidence d'hémorragies majeures retrouvée dans notre étude chez les patients traités par AVK est plus élevée que celles publiées jusqu'à présent (8% dans notre étude contre 2 à 5% dans la littérature).

Parmi les études répertoriées⁴³ chez les patients de plus de 75 ans, traités par AVK dans le cadre d'une FANV.

- L'étude SPAF II a retrouvé un taux annuel d'hémorragies majeures de 4.2% dans une cohorte de 197 patients.⁹²

- L'étude ISCOAT a retrouvé un taux d'incidence de 5.1% d'hémorragies majeures dans une cohorte de 84 patients.⁹³
- Copland a retrouvé un taux de 2.9% par an dans une cohorte de 124 patients.⁹⁴
- Johnson a retrouvé un taux de 10% par an dans une cohorte de 228 patients.⁹⁵

Le taux est également plus élevé que dans l'étude de An sur la base Kaiser Permanent de Californie (4.91 pour 100 patients-années) ou celui de Roskell à partir de 47 études publiées jusqu'en 2012 (2.0 pour 100 patients-années).

Dans cette méta-analyse l'âge moyen était plus bas puisqu'il est de 63 à 82 ans selon les études. De même ces études comportaient une majorité d'hommes (de 49 à 70%).

Le taux est également plus élevé que celui publié dans l'étude EPICA de Poli qui portait sur des patients âgés de 80 et plus (1,87 pour 100 patients-années).

Le taux d'hémorragies majeures plus élevé dans notre étude peut s'expliquer par l'âge de nos patients (87 ans) supérieur à l'âge dans la plupart des études. De même, notre population se caractérisait par une importante polyopathie ayant nécessité une prise en charge gériatrique. Enfin, nos patients étaient inclus lors d'un événement médical aigu dans un état général plus altéré que dans la population habituelle où le recrutement est plutôt réalisé en ambulatoire.

4.1.5 Déterminants des hémorragies :

Déterminants des hémorragies sous AVK :

Les antécédents d'hémorragies graves sont prédictifs de la survenue d'une hémorragie dans le groupe AVK en analyse univariée (OR= 5.4 [IC₉₅ 1.72-17.8]). Poli ⁶² avait montré que le risque d'hémorragie majeure est multiplié par 7 en cas d'antécédents d'hémorragie.

Il existe un rôle péjoratif de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40ml/min) dans le groupe AVK (OR=2.30 [IC₉₅ 1.14-4.77]).

Comme nous, Lip ⁵⁷ a montré que l'insuffisance rénale était un facteur de risque d'hémorragies majeures. Jun ⁷⁰ a aussi retrouvé une augmentation des hémorragies majeures avec une augmentation de l'insuffisance rénale pour un seuil inférieur à 30ml/min en comparaison avec une clairance > 90ml/min. Fang ⁶⁹ a également montré qu'une clearance de la créatinine inférieure à 30ml/mn était un facteur de risque.

Une albuminémie inférieure à 30g/L est prédictive en analyse multivariée de la survenue d'hémorragie chez les malades sous AVK (OR= 2.03 [IC₉₅ 1.06–3.90], p=0.03). Ce rôle n'a pas été retrouvé chez les patients sous AOD. Abdelhafiz ⁷⁴ a également retrouvé un rôle significatif de l'hypoalbuminémie pour les AVK.

L'albumine joue un rôle dans le transport des AVK. En cas de dénutrition protéino-énergétique, en contexte inflammatoire, le taux d'albumine plasmatique peut chuter, augmentant la fraction libre des AVK qui sont fortement liés à l'albumine et majorant ainsi le risque hémorragique.

Déterminants des hémorragies sous AOD

Nous avons retrouvé un rôle péjoratif d'une baisse des plaquettes (<250000/mm³) chez les patients AOD (OR= 2.69 [IC₉₅ 1.06-6.85]).

Ce rôle péjoratif a été retrouvé pour les AVK dans l'étude de Hankey ⁷⁹ sur la survenue d'hémorragies intracrâniennes.

En revanche dans notre étude, l'insuffisance rénale en classe selon la médiane de la clairance de la créatinine n'est pas un facteur pronostic de la survenue d'hémorragies majeures dans le groupe AOD.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que les AOD ne doivent pas être prescrits en dessous du seuil de 30ml/min.

4.1.6 Score de risque hémorragique :

Dans notre étude, il n'a pas été montré de rôle prédictif du score de risque hémorragique (HAS-BLED) dans la survenue d'hémorragie quel que soit le type d'anticoagulant.

Il n'a pas été mis en évidence de rôle pronostic des autres variables testées alors qu'elles sont citées comme facteurs de risque d'hémorragies majeures dans la littérature : l'excès d'alcool, l'insuffisance cardiaque, l'augmentation de la pression artérielle.

D'autres facteurs habituellement décrits comme majorant le risque hémorragique n'apparaissent pas associés aux saignements :

- Le rôle de l'hypertension artérielle n'a pas été retrouvé bien qu'il soit noté dans l'étude d'Abdelhafiz ⁷⁸ et qu'il soit intégré dans les scores de risque d'hémorragie (HAS-BLED, ATRIA, HEMORR2AGES).
- Chen a retrouvé deux études sur treize où l'association entre la présence d'un diabète et la survenue d'une hémorragie majeure était positive en multivariée.⁷³
- L'âge en classe avec des seuils de 80 et 85 ans n'est pas un facteur de risque dans nos sous-groupes. Cependant de nombreux auteurs ont montré une augmentation du risque d'hémorragies majeures avec l'âge (Poli, An, Pautas, Torn, Hylek et Lip). Il faut noter que si Fang a retrouvé un risque relatif d'hémorragies majeures par classe d'âge ajusté de 1.2 chez les patients anticoagulés, il a montré dans l'analyse en univarié que le taux d'hémorragies extra-crâniennes était plus élevé dans la classe 70-79 ans par rapport à la classe <60 ans mais qu'il se stabilisait pour la classe >80 ans. ⁴⁸ La population de notre étude correspond aux deux classes d'âge les plus élevées et comme elles, n'a pas montré de rôle prédictif de l'âge.
- Le cancer n'a pas été retrouvé comme facteur de risque. Poli dans le sous groupe de patients AF de l'étude EPICA a retrouvé un rôle péjoratif de la présence de cancer avec un risque d'hémorragies majeures multiplié par 4.⁶²

- Dans notre étude, les chutes ne sont pas un facteur de risque d'hémorragies majeures. Les données de la littérature sont discordantes sur le rôle pronostique des chutes.

4.1.7 Déterminants de prescription :

Le choix du type d'anticoagulation était différent dans les deux groupes et dépendait de plusieurs facteurs.

La prescription des AVK était préférée chez les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, de néoplasies, de chutes, de démence, de clairance de la créatininémie <30ml/min et albuminémie inférieure à 35g/l.

La prescription des AOD était préférée pour les patients avec antécédents d'AVC, en l'absence d'insuffisance rénale.

En revanche l'âge, le sexe, l'HTA, les antécédents d'ulcères gastroduodénaux et d'antécédents d'hémorragie grave n'intervenaient pas dans le choix du type d'anticoagulant.

4.1.8 Arrêt des traitements plus fréquent dans le groupe AVK.

L'arrêt de l'anticoagulation est plus fréquent dans le groupe AVK avant un an (32.7% versus 28.5%).

Ce taux apparaît important et souligne la complexité d'un traitement anticoagulant chez des sujets très âgés.

Une analyse des déterminants des causes d'arrêt injustifié (ou non) est en cours.

4.2 Force du travail

La force de cette étude repose sur plusieurs points :

- Il s'agit d'une des premières études du suivi des AOD/AVK dans une population gériatrique. Cette population est en effet exclue des essais randomisés et peu d'études prospectives évaluant le taux d'hémorragies sous AOD chez les sujets de plus de 80 ans sont actuellement disponibles dans cette population spécifique.
- L'analyse porte sur une population âgée sans critère d'inclusion restrictif.
- La prise en charge au décours de l'hospitalisation était laissée à l'initiative du médecin généraliste sans intervention des investigateurs. Elle correspond donc à la pratique réelle.
- Nous avons recontacté les médecins en charge des patients en ambulatoire, ce qui nous a permis de n'avoir aucun perdu de vue.

Ce travail permet donc de disposer, chez les patients âgés de 80 ans et plus, porteurs d'une FA, de données cliniques de suivi concernant les AOD et de les mettre en regard de celles obtenues lors de la prescription d'AVK.

L'autre force de notre travail est liée au recrutement et au nombre de patients et à la qualité du suivi.

Ce type de données est crucial pour optimiser la prise en charge des patients très âgés, présentant majoritairement une fibrillation atriale non valvulaire.

4.3 Limites

La date d'initiation des AVK n'a pas été relevée systématiquement alors que pour les AOD il s'agissait d'une introduction récente.

Ceci peut avoir minimisé la différence des taux d'hémorragies entre les deux groupes, puisque classiquement l'incidence des hémorragies est plus importante dans les trois premiers mois de traitement.

La différence pourrait être plus en faveur des AOD, si la comparaison avait concerné uniquement des patients naïfs avant l'introduction des AVK. Cette analyse sera réalisée ultérieurement avec réévaluation de la date d'introduction des AVK.

Les deux populations (AVK et AOD) ne sont pas identiques à l'inclusion. En effet le choix du type d'anticoagulant dépend de caractéristiques cliniques des patients :

- Les AOD sont des nouveaux traitements chez les sujets âgés; on préfère les initier chez les patients les moins sévères.
- Cette différence peut expliquer la différence de mortalité observée sous AOD.

Lors des recueils téléphoniques de suivi, il existait un risque de sous-estimation des hémorragies mineures (le clinicien ne rapportant pas les hémorragies d'évolution favorable).

5 Conclusion

Notre étude indique que chez les sujets très âgés, hospitalisés en gériatrie,

- Les AOD sont bien tolérés après un suivi d'un an avec une tendance à moins d'hémorragies totales que sous AVK.
- Les AOD sont prescrits chez des patients avec moins de comorbidités.
- La mortalité est moindre sous AOD que sous AVK probablement en rapport avec les moindres comorbidités.
- Les déterminants du risque hémorragique sont différents sous AVK (dénutrition sévère, l'insuffisance rénale et l'antécédent d'hémorragie) et AOD (un taux de plaquettes inférieur à $250000/\text{mm}^3$).

Un suivi prolongé et l'inclusion d'un plus grand nombre de sujets, est prévu afin de pouvoir mieux déterminer la tolérance des AOD dans cette population spécifique.

Bibliographie

- ¹ Recommandations HAS <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf> (consulté le 03.03.2016).
- ² Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001 November; 86(5): 516-21. DOI : 10.1136/heart.86.5.516.
- ³ Go AS, Hylek EM, PHILLIPS KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*;285:2370-5.
- ⁴ Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014 Jun 16;6:213-20.
- ⁵ Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- ⁶ Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013 Jun;11(2):117-43.
- ⁷ Heeringa J, Van Der Kuip Da, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 Apr;27(8):949-53.
- ⁸ Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S1. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014 Jun 16;6:213-20.
- ⁹ Statistiques mondiales <http://www.statistiques-mondiales.com/union_europeenne.htm> (consulté le 23.01.2016).

-
- ¹⁰ Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469—73.
- ¹¹ Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, *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 ; 104 : 115-24.
- ¹² Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):824-9.
- ¹³ Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151(5):297-305.
- ¹⁴ Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2298-307.
- ¹⁵ Guo Y, Wu Q, Zhang L, et al. Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: is it enough to assess thromboembolic risk? *Clin Interv Aging*. 2010 May 25;5:157-62.
- ¹⁶ Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46.
- ¹⁷ Zeng WT, Sun XT1, Tang K1, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):157-63.
- ¹⁸ Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
- ¹⁹ Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):359-64.
- ²⁰ Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):229-34.
- ²¹ Fauchier L, Samson A, Chaize G, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open Heart*. 2015 Dec 1;2(1):e000290.

-
- ²² Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013.
- ²³ Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year : follow-up of the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 1181-9.
- ²⁴ Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338-46.
- ²⁵ Lamy C, Mas JL. Indication des anticoagulants dans la fibrillation auriculaire au regard du risque cérébrovasculaire. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Dec;11(1 Suppl):23-33.
- ²⁶ Marini C, De SF, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005 ; 36 :1115-9.
- ²⁷ Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2599-605.
- ²⁸ Haft JJ, Teichholz LE. High incidence of atrial fibrillation or flutter in stroke patients who have the clinical risk factors for stroke. *J Atrial Fibrill*. 2013;6:114–119.
- ²⁹ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
- ³⁰ Brembilla-Perrot B. Fibrillation auriculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-034-A-10, 2011.
- ³¹ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
- ³² Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke : predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003 ; 34 : 122-6.
- ³³ Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996 ; 27 : 1760-4.
- ³⁴ Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Seward JB, Bailey KR, et al. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000 : report of a community-based study. *Stroke* 2005 ; 36 : 2362-6.

-
- ³⁵ Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- ³⁶ Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, 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. *Lancet* 2007 ; 370 : 493-503.
- ³⁷ Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (Waspo). *Age Ageing* 2007 ; 36 : 151-6.
- ³⁸ Zhang JT, Chen KP, Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e409.
- ³⁹ European Heart Rythm Association ; European Association for Cardio Thoracic Surgery, CammAJ, KirchhofP, LipGY, SchottenU, SavelievaI, ErnstS, Van GelderIC, Al-AttarN, HindricksG, PredergastG, HeidbuchelH, AlfieriO, AngeliniA, AtarD, ColonnaP, De CaterinaR, De SutterJ, GoetteA, GorenekB, HeldalM, HohloserSH, KolhP, Le HeuzeyJY, PonikowskiP, RuttenFH, Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 ;31 :2369-2429.
- ⁴⁰ Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang PO. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *Rev Med Interne*. 2015 Jan;36(1):22-30.
- ⁴¹ Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4.
- ⁴² Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):675-83.
- ⁴³ Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, et al. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006;23(1):13-25.

-
- ⁴⁴ Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. *Thérapie*. févr 1999;54(1):21-27.
- ⁴⁵ Pouyanne P1, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
- ⁴⁶ EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. (non publiée)
- ⁴⁷ Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013 Jun;15(6):787-97.
- ⁴⁸ Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Aug;54(8):1231-6.
- ⁴⁹ Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):745-52.
- ⁵⁰ An J, Niu F, Lang DT, et al. Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jul 17;4(7).
- ⁵¹ Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 11;165(13):1527-32.
- ⁵² 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.
- ⁵³ Ono A, Kawamura I, Fujita T. Letter regarding article by Hylek et al, "Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation". *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):e538.
- ⁵⁴ Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, 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. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503.
- ⁵⁵ Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996 Aug 17;348(9025):423-8.
- ⁵⁶ Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, et al. Outcomes and safety of antithrombotic treatment in patients aged 80 years or older with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 May 15;107(10):1489-93.
- ⁵⁷ Lip GY, Clementy N, Pericart L, et al. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):143-50.
- ⁵⁸ Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):312-9.
- ⁵⁹ Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
- ⁶⁰ White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):239-45.
- ⁶¹ Mearns ES, White CM, Kohn CG, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014 Jun 24;12:14.
- ⁶² Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very old atrial fibrillation patients on VKA treatment: results of the EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Res*. 2013 Jan;131(1):12-6.
- ⁶³ Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8.
- ⁶⁴ Bond AJ, Molnar FJ, Li M, et al. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 2005 Jan 7;3(1):1.

-
- ⁶⁵ Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. 2011 Feb;161(2):241-6.
- ⁶⁶ Donzé J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012 Aug;125(8):773-8.
- ⁶⁷ Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005 Jun;118(6):612-7.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ Fang MC, Go AS, Chang Y, 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 Jul 19;58(4):395-401.
- ⁷⁰ Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015 Feb 3;350:h246.
- ⁷¹ Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jan;71(1):95-104.
- ⁷² Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1687-91.
- ⁷³ Chen WT, White CM, Phung OJ, et al. Association between CHADS2 risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jun;86(6):509-21.
- ⁷⁴ Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1470-8.
- ⁷⁵ Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1588-93.

-
- ⁷⁶ Poli D, Antonucci E, Marcucci R, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.* 2007;121(3):347-52.
- ⁷⁷ Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2168-74.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or Rivaroxaban: the Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke.* 2014 May;45(5):1304-12.
- ⁸⁰ Gage BF, Yan Y, Milligan PE, 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.
- ⁸¹ Hanon O. Les nouveaux anticoagulants et la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11(supplement 1):34-40 doi:10.1684/pnv.2013.0444.
- ⁸² Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- ⁸³ Bruins Slot KM1, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 8;8:CD008980.
- ⁸⁴ Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2015 Aug;101(15):1204-11.

-
- ⁸⁵ Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Dec;42(11-12):1239-49.
- ⁸⁶ Caldeira D, Gonçalves N, Ferreira JJ, et al. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Aug;15(4):259-65.
- ⁸⁷ Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;25(3):431-42.
- ⁸⁸ Badal M, Aryal MR, Mege J, et al. Evaluation of Trends of Inpatient Hospitalisation for Significant Haemorrhage in Patients Anticoagulated for Atrial Fibrillation before and after the Release of Novel Anticoagulants. *Heart Lung Circ.* 2015 Jan;24(1):94-7.
- ⁸⁹ Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014 May;62(5):857-64.
- ⁹⁰ Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015 Jan 13;131(2):157-64.
- ⁹¹ 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 antivitamine K.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6372793e0dfaf927308665a647ed0444.pdf consultée le 15/06/2016
- ⁹² Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 1996 Feb 26;156(4):409-16.
- ⁹³ Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):418-22.
- ⁹⁴ Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 24;161(17):2125-8.

⁹⁵ Johnson CE, Lim WK, Workman BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):655-9.

ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire téléphonique lors des appels des médecins généralistes

Questionnaire – évaluation des hémorragies sous NACO.

Nom :

Prénom :

Date de l'appel :

Date des dernières nouvelles :

Date de décès :

Raison du décès :

Le patient était-il toujours sous Pradaxa / Xarelto aux dernières nouvelles ?	
<input type="checkbox"/> oui	Interruption momentanée ? DATE : Cause de l'interruption : (intervention / ...) Durée de l'interruption : Changement de NACO ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non DATE Changement de posologie ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> non	Pour quelle raison ? <input type="checkbox"/> Hémorragie ? <input type="checkbox"/> Prise difficile ? <input type="checkbox"/> Effet indésirable ? _____ <input type="checkbox"/> Contre-indication ? insuffisance rénale : Cl < 30 ml/mn selon Cockcroft et Gault Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients Saignement évolutif cliniquement significatif Lésion organique susceptible de saigner Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus Insuffisance hépatique / maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie <input type="checkbox"/> Autre :
Y a-t-il eu une hémorragie ?	
<input type="checkbox"/> oui	Localisation de l'hémorragie ? Le patient a-t-il été hospitalisé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Geste d'hémostase ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non DATE : Transfusion ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Nombre :
<input type="checkbox"/> non	Anémie / baisse de l'hémoglobine <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non De combien :
Le patient a-t-il fait une thrombose ?	
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Localisation :
Surveillance clairance créatinine ?	
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Cockroft <input type="checkbox"/> MDRD <input type="checkbox"/> CKD EPI <input type="checkbox"/> non renseigné
Y a-t-il eu un effet indésirable ?	
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Lequel : DATE :

TITRE : Survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes âgées sous nouveaux anticoagulants oraux directs et anti-vitamine K lors d'une hospitalisation et leur suivi en médecine ambulatoire.

INTRODUCTION : Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont démontré leur intérêt dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) mais, chez les patients âgés, le risque hémorragique associé reste mal connu.

OBJECTIF : Evaluer le risque hémorragique des AOD et des anti-vitamine K (AVK) au sein d'une population gériatrique.

METHODE : Etude observationnelle de patients FANV > 75 ans, hospitalisés à l'hôpital Broca entre janvier 2013 et juin 2014. Un suivi téléphonique a été réalisé pour recenser l'apparition d'hémorragies et la survenue de décès. Les déterminants des hémorragies à un an ont été recherchés par une régression logistique.

RESULTATS : Ont été inclus 451 patients (71% de femmes), 300 sous AVK et 151 sous AOD. L'âge moyen était respectivement 87.1 (ds 5.4) et 85.7 (5.1) ans. Le MMS était à 19.1 (7.2); le score HASBLED à 2.3 (0.9). La clairance de la créatinine (Cockcroft) était de 48.8 (22.1) ml/min et l'albuminémie à 31.4 (5) g/l. Ont été recensées 103 hémorragies, avec une tendance moindre sous AOD (19.9%) que sous AVK (24.3%) à la limite de la significativité (p=0.06). Les facteurs associés à la survenue d'une hémorragie sous AVK étaient l'antécédent d'hémorragie grave (OR : 5.36 [IC₉₅[1.69-16.98]]), une clairance < 40ml/min (OR : 2.30 [1.13-4.68]) et une dénutrition sévère (OR : 2.03 [1.06-3.90]). Le seul facteur lié aux hémorragies sous AOD était un taux de plaquettes < 250 000/mm³ (OR : 2.69 [1.06-6.85]). Le taux de décès a été significativement plus faible dans le groupe AOD (21.8%) vs AVK (33.3%), p=0.005.

CONCLUSION : **En pratique courante au sein d'une population gériatrique, il existe une bonne tolérance des AOD en comparaison des AVK.**

Mots clés : Dabigatran, Rivaroxaban, Fibrillation atriale, personnes âgées, hémorragie, anti-vitamine K, Médecine Générale.

TITLE : Bleeding risk with Direct-acting oral anticoagulant et vitamin K antagonists in elderly patients hospitalized and ambulatory follow-up.

BACKGROUND: Direct-acting oral anticoagulant (DOAC) are known to be effective in patients with non valvular atrial fibrillation (NVAf) but few data on tolerance in elderly have been published.

OBJECTIVE: Compare after one year the risk of bleeding between hospitalized elderly patients with NVAf, receiving DOAC vs vitamin K antagonists (VAK).

METHODS: Observational study of elderly (>75 years old), hospitalized patients with NVAf, included between January 2013 and June 2014. Follow-up data on bleeding or death were obtained by phone calls with the General Practitioner. Risk factors of haemorrhages were estimated using a logistic regression.

RESULTS: Four hundred and forty one patients (71% were female) were included (300 VAK and 151 DOAC users). Mean age was respectively 87.1 (sd 5.4) and 85.7 (sd 5.1) years. MMSE was 19.1 (sd 7.2), HASBLED score was 2.3 (sd 0.9). Cockcroft's creatinine clearance was 48.8 (sd 22.1) ml/min, albumin was 31.4 (sd 5) g/l. One hundred and three bleedings outcomes were found, with a lower bleeding tendency for DOAC (19.9%) vs VAK (24.3%), p=0.06. Risk factors of bleeding with VAK were major anterior bleeding (OR 5.36 (95% CI, 1.69-16.98)), creatinine clearance <40ml/min (OR: 2.30 (95% CI, 1.13-4.68)) and hypoalbuminemia (OR: 2.03 [95% CI, 1.06-3.90]). Risk factors of bleeding with DOAC was a lower platelets rate < 250 000/mm³ (OR: 2.69 [95% CI, 1.06-6.85]). Death rate was significantly lower with DOAC (21.8%) than with VAK (33.3%), p=0.005.

CONCLUSION: **In common practice within elderly patients, DOAC are well tolerated in comparison with VAK.**

Keywords: Dabigatran, Rivaroxaban, Atrial Fibrillation, Elderly subjects, Hemorrhage, Vitamin-K antagonists, General practice.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**