



HAL
open science

Tolérance des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique veineuse chez les sujets âgés de plus de 80 ans

Thibaut Bergmann

► To cite this version:

Thibaut Bergmann. Tolérance des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique veineuse chez les sujets âgés de plus de 80 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01887083

HAL Id: dumas-01887083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01887083v1>

Submitted on 3 Oct 2018

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.

**Tolérance des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la
fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique
veineuse chez les sujets âgés de plus de 80 ans.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2017

Par Monsieur Thibaut BERGMANN

Né le 23 février 1989 à Nancy (54)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan	Assesseur
Monsieur le Docteur PEYROL Michaël	Assesseur
Monsieur le Docteur ARMERO Sébastien	Assesseur

**Tolérance des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la
fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique
veineuse chez les sujets âgés de plus de 80 ans.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2017

Par Monsieur Thibaut BERGMANN

Né le 23 février 1989 à Nancy (54)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan	Assesseur
Monsieur le Docteur PEYROL Michaël	Assesseur
Monsieur le Docteur ARMERO Sébastien	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

† Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

1. Yvon BERLAND
1. André ALI CHERIF
1. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUTILLO-TOUATI Amapola
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger

MM GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

FIECHI Marius PENE Pierre
FIGARELLA Jacques PIANA Lucien
FONTES Michel PICAUD Robert
FRANCOIS Georges PIGNOL Fernand
FUENTES Pierre POGGI Louis
GABRIEL Bernard POITOUT Dominique
GALINIER Louis PONCET Michel

MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

ROUX Michel RUFO
Marcel SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques

SAN MARCO Jean-Louis SANKALE
Marc SARACCO Jacques SARLES
Jean-Claude SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude SEBAHOUN
Gérard SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René STAHL André
TAMALET Jacques TARANGER-
CHARPIN Colette THOMASSIN
Jean-Marc UNAL Daniel

VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul VERVLOET
Daniel VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les

Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)

S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les

Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les

Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les

Professeurs M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)

Sir G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYSS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
BEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405
--

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

BIostatistiques, Informatique Médicale ET Technologies de Communication 4604

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-
PH) DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-
PH) SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BEROUD Christophe (PU-PH)

BERBIS Philippe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)

GROB Jean-Jacques (PU-PH)

MONCLA Anne (PU-PH)

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BRUE Thierry (PU-PH)

CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)

BOUBLI Léon (PU-PH)

BOYER Laurent (PU-PH)

BRETELLE Florence (PU-PH)

CHABOT Jean-Michel (PU-PH)

CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)

GENTILE Stéphanie (PU-PH)

COURBIERE Blandine (PU-PH)

SAMBUC Roland (PU-PH)

CRAVELLO Ludovic (PU-PH)

THIRION Xavier (PU-PH)

D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06 eme section)

TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)

MEGE Jean-Louis (PU-PH)

COSTELLO Régis (PU-PH)

OLIVE Daniel (PU-PH)

CHIARONI Jacques (PU-PH)

VIVIER Eric (PU-PH)

GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)

MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)

FERON François (PR) (69 eme section)

VEY Norbert (PU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)

DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)

CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)

DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)

FRERE Corinne (MCU-PH)

ROBERT Philippe (MCU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)

VELY Frédéric (MCU-PH)

LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64 eme section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65 eme section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65 eme section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ;
MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHILOSOPHIE 17
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH) Mis à jour 16/11/2016

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Monsieur Le Professeur Paganelli,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour le soutien inconditionnel à vos internes. Je suis honoré de vous avoir eu comme maître en tant qu'interne. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Rossi,

Merci d'avoir accepté si spontanément de faire partie du jury. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Gentile,

Merci d'avoir accepté si spontanément de faire partie du jury. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Peyrol,

Merci de participer à ce travail de thèse. Merci pour le partage de votre savoir et de vos conseils.

A Monsieur Le Docteur Armero,

Merci d'avoir accepté avec grande simplicité de participer à mon jury. Merci pour l'enseignement à vos côtés.

A Madame le Dr Couderc,

Merci pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Merci de votre présence et de votre disponibilité.

A Madame Godail Agnès,

Merci pour ton aide précieuse, dans la mise en forme et présentation de mes graphiques Excel.

A tous les médecins que j'ai rencontrés durant ces longues années d'études.
Pour le savoir qu'ils m'ont transmis. Je leur exprime ma gratitude.

A tous les patients que j'ai croisés et qui croiseront ma route
Qui m'ont appris l'humilité et qui ont participé à faire le médecin que je suis.

A ma maman (Béatrice),

*Merci pour ton amour. Merci pour tes encouragements, ton soutien
inconditionnel durant toutes ces années. Merci pour ta patience et ton écoute
dans les moments de doute.
Sans toi je ne serai pas devenu la personne que je suis aujourd'hui.*

A ma compagne (Perrine),

Merci pour ton amour, ton immense patience, et ton soutien.

A mon père (Bernard),

*Merci de m'avoir soutenu et encouragé durant ma première année de
médecine et la transmission de tes valeurs « ordre, travail et rigueur ».*

A mes frères (Baptiste et Lucas),

Merci pour votre amour.

A ma famille entière,

Merci.

A ma belle-famille,

Merci pour votre accueil chaleureux.

A tous mes amis,

Merci pour votre grand soutien dans les mauvais moments.

Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés et pour les futurs.

A mes co-internes,

Avec qui j'ai partagé joies et galères durant l'internat.

SOMMAIRE

I) INTRODUCTION.....	2
II) MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	4
Critères d'inclusion :	4
Critères de non inclusion :	4
Critères d'exclusion :	5
Protocole de l'étude :	5
Analyse statistique :	8
III) RÉSULTATS.....	9
Caractéristiques de la population incluse	9
Tolérance au cours de l'étude.....	14
Efficacité au cours de l'étude	16
Nombre de mois d'exposition sous AOD pleine dose.....	16
Modifications au cours de l'étude	17
Suivi gériatrique au cours de l'étude.....	19
Principales caractéristiques des patients ayant eu une hémorragie.....	20
IV) DISCUSSION	23
Résultats généraux :	23
Points forts de cette étude :	39
Limites de cette étude :	40
V) CONCLUSION.....	42
VI) BIBLIOGRAPHIE	43
VII) ANNEXES.....	51

I) INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, en particulier chez le sujet âgé. La FA augmente le risque et la sévérité des accidents vasculaires cérébraux (AVC), elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire, à une réduction de la qualité de vie, et à un surcoût en dépense de soins (1-2).

La prévalence de la FA augmente avec l'âge, le plus souvent chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance cardiaque (IC), de maladie coronarienne, maladie cardiaque valvulaire, obésité, diabète sucré ou maladie rénale chronique (3). Elle est de 0,1 % chez les moins de 55 ans pour atteindre 17,8 % chez les plus de 85 ans (4-5). L'incidence de la FA est de 20,7 pour 1 000 patients années à partir de 80 ans et jusqu'à 42,7 pour 1 000 patients-années chez les hommes entre 75 ans et 84 ans (5-6). La FA augmente le risque de faire un accident thromboembolique, et notamment un AVC ischémique. Après 80 ans, 36,2 % des AVC ischémiques seraient associés à une FA (7).

Comme la FA, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) voit son incidence augmenter avec l'âge de façon exponentielle. La MTEV est une pathologie fréquente : sa fréquence annuelle en France est de plus de 100 000 cas, à l'origine de 5 à 10 000 décès. L'incidence annuelle de la MTEV augmente avec l'âge, passant de 0,1 pour 1 000 personnes pour les hommes de 20 à 39 ans à près de 1 % après 75 ans (8). L'embolie pulmonaire (EP) représente un tiers des cas et on estime la mortalité précoce due à l'EP, à près de 10 % de la majorité des décès (9).

La MTEV a donc également un impact fort sur la mortalité et les coûts de santé.

Le traitement de ces pathologies repose sur l'anticoagulation. La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux a été estimée à 1,5 millions de personnes d'âge moyen 72,5 ; avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30 %. L'usage des antivitamine K (AVK), dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et comme responsable de 5 000 décès/an par accidents hémorragiques (10).

Face à cette iatrogénie et ses conséquences non négligeables les anticoagulants oraux directs (AOD) sont apparus sur le marché en 2008 et ont vu leur développement s'accélérer rapidement (11). Depuis 2014, trois AOD sont indiqués dans la prévention de l'AVC chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque. C'est l'indication numériquement la plus importante, puisqu'elle concerne 500 000 à 900 000 personnes en France. Ils ont tous les trois montré être aussi efficaces que la warfarine pour la prévention des AVC dans le cadre d'essais randomisés de grande taille : 18 113 patients pour le dabigatran (Pradaxa), un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)(12) ; 18 201 pour l'apixaban (Eliquis) et 14 264 pour le rivaroxaban (Xarelto), deux inhibiteurs directs du facteur Xa (13-14). Ils ont également montré leur efficacité concernant le traitement de la MTEV (15-17). Il existe un quatrième AOD, l'édoxaban dont la mise sur le marché est en attente en Europe (18-19).

Les AOD peuvent être prescrits en première intention dans le traitement de la FANV selon les dernières recommandations de l' *European Society of Cardiology (ESC)* en 2016 (3). Le traitement de la FANV chez les patients âgés de plus de 80 ans n'a pas été étudié spécifiquement et un consensus a établi qu'une demi-dose était souhaitable sans preuve de l'Evidence Base Médecine (EBM). En effet, ce consensus repose sur des analyses en sous-groupe (20-21).

Ainsi, les AOD sont utilisés à demi-dose avec un problème d'inertie thérapeutique.

Les recommandations conjointes de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFG) et de la Société Française de Cardiologie (SFC) reprennent l'argumentaire développé par l'*ESC* tout en soulignant également le principe de précaution chez les sujets âgés de plus de 80 ans chez lesquels peu de données sont disponibles (22). Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), la prescription d'AOD n'a pas sa place en première intention et reste une alternative au traitement par AVK et ce, même concernant la prise en charge de la FANV (23-24).

La gestion des antithrombotiques est un problème majeur de santé publique dans la médecine libérale. Le médecin généraliste (MG) au cœur de la prévention dans le dépistage de FA par la prise du pouls radial dès l'âge de 65 ans, éprouve des réticences à l'initiation d'un traitement par AOD du fait du rapport bénéfice (prévention de l'AVC

emboligène) - risque (hémorragie) chez les sujets âgés, présentant souvent des fragilités gériatriques qui peuvent constituer un frein supplémentaire à la prescription d'un AOD. Dans une première étude, il a été mis en évidence l'absence de traitement efficace en gériatrie lors de la FANV (25). Ceci a été confirmé par d'autres études de la littérature exposant ainsi les sujets âgés à un surrisque embolique par rapport au risque hémorragique dont l'appréciation n'est pas toujours objective (26-31).

Devant ce constat, il apparaissait intéressant d'étudier la tolérance et l'efficacité d'une prescription d'AOD pleine dose chez les patients âgés de plus 80 ans et présentant une FANV ou une MTEV, qui se limitera au traitement de l'EP. L'objectif de notre étude est de montrer la sécurité des AOD pleine dose pour une efficacité maximale.

II) MATÉRIEL ET MÉTHODE

Critères d'inclusion :

- âge \geq 80 ans.
- diagnostic électrocardiographique de FA ou flutter atrial primaire ou secondaire.
- ou diagnostic par angioscanner thoracique d'EP avec indication à un traitement d'une durée de 6 mois au moins.
- prescription sur l'ordonnance de sortie d'un AOD pleine dose à savoir soit :
 - Dabigatran 150 mg 2/j (32)
 - Rivaroxaban 20 mg /j (33)
 - Apixaban 5 mg 2/j (34)

Dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à savoir respect des posologies et des contre-indications figurant dans le Vidal.

Critères de non inclusion :

- démence évoluée (Mini Mental State Examination (MMSE) $<$ 18 si seul ou $<$ 15 avec IDE à domicile).
- antécédent (ATCD) d'AVC sévère avec handicap dans les 6 derniers mois ou d'AVC récent à l'appréciation du neurologue.

- FA valvulaire définie par la présence d'une prothèse valvulaire cardiaque ou d'un rétrécissement mitral.

Critères d'exclusion :

- clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min selon Cockcroft.
- modification de traitement à 3 mois de suivi.

Protocole de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive longitudinale multicentrique de type cohorte prospective incluant tous les patients consécutifs âgés de 80 ans et plus, répondants aux critères (d'inclusion et d'exclusion) définis plus haut, hospitalisés du 1^{er} novembre 2016 au 1^{er} mai 2017. Les patients ont été recrutés au sein des services de Cardiologie et Gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Nord, le service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire Timone appartenant à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) et les services de Cardiologie, Neurologie et Soins de Suite et Réadaptation (SSR) de l'Hôpital Européen (HE), tous localisés à Marseille. Les patients ont été inclus le jour de la sortie d'hospitalisation par un médecin du service, après réalisation d'une évaluation gériatrique simplifiée s'appuyant sur le modèle de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) (35).

Les critères étudiés dans l'étude sont :

- le lieu (établissements et services participants).
- les caractéristiques démographiques (âge, sexe).
- L'indice de masse corporelle (IMC).
- l'indication (FANV ou EP).
- le risque thromboembolique déterminé par le score CHA₂DS₂-VASc (**Annexe 1**) (36).
- le risque hémorragique est évalué par le score HAS-BLED et HEMMORR₂HAGES (**Annexe 2 et 3**) (37) (38).
- le type de FA (permanente, paroxystique, persistante) : La FA était paroxystique si de durée inférieure à 7 jours, généralement spontanément résolutive en 48h.

La FA était persistante si de durée supérieure à 7 jours ou si elle nécessitait une réduction par cardioversion (médicamenteuse ou par choc électrique externe). La FA était permanente lorsque l'arythmie était acceptée et qu'une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque était décidée.

- l'existence d'une cardiopathie, son type (ischémique, hypertensive, rythmique, valvulaire, dilatée, restrictive, IC à FE conservée).
- la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
- les caractéristiques épidémiologiques (comorbidités associées à savoir, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), coronaropathie, stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon Cockcroft (39) et MDRD (40), ATCD d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), IC congestive définie comme IC symptomatique ou FEVG ≤ 40 % et son stade selon la FEVG, facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) à savoir HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme actif, l'existence d'une anémie, d'un cancer (actif ou ATCD), ATCD de saignement actif avec hospitalisation .
- le mode de vie (vie en institution, infirmière diplômée d'État (IDE) à domicile, aide-ménagère).
- les ATCD de chute avec notion de chutes répétées (2 chutes ou plus par an), ATCD de chute dans les 3 derniers mois.
- le score de comorbidités de CHARLSON (**Annexe 4**) (41).
- le score cognitif MMSE (**Annexe 5**) (42). Les troubles cognitifs étaient définis par un score MMSE ≤ 23 .
- les scores de dépendance (Activity of Daily Living (ADL) (**Annexe 6**), Instrumental Activity of Daily Living (IADL))(**Annexe 7**)(43-44).
Un patient était défini comme dépendant s'il présentait un score ≤ 5 pour ADL et/ou un score IADL ≤ 2 .
- les fragilités gériatriques : polymédication (définie par médicaments ≥ 5), polypathologie (définie par ≥ 2 pathologies chroniques dont la FANV), dépendance fonctionnelle, trouble cognitif, antécédent de chute, dénutrition.
- les traitements : antithrombotique à savoir traitement préalable par AVK, antiagrégant plaquettaire (AAP) associé, le type d'AOD prescrit pour la FANV ou l'EP ; cardiovasculaires à savoir contrôle de la fréquence cardiaque (FC) dont

bêtabloquant, antiarythmique dont cordarone, diurétique, antihypertenseur dont inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA II); antidiabétique hypoglycémiant; psychotrope dont antidépresseur.

Au niveau biologique nous avons intégré dans notre analyse :

- le taux d'hémoglobine (Hb)
- les plaquettes sanguines
- la créatininémie
- l'albuminémie (Alb)

Ces données biologiques sont des éléments qui permettent d'analyser le risque hémorragique et la fonction rénale.

Nous avons complété notre étude avec le lieu de sortie des patients (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), retour au domicile (RAD) ou Soins de Suite et Réadaptation (SSR)).

Les MG ont été contactés par téléphone pour évaluer la poursuite du traitement par AOD pleine dose ou si des modifications thérapeutiques (demi-dose, arrêt) ont été faites, en précisant le motif. Un entretien téléphonique standardisé a permis notamment de rechercher la survenue d'évènements cardiovasculaires, hémorragiques, indésirables (EI) ou décès au cours du suivi à 3 mois puis à 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation. Les MG des patients qui avaient eu une modification de traitement à 3 mois étaient exclus de l'étude.

Le critère principal de tolérance était un critère composite associant l'hémorragie de tout type à savoir hémorragie majeure, hémorragie intermédiaire ou hémorragie non majeure cliniquement pertinente (HNMCP), et hémorragie mineure, définies selon les critères de l' *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* (**Annexe 8**) (45). Les hémorragies étaient aussi classées selon les critères *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)* et selon les critères *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)* (**Annexe 8**)(46-47).

Les autres critères de tolérance incluait toute autre hémorragie, les autres EI ou des anomalies de la fonction hépatique.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite associant la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique pour les patients ayant une FANV et la récurrence d'EP pour les patients ayant une EP. Les critères secondaires d'efficacité comprenaient le décès lié à la FA, le décès lié à l'EP et les décès de toutes causes.

Il était également demandé au cours de ce suivi, la survenue : de chute et son nombre, d'altération de la fonction rénale, du nombre de réhospitalisations incluant un passage aux urgences et son motif, d'une perte de poids en kg, de confusion, et d'une éventuelle institutionnalisation en EHPAD.

Analyse statistique :

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 20.

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population d'étude a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyennes et d'écart-types, ou de médianes et d'intervalles interquartiles en fonction de la distribution des données.

Des analyses secondaires en sous-groupes ont également été réalisées.

III) RÉSULTATS

Caractéristiques de la population incluse

Au total, 95 patients ont été inclus dans cette étude de cohorte prospective multicentrique (45 du CHU Nord, 3 du CHU Timone soit 48 de l'APHM et 47 de l'HE) au sein de Marseille entre le 1^{er} novembre 2016 et le 1^{er} mai 2017. L'étude s'est terminée le 1^{er} août 2017. Les patients étaient issus pour 81 % d'un service de Cardiologie, le reste de SSR (8,4 %), Gériatrie (6,3 %) et de Neurologie (4,2 %). L'âge médian était de 82 ans (25 % des patients étaient âgés de 84 ans ou plus) et les femmes représentaient 49,5 % de l'échantillon. La médiane de l'IMC était de 26,5 kg/m². Cinq patients présentaient un poids < 60 kg. Quarante-deux patients étaient traités pour FA (flutter), 11 pour une EP et 2 pour à la fois FA et EP. Parmi les patients ayant une FA (n=84), 35,8 % des patients avaient un diagnostic de FA paroxystique et 60,7 % un diagnostic de FA persistante ou permanente.

Les patients présentaient des FDRCV : 73,7 % une HTA, 50,5 % une dyslipidémie et 27,4 % un diabète. Parmi les comorbidités cardiovasculaires ; 71,6 % des patients présentaient une cardiopathie : ischémique chez 26,3 %, 23,2 % hypertensive, 21 % rythmique et 12,6 % une IC à FEVG conservée. La FEVG moyenne était de 55 % ± 9. 30 % des patients avaient une coronaropathie et un peu moins de la moitié (45,3 %) une IC congestive. Environ un quart des patients avait une IC stade I avec FEVG > 50 % et 20 % des patients une IC à FEVG < 50 %. Les comorbidités étaient représentées par 16,8 % de patients ayant un ATCD d'AVC ou AIT, le même pourcentage pour la BPCO. Enfin, 12,9 % des patients avaient un ATCD de cancer et environ 5 % avaient un cancer actif. La médiane de la clairance de la créatinine était de 65 ml/min selon Cockcroft et concernant le stade de l'IRC selon Cockcroft ; plus de la moitié (61,1 %) avait une insuffisance rénale (IR) légère ; 33,7 % des patients avaient une IR modérée alors que seulement 5 patients avaient une fonction rénale normale. La médiane de la clairance de la créatinine était de 77 ml/min selon MDRD et concernant le stade de l'IRC selon MDRD, plus de la moitié (55,8 %) avait une IR légère ; 20 % des patients avaient une IR modérée alors que 24,2 % avaient une fonction rénale normale.

L'ensemble des caractéristiques clinico-biologiques des patients est représenté dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques de la population incluse					
Recrutement	nbre(%)				
Établissement	CHU Nord 45(47,4)	CHU Timone 3(3,1)	HE	47(49,5)	
Service	Cardiologie 77(81)		Gériatrie	6(6,3)	
	SSR 8(8,4)		Neurologie	4(4,2)	
Âge	année				
Médiane	82	Intervalle interquartile	80 - 84		
Sexe	nbre(%)				
Féminin	47(49,5)	Masculin	48(51,5)		
IMC	kg/m2				
Médiane	26,5	Intervalle interquartile	24-29,4		
Stade IMC - nbre(%)	Dénutrition sévère 1(1,1)	Dénutrition 4(4,2)	Normal 29(30,5)		
	Surpoids 40(42,1)	Obésité I 15(15,8)	Obésité II 5(5,3)		
Indication	nbre(%)				
FA	81(85,3)	Flutter 3(3,2)	EP	11(11,5)	
FA	nbre(%)				
Type	FA paroxystique 30(32)	FA persistante 32(34)	FA permanente 19(20)		
Dont premier épisode	17(17,9)	11(11,6)	0		
Type cardiopathie	nbre(%)				
	Ischémique 25(26,3)	Hypertensive 22(23,2)	Rythmique 20(21)		
	Valvulaire 11(11,6)	Restrictive 9(9,5)	Dilatée 8(8,4)		
	IC à FEVG conservée 12(12,6)				
FEVG	%				
Moyenne-SD	55	± 9			
Comorbidités	nbre(%)				
FDRCV	Dyslipidémie 48(50,5)	Diabète 26(27,4)	HTA 70(73,7)	Tabagisme 8(8,4)	
Comorbidités	nbre(%)				
Autres	IC congestive 43(45,3)	Cardiopathie 68(71,6)	Coronaropathie 28(30)		
	ATCD AVC/AIT 16(16,8)	BPCO 16(16,8)	AOMI 4(4,2)		
	Anémie 22(23,2)	Cancer actif 5(5,2)	ATCD cancer 12(12,9)		
	ATCD saignement actif 4(4,2)				
Stade IC		I	II	III	
FEVG	> 50	24(25, 3)	40 < FEVG < 50	12(12,6) 40 < 7(7,4)	
Clairance créatinine	ml/min				
Cockcroft	Médiane 65	Intervalle interquartile	52 - 75		
MDRD	Médiane 77	Intervalle interquartile	63 - 88		
Stade IRC		normale	légère	modérée	
Cockcroft		5(5,2)	58(61,1)	32(33,7)	
MDRD		23(24,2)	53(55,8)	19(20)	
Hb	g/dL				
Médiane	12,9	Intervalle interquartile	12,2-14		

CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; HE : Hôpital Européen ; Nbre : nombre ; IMC : indice de masse corporelle ; FA : fibrillation auriculaire ; EP : Embolie pulmonaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SD : écart type ; FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; ATCD : antécédent ; HTA : hypertension artérielle ; IC : insuffisance cardiaque ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; Hb : hémoglobine

Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était de 4,66 ± 1,29. Environ 43 % des patients avaient un risque < 5 % par an de faire un AVC et 31 patients avaient un risque de 6,7 % par an de faire un AVC. Pour un peu plus de 20 % de notre échantillon, le risque de faire un AVC était environ de 10 %.

Concernant le score HAS-BLED, 33,3 % des patients avaient un risque hémorragique élevé pour une moyenne du score total de 2,22 ± 0,88. Le risque hémorragique était modéré pour 46,5 % de l'échantillon alors que 20 % avaient un risque faible.

Concernant le score HEMORR₂HAGES, la moyenne du score total était de 3,16 ± 1,39 alors que 39,1 % avaient un risque hémorragique élevé. Un peu plus de la moitié des patients avait un risque de saignement modéré alors que moins de 10 % avaient un risque de saignement faible.

Un seul patient avait une prescription de trithérapie antithrombotique.

La répartition des patients en fonction du score est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Scores du risque thromboembolique et hémorragique de la population ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire ou un flutter. (n=84)		
Score CHA₂DS₂-VASc	4,66 ± 1.29	
2	4	4,8 %
3	11	13,1 %
4	21	25 %
5	31	36,9 %
6	10	11,9 %
≥7	7	8,3 %
Score HAS-BLED	2,22 ± 0.88	
1	17	20,2 %
2	39	46,5 %
3	20	23,8 %
4	8	9,5 %
Score HEMORR₂HAGES	3.16 ± 1.39	
1	8	9,5 %
2	24	28,7 %
3	19	22,6 %
4	18	21,4 %
5	9	10,7 %
6	6	7,1 %

Sur le plan gériatrique, 95 % vivaient au domicile. Environ 21 % des patients bénéficiaient d'une IDE. Concernant les ATCD de chute, 20 % avaient chuté au moins 2 fois dans l'année précédant leur inclusion et 23,2 % avaient chuté dans les 3 derniers mois. Le score ADL moyen était de $5,3 \pm 1,4$ et le score IADL moyen était de $2,8 \pm 1,5$. Le score cognitif moyen MMSE était de $23,8 \pm 3,9$. Concernant l'albumine, sa valeur médiane était de 39,8 g/L et 25 % des patients avaient une albumine \leq à 35 g/L (définition de la dénutrition selon HAS). Au niveau du statut nutritionnel selon l'albumine, 12,7 % des patients étaient dénutris. Le score de CHARLSON moyen était de $2,64 \pm 1,29$: la moitié de l'échantillon avait un score inférieur à 3 ; environ un quart un score égal à 3 et 24,3 % un score supérieur ou égal à 4.

Concernant les fragilités gériatriques, 32,6 % des patients avaient des troubles cognitifs ; 28,4 % avaient un ATCD de chute, 17,9 % étaient dénutris et 41,1 % étaient dépendants. La polyopathie était représentée par 85,3 % des patients alors que la polymédication était représentée par 82,5 %. De plus, 78 % des patients cumulaient ces 2 fragilités. Le nombre moyen de fragilités était de $2,88 \pm 1,45$. Plus d'un quart des patients avait 2 fragilités et environ 40% en avaient 4 ou plus.

À la sortie d'hospitalisation, 78,9 % sont retournés à leur domicile tandis que 12,6 % et 8,4 % sont allés respectivement en SSR et EHPAD.

L'ensemble des caractéristiques gériatriques de la population incluse est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques gériatriques de la population incluse			
Mode de vie	nbre(%)		
	Institution 5(5)	Aide-ménagère 8(8,4)	IDE à domicile 20(21,1)
	Domicile 90(95)		
ATCD de chute	nbre(%)		
	Chute ≥2 en 2016	19(20)	Aide technique 28(29,5)
	Dans les 3 mois	22(23,2)	Canne 21(22,1)
Score autonomie	moyenne (SD)		
	ADL	5,3	± 1,4
	IADL	2,8	± 1,5
Score cognitif	moyenne (SD)		
	MMSE	23,8	± 3,9
Albumine			
Médiane	39,8	Intervalle interquartile	35,5-40
Statut nutritionnel	normal	dénutrition	dénutrition sévère
Albumine	<35	30<-<35	<30
Nombre (%)	83(87,4)	7(7,4)	5(5,3)
Score CHARLSON			
Moyenne (SD)	2,64	± 1,29	
Valeur-nbre(%)	1: 17(17,9)	2: 31(32,6)	3: 24(25,3)
	4: 18(18,9)	5: 1(1,1%)	≥6: 4(4,3)
Fragilités gériatriques	nbre (%)		
	Trouble cognitif 31(32,6)	Polypathologie 81(85)	Polymédication 78(82)
	ATCD chute 27(28,4)	Dénutrition 17(17,9)	Dépendance 39(41,1)
Nombre de fragilités			
Moyenne (SD)	2,88	± 1,45	
Valeur-nbre(%)	0: 5(5,3)	1: 11(11,6)	2: 25(26,3)
	3: 18(19)	4: 23(24,2)	5: 11(11,6)
	6: 2(2,1)		
Devenir – nbre(%)			
	RAD 75(78,9)	SSR 12(12,6)	EHPAD 8(8,4)

Nbre : nombre ; ATCD : antécédent ; SD : écart type ; ADL: Activity of Daily Living ; IADL: Instrumental Activity of Daily Living ; MMSE : Mini Mental State Examination ; RAD : retour au domicile ; SSR : soins de suite et réadaptation ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

Sur le plan thérapeutique, 12,6 % des patients avaient déjà utilisé des AVK et 23 % des patients étaient traités en association avec un AAP. Concernant le type d'AOD prescrit, 80 patients étaient sous apixaban, 14 patients sous rivaroxaban et une seule sous dabigatran. Concernant la prise en charge médicamenteuse de la FA ; 54,7 % prenaient un bêtabloquant et 44,3 % de la cordarone. La répartition des autres traitements était la suivante : 57,9 % de diurétique, 65,3 % d'antihypertenseur dont 41 % d'IEC ou d'ARA II, 16,8 % d'antidiabétique hypoglycémiant, 27,4 % de psychotrope.

L'ensemble des caractéristiques thérapeutiques de la population incluse est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques thérapeutiques de la population incluse			
Traitement préalable par AVK			
nbre - (%)	12	(12,6)	
AOD			
	nbre(%)		
	Apixaban 80(84)	Rivaroxaban 14(15)	Dabigatran 1(1)
AAP associé			
	nbre(%)		
	23	(24,2)	
Contrôle FC			
	nbre(%)		
	57(60,1)	Bêtabloquant	52(54,7)
Antiarythmique			
	nbre(%)		
	45(47,5)	Cordarone	42(44,3)
Psychotrope			
	nbre(%)		
	26(27,4)	Antidépresseur	6(6,3)
Diurétique			
	nbre(%)		
	55	(57,9)	
Antidiabétique hypoglycémiant			
nbre(%)	16	(16,8)	
Antihypertenseur			
	nbre(%)		
	62(65,3)	IEC ou ARA 2	39(41)

Nbre : nombre ; AVK : anti vitamine K ; AOD : anticoagulant oral direct ; AAP : antiagrégant plaquettaire ; FC : fréquence cardiaque ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Tolérance au cours de l'étude

La durée médiane du suivi était de 137 jours ; soit environ 4,6 mois. Quatre vingt-quinze patients ont été suivis pendant 3 mois : 6 patients ont présenté une hémorragie dont 2 événements hémorragiques majeurs, 2 intermédiaires et 2 mineurs selon la classification *ISTH*.

Cinquante-quatre patients ont été suivis pendant 6 mois : 2 patients ont présenté une hémorragie, toute considérée comme des événements hémorragiques majeurs selon la classification *ISTH*. Concernant les autres EI, une patiente a présenté une toxicité hépatique au rivaroxaban.

Aucune hémorragie n'a été responsable de décès. Parmi les 13 patients traités pour une EP, 1 seul a présenté une hémorragie post-traumatique. Sur les 8 patients ayant présenté une hémorragie, 2 patients étaient sous rivaroxaban et le reste des patients sous apixaban.

Le tableau 5 présente le type d'événement hémorragique survenu au cours du suivi selon la classification utilisée et la localisation de l'hémorragie, ainsi que les autres EI apparus (toxicité hépatique, ecchymose) au cours de l'étude.

Le diagramme 1 représente la courbe des hémorragies cumulées au cours du temps.

Diagramme 1. Courbe des hémorragies cumulées au cours du temps

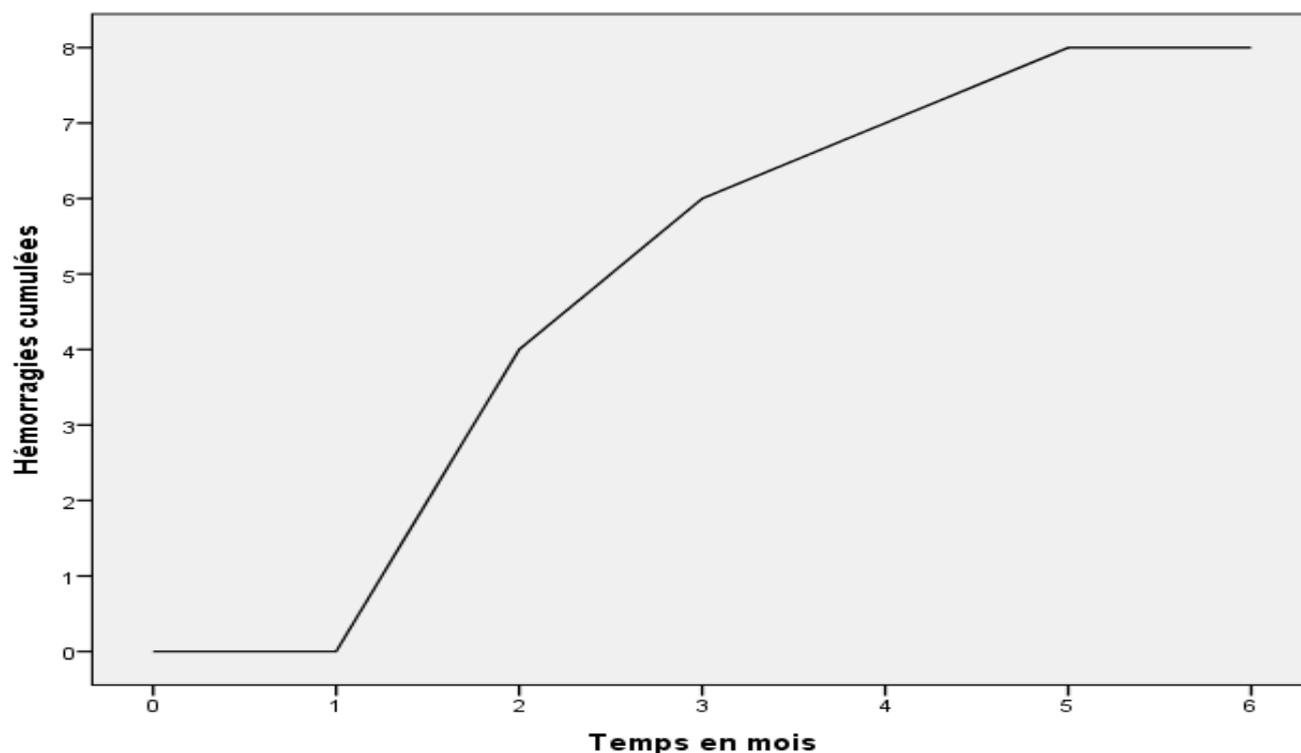


Tableau 5. Résultats sur la tolérance à 3 et 6 mois de suivi

Critère principal	Total	3 mois n=95	6 mois n1=54
Nbre de patients suivis			
Toutes Hémorragies	8	6	2
Classification ISTH	nbre		
Hémorragie majeure	4	2	2
Hémorragie intermédiaire	2	2	0
Hémorragie mineure	2	2	0
Classification TIMI	nbre		
Hémorragie majeure	2	1	1
Hémorragie mineure	0	0	0
Hémorragie minimale	6	5	1
Classification GUSTO	nbre		
Hémorragie sévère	2	1	1
Hémorragie modérée	0	0	0
Hémorragie moyenne	6	5	1
Localisation hémorragie	nbre		
Gastro-intestinale	4	3	1
Cérébrale	2	1	1
ORL	1	1	0
Urologique	1	1	0
Autres EI	nbre		
Toxicité hépatique	1	0	1
Ecchymose	1	1	0

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis ; GUSTO : Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries ; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction ; EI : évènement indésirable

Efficacité au cours de l'étude

Le critère principal d'efficacité composé de l'AVC ou de l'embolie systémique pour les patients ayant une FANV n'est survenu chez aucun patient à 3 et 6 mois. De même la récurrence d'EP n'est pas intervenue au cours du suivi des patients traités pour une EP. Au total, il y a eu 4 décès, tous non liés au diagnostic de FA ou d'EP et survenant dans les 3 mois de la sortie d'hospitalisation.

Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité chez les patients au cours du suivi à 3 et 6 mois.

Tableau 6. Résultats d'efficacité au cours du suivi à 3 et 6 mois			
Critère	nbre(%)	3 mois	6 mois
Nbre de patients suivis		n = 95	n1= 54
Critère principal:			
AVC ou embolie systémique		0	0
Récurrence d' EP		0	0
Critère d'efficacité secondaire:			
Décès liés à la FA:		0	0
Décès liés à l'EP:		0	0
Décès de toutes causes:		4(4,21)	0

Nbre :nombre

Nombre de mois d'exposition sous AOD pleine dose

La durée d'exposition était définie par le temps écoulé entre la date d'introduction d'un AOD pleine dose avant le début de l'étude et la date du suivi à 3 mois et 6 mois. La durée moyenne d'exposition à un AOD pleine dose pour la population de l'étude à 3 mois de suivi a été de 254,3 jours ; soit environ 8,5 mois.

La durée moyenne d'exposition à un AOD pleine dose à 6 mois de suivi a été de 418,4 jours ; soit environ 14 mois.

Parmi notre population initiale, 59 patients soit 62 % ont été mis sous AOD pleine dose au moment de l'inclusion. Ainsi concernant ces patients, la durée moyenne d'exposition à un AOD pleine dose a été respectivement de 77,9 jours (2,6 mois) et 168,8 jours (5,6 mois) à 3 et 6 mois de suivi.

Modifications au cours de l'étude

À 3 mois de suivi, il y a eu 21 modifications de traitement sur 95 patients : 8 patients ont vu leur posologie d'apixaban baissée de moitié dont 5 pour altération du DFG avec IR modérée : les biologies de contrôle réalisées retrouvaient une IR aiguë fonctionnelle sur IRC favorisée par une iatrogénie aux diurétiques. Deux patients en raison d'hémorragie et 1 patient traité pour EP en raison de l'association avec un AAP ont vu leur posologie d'apixaban baisser également. Il y a eu 13 arrêts dont 2 perdus de vue (PDV) et 4 en raison d'un décès. Les 7 arrêts restants étaient liés pour 3 patients à des hémorragies, une IR sévère avec DFG à 25 mL/min entraînant dans les suites un switch par warfarine. Après avis cardiologique, une patiente a arrêté son traitement devant l'absence de confirmation électrocardiographique du diagnostic de FA paroxystique, constaté sur l'écran du scope lors d'une coronarographie diagnostique. Un second patient a vu son traitement également arrêté après consultation de son cardiologue traitant devant un rythme sinusal à 8 semaines d'une ablation par radiofréquence de son flutter. Enfin, un patient a choisi personnellement l'arrêt de son traitement devant des ecchymoses à répétition, un premier épisode de FA paroxystique en contexte de fièvre, et une information claire loyale et appropriée de son MG sur les risques liés à l'arrêt d'une anticoagulation.

À 6 mois de suivi, il y a eu 8 modifications de traitement sur 54 patients : 5 patients ont vu leur posologie d'apixaban baisser de moitié dont deux pour hémorragies. Pour un patient dont le score CHA₂DS₂-VASc était 5, il s'agissait d'une réévaluation du risque hémorragique avec score HEMORR₂HAGES et HAS-BLED à 3, en raison d'un ATCD de tumeur vésicale avec anémie associée. Pour un autre patient sous AAP, c'était en raison d'une chute mécanique avec traumatisme bénin du bassin liée à la iatrogénie par un surdosage en psychotrope (prise par erreur d'un comprimé de SERESTA 50 mg). Devant l'augmentation du risque hémorragique (HAS-BLED à 2 et score HEMORR₂HAGES à 3), son MG a préféré baisser l'anticoagulation. Une patiente traitée pour EP et ATCD de FA paroxystique (score CHA₂DS₂-VASc à 6) qui vivait en EHPAD, avec un poids inférieur à 60 kg, un score HAS-BLED à 3 et HEMORR₂HAGES à 5, et 5 fragilités gériatriques dont une démence avec MMSE à 17, a fait une chute mécanique avec traumatisme crânien sans complication hémorragique. Par sécurité, son MG a réduit son anticoagulation. Il y

a eu 3 arrêts. Aucun arrêt n'a été lié à un décès, 1 en raison d'un PDV. Pour une patiente, traitée pour EP, son MG a décidé l'arrêt du traitement à 4 mois en accord avec le cardiologue estimant qu'il y avait une cause réversible (alitement dans un contexte de coxarthrose invalidante et douloureuse). Enfin, une patiente a dû arrêter son traitement par rivaroxaban en raison d'une hépatite toxique survenant vers le 5^{ème} mois de traitement.

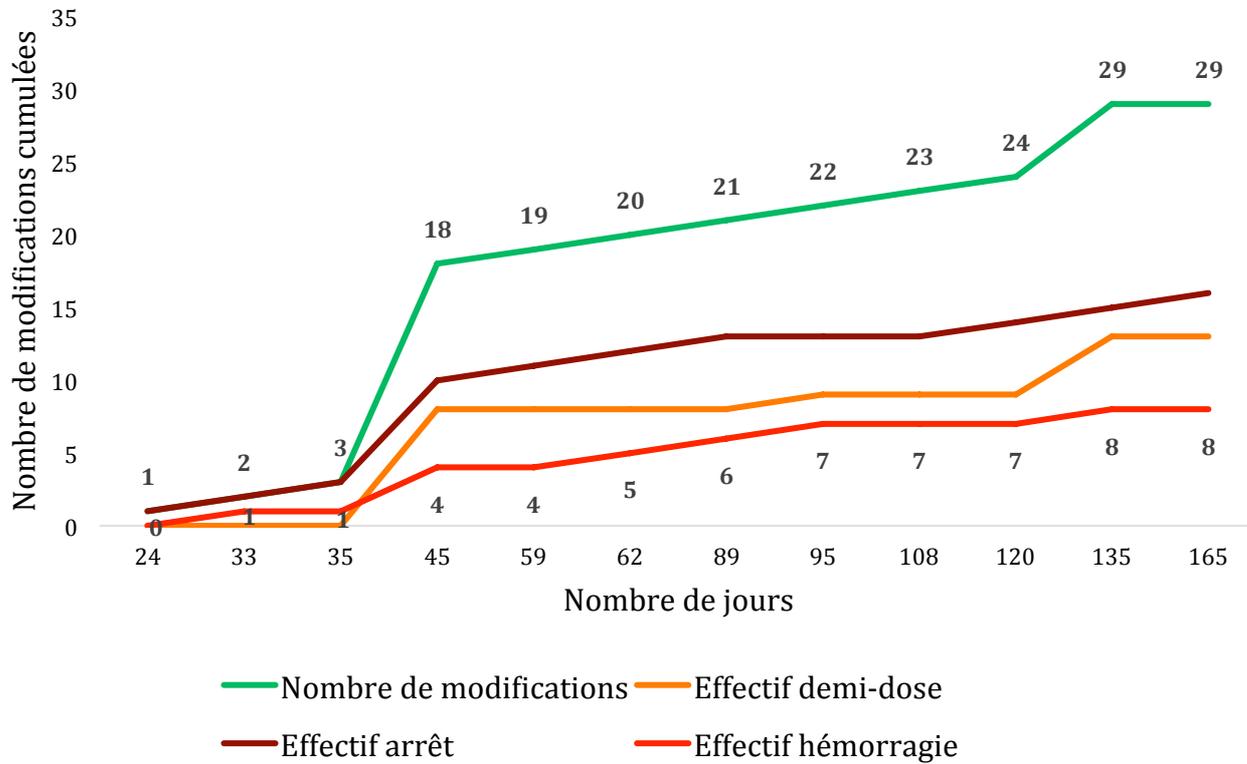
Le tableau 7 présente les modifications thérapeutiques à 3 et 6 mois de traitement.

Le diagramme 2 présente la courbe des modifications cumulées au cours du temps avec ses groupes (demi-dose, arrêt et hémorragie) au cours du temps.

Tableau 7. Modifications thérapeutiques à 3 et 6 mois de suivis			
Type de modification	nbre(%)	3 mois	6 mois
	Nbre de patients suivis	n=95 patients	n1=54 patients
Tout type		21(22,1)	8(14,8)
Demi-dose		8(8,4)	5(9,3)
Arrêt		13(13,7)	3(5,5)
Dont décès		4(4,2)	0
Dont Perdu de vu		2(2,1)	1(1,9)

Nbre : nombre

Diagramme 2. Courbes des modifications cumulées et ses groupes (demi-dose, arrêt, hémorragie) sur les 6 mois



Suivi gériatrique au cours de l'étude

À 3 mois, 38 % des patients ont été ré-hospitalisés, 3 % ont été institutionnalisés en EHPAD. Moins de 10 % ont présenté un épisode confusionnel ou une chute. Sur le plan biologique, 33 patients des 84 ayant eu un contrôle biologique de la fonction rénale ont eu une diminution de leur DFG selon Cockcroft de 17 % en moyenne par rapport au DFG initial. Enfin, 35 % des patients ont perdu du poids, en moyenne 4,6 kg.

À 6 mois, 20 % des 54 patients suivis ont été ré-hospitalisés, 6 % ont été institutionnalisés en EHPAD. Sur le plan biologique, 12 des 33 patients ayant eu une biologie de contrôle de la fonction rénale ont eu une diminution de leur DFG selon Cockcroft de 17 % en moyenne. Un peu plus de 10 % ont chuté et 6 % ont présenté un épisode confusionnel. Enfin, 13 % des patients ont perdu du poids, en moyenne 2,8 kg. Le tableau 8 présente l'ensemble des évènements gériatriques survenus à 3 et 6 mois de suivi.

Tableau 8. Suivi gériatrique à 3 et 6 mois

Critère	nbre(%)	3 mois N=95 patients	6 mois N1=54 patients
Hospitalisation		36(38)	11(20)
Institution		3(3,1)	3(5,5)
Chute		7(7)	6(11)
Confusion		5(5)	3(6)
Altération fonction rénale		33(35)	12(22)
Variation DFG en % - moyenne(SD)		-17 ± 16,8	-17 ± 14,3
Perte de poids		33(35)	7(13)
Nombre kg perdus - moyenne(SD)		4,6 ± 3,3	2,8 ± 1,53

Nbre : nombre ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; SD : écart type

Principales caractéristiques des patients ayant eu une hémorragie

Tous les patients étaient hospitalisés dans un service de Cardiologie et vivaient à leur domicile. L'âge médian était de 80 ans, 25 % étaient de sexe féminin. La médiane de l'IMC était de 25,5 kg/m².

Le score embolique CHA₂DS₂-VASc moyen était de 4,86 ± 1,33. Les scores hémorragiques moyens pour le HAS-BLED et HEMORR₂HAGES étaient respectivement de 2,14 ± 0,75 et 3,43 ± 1,72. La FEVG avait une valeur moyenne de 53 % ± 0,1. Le score cognitif moyen MMSE était de 24,3 ± 4,13 et le score de CHARLSON moyen était de 2,25 ± 1,16.

Concernant les fragilités gériatriques : 37,5 % des patients avaient des troubles cognitifs et 62,5 % un ATCD de chute. De plus, 25 % des patients étaient dépendants et 12,5 % étaient dénutris. Le nombre moyen de fragilités était de 3 ± 1,77.

Concernant les comorbidités cardiovasculaires, 87,5 % des patients avaient une cardiopathie, 50 % une IC congestive et une coronaropathie. Les autres comorbidités étaient de 25 % pour l'anémie et l'ATCD de cancer.

La médiane de la clairance de la créatinine selon Cockcroft était de 57,5 ml/min alors qu'elle était de 72 ml/min selon MDRD.

Seulement 2 patients qui ont présenté une hémorragie à 3 mois de suivi étaient sous AOD avant le début de l'étude.

La durée moyenne d'exposition avant survenue d'une hémorragie à 3 mois de suivi a été de 53 jours, sans tenir compte d'une éventuelle exposition antérieure (vs 72 jours). Deux des 6 patients ayant présenté une hémorragie dans les 3 mois du suivi avaient vu leur DFG baisser avec une variation inférieure à 10 % de leur DFG initial. La durée moyenne d'exposition avant survenue d'une hémorragie à 6 mois a été de 115 jours. Les deux patients concernés avaient vu leur DFG baisser d'environ 25 % par rapport à leur DFG initial.

Le tableau 9 présente l'ensemble des caractéristiques principales des patients ayant eu une hémorragie.

Tableau 9. Caractéristiques principales des patients ayant eu une hémorragie (n=8)

Critères démographiques			
Service-nbre(%)	Cardiologie 8(100)		
Âge-année	Médiane 80	Intervalle interquartile	80-81
Sexe-nbre(%)	Féminin 2 (25)	Masculin 6 (75)	
Mode de vie			
	Domicile 8(100)		IDE domicile 2(25)
Scores globaux			
	moyenne (SD)		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,86	± 1,33	
HAS-BLED	2,14	± 0,75	
HEMORR ₂ HAGES	3,43	± 1,72	
IMC			
	Kg/m ²		
Médiane	25,5	Intervalle interquartile	23,2-27,7
Albumine			
Médiane	40	Intervalle interquartile	38,6-40,5
FEVG			
	%		
Moyenne-SD	53	± 0,1	
Score cognitif			
	moyenne (SD)		
MMSE	24,3	± 4,13	
Score CHARLSON			
	moyenne (SD)		
	2,25	± 1,16	
Fragilités gériatriques			
	nbre (%)		
	Trouble cognitif 3(37,5)	Polypathologie 7(82,5)	Polymédication 6(75)
	ATCD chute 5(62,5)	Dénutrition 1(12,5)	Dépendance 2(25)
Nombre de fragilités			
Moyenne (SD)	3	± 1,77	
Comorbidités			
	Cardiopathie 7(87,5)	IC congestive 4(50)	Coronaropathie 4(50)
	ATCD cancer 2(2)	Anémie 2(25)	ATCD saignement 1(12,5)
Clairance créatinine			
	mL/min		
Cockroft	Médiane 57,5	Intervalle interquartile	50 – 83
MDRD	Médiane 72	Intervalle interquartile	64 - 97
Hb			
	g/dL		
Médiane	12,8	Intervalle interquartile	12,3-13,9
Indication			
	nbre(%)		
	FA 7(87,5)	EP 1(12,5)	
Thérapeutique			
	nbre(%)		
AOD type	Apixaban 6(75)	Rivaroxaban 2(25)	
Traitement associé	AAP 2(25)	Cordarone 3(37,5)	Bêtabloquant 6(75)
Suivi 3 mois			
	Hospitalisation 6(75)	Chute 1(12,5)	Confusion 1(12,5)
	Perte de poids 1(12,5)	Altération DFG 2(25)	EHPAD 0
Suivi 6 mois			
	Hospitalisation 1(12,5)	Chute 0	Confusion 1(12,5)
	Perte de poids 0	Altération DFG 2(25)	EHPAD 2 (25)

Nbre : nombre ; IMC : indice de masse corporelle ; FA : fibrillation auriculaire ; EP : Embolie pulmonaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MMSE: mini Mental State Examination ; SD : écart type ; ATCD : antécédent ; IC : insuffisance cardiaque ; Hb : hémoglobine ; AOD : anticoagulant oral direct ; AAP : antiagrégant plaquettaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

IV) DISCUSSION

Résultats généraux :

Concernant les hémorragies selon la classification ISTH :

Hémorragies majeures :

Patient 1 : < 3^{ème} mois

Traitement : EP apixaban.

Hématome intracrânien parenchymateux provoqué.

Facteur déclenchant traumatique secondaire à une chute dont l'étiologie était une dysfonction sinusale imposant l'arrêt de son anticoagulation par apixaban.

Scores gériatriques : score de comorbidité de CHARLSON à 1 et 1 fragilité gériatrique.

Suivi : 3 mois de son traumatisme, il a repris son AOD pleine dose après avis neurologique.

Patient 2 : < 3^{ème} mois

Traitement FA apixaban.

Hémorragie digestive dans un contexte de déglobulisation supérieure à 2g/dL d'Hb sans extériorisation associée. L'exploration par fibroscopie oesogastroduodénale et coloscopie réalisée lors de son hospitalisation n'a pas retrouvé l'origine de cette déglobulisation mais la recherche de sang dans les selles était positive.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 4, HAS-BLED et HEMMOR₂HAGES à 2.

Scores gériatriques : score de comorbidité CHARLSON à 1, aucune fragilité gériatrique.

Facteur favorisant : Traitement AAP associé pour le traitement d'une coronaropathie.

Suivi : Fermeture d'auricule.

Patient 3 : < 6^{ème} mois

Traitement FA apixaban.

Hématome semi-récent d'allure spontanée.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 5, HAS-BLED À 4 et HEMMOR₂HAGES à 5.

Scores gériatriques : CHARLSON à 3 et 4 fragilités gériatriques.

Facteur favorisant traitement AAP associé pour le traitement d'une coronaropathie.

Suivi une réduction de apixaban à 2,5 mg par prise.

Patiente 4 < 6^{ème} mois

Traitement FA apixaban.

Hémorragie digestive : recherche de sang dans les selles positive.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 5, HAS-BLED à 3 et HEMORR₂HAGES à 6.

Score gériatrique : CHARLSON à 3 et 5 fragilités gériatriques dont une démence avec MMSE à 17.

Facteur favorisant ?

Suivi une réduction de apixaban à 2,5 mg par prise.

Hémorragies intermédiaires :

Patient 5 < 6^{ème} mois

Traitement FA rivaroxaban.

Epitaxis prolongé.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 5, HAS-BLED à 2 et HEMMOR₂HAGES à 3.

Score gériatrique : CHARLSON 2 et 4 fragilités gériatriques.

Facteur déclenchant ?

Suivi méchage postérieur avec reprise apixaban à 2,5 mg.

Patiente 6 < 3^{ème} mois

Traitement FA apixaban.

Hématurie.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 7, HAS-BLED à 2 et HEMMOR₂HAGES à 4.

Score gériatrique : CHARLSON 4 et 4 fragilités gériatriques.

Facteur déclenchant : AAP.

Suivi : fermeture de l'auricule.

Hémorragies mineures :

Patient 7 < 3^{ème} mois

Traitement FA rivaroxaban puis apixaban.

Rectorragie.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 3, HAS-BLED et HEMMOR₂HAGES à 2.

Score gériatrique : CHARLSON 1 et 2 fragilités gériatriques.

Facteur favorisant ?

Suivi : réduction de apixaban à 2,5 mg par prise.

Patient 8 <3^{ème} mois

Traitement FA apixaban.

Rectorragie.

Scores globaux : CHA₂DS₂-VASc à 5, HAS-BLED à 1 et HEMMOR₂HAGES à 3.

Score gériatrique : CHARLSON 3 et 4 fragilités gériatriques.

Facteur déclenchant ?

Suivi : pas de modification thérapeutique.

Au total, la sévérité des hémorragies n'était pas proportionnelle au nombre de facteurs de risque (Il était donc difficile de prévoir le risque hémorragique en fonction du profil du patient) mais était en rapport avec un non-respect des directives (AAP associé). Cette analyse est confortée par la littérature (48) et soulignait donc le risque de saignement spontané sous AOD malgré les bonnes posologies prescrites.

Le réel surrisque hémorragique de l'association AOD et AAP indiqué pour le traitement des coronaropathies, est retrouvé fréquemment dans la littérature (49). L'association AOD-AAP (clopidogrel ou aspirine) est possible chez le sujet âgé, contrairement aux inhibiteurs du P2Y₁₂ (prasugrel et ticagrelor). Cette co-prescription de traitements antithrombotiques est naturellement survenue dans des essais cliniques contrôlés mesurant le bénéfice des AOD dans la FA. Dans ces essais, l'association d'un AOD à un AAP (aspirine et/ou clopidogrel) ne s'est pas traduite par un excès d'évènements hémorragiques comparée à l'association AVK-AAP (50). Pour certains AOD, la présence de facteurs de fragilité clinique comprenant la co-prescription d'un AAP peut justifier une réduction de la posologie. Moins souvent, l'association d'un AOD à un AAP peut se poser dans la MTEV. Les essais cliniques contrôlés et registres dont nous disposons ne montrent cependant pas d'excès d'évènements hémorragiques dans les cas moins nombreux de cette co-prescription. Des essais sont en cours dans l'AOMI mesurant le bénéfice d'un AOD ± un AAP sur la réduction d'évènements cardiovasculaires. Le risque hémorragique est également augmenté avec l'âge (51), les comorbidités (comme l'HTA, une cardiopathie évoluée (52)) et la polymédication (53). Dans le même contexte, les chutes et la démence sont associées à une mortalité accrue chez les patients atteints de

FA (54), sans preuve que ces conditions augmentent de façon marquée le risque d'hémorragie intracrânienne (55).

Concernant les scores globaux, notamment hémorragiques :

L'utilisation des scores CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED a permis aux praticiens d'estimer la balance bénéfice-risque de la prescription d'un AOD pleine dose. Nous avons introduit le score HEMORR₂HAGES à titre indicatif car il nous semblait plus représentatif pour la population âgée. En effet, lors de l'élaboration de ce score, l'âge moyen était de 80,2 ans à partir de la population de l'étude BAFTA. Les personnes âgées dans notre étude présentaient un risque élevé de faire un AVC mais également un risque hémorragique modéré selon HAS-BLED et HEMORR₂HAGES. Cependant, il faut rappeler que ces scores ont été validés avec les AVK mais que leur application a été extrapolée aux AOD. Un autre score hémorragique, le score ATRIA (anémie, IR sévère, âge > 75 ans, ATCD hémorragique, HTA) est disponible. L'intérêt et l'utilité de ces scores ne sont pas tant de poser l'indication à initier (ou pas) une anticoagulation mais bien d'estimer le risque hémorragique en cas d'initiation. L'étude AMADEUS, qui a évalué les performances de ces 3 scores hémorragiques a permis de conclure qu'ils présentent des capacités de prédiction du risque hémorragique assez modeste et que seul le score HAS-BLED a une valeur prédictive positive du risque d'hémorragie intracérébrale (56). Les scores de risque hémorragique dans la FA (HAS-BLED, ATRIA) ont été développés sur des faibles échantillons de population et ne sont pas toujours performants chez les populations de la vie réelle. Ainsi, un nouveau score a vu le jour, ORBIT avec pour items : baisse de l'Hb/hématocrite, ATCD d'anémie, ATCD de saignement, IR, traitement par AAP (57). Ce score avait une meilleure capacité prédictive du risque hémorragique comparé aux scores HAS-BLED et ATRIA dans l'étude ROCKET-AF (13). À ce jour, il n'existe aucun score hémorragique spécifique aux AOD. Récemment, un site Internet dédié à l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des AOD est disponible (58). Il a été créé par les structures médicales de la ville de Nancy en Lorraine avec la participation, entre autres de MG, d'angiologues et du CHU de Nancy (59). Il devrait être diffusé à l'ensemble des MG afin de les aider dans la gestion de la balance bénéfice-risque des AOD au quotidien notamment chez le sujet âgé.

Concernant le cas de toxicité hépatique au rivaroxaban :

La fréquence d'hépatotoxicité pour le rivaroxaban était entre 0,1 et 1 % dans les études cliniques et de tendance inférieure à celle des comparateurs. Dans la littérature, on retrouve des cas d'hépatites toxiques au rivaroxaban (60-61). Une publication intéressante a fait le point sur l'hépatotoxicité des AOD : à partir des registres de recueil des données de pharmacovigilance internationaux à savoir la *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)* aux Etats-Unis, ainsi que ceux de la base de données de pharmacovigilance VigiBase et celle de l'OMS ; les auteurs de ce travail ont montré que l'hépatotoxicité semble être associée à tous les AOD actuellement sur le marché. Ils ont conclu qu'il existait un signal de disproportion réel pour rivaroxaban que pour dabigatran ou apixaban évoquant un mécanisme idiosyncrasique (tous comme les autres AOD) (62). L'idiosyncrasie est la disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance. En effet, la lésion hépatique induite par rivaroxaban se produit à des doses thérapeutiques et n'est pas liée aux propriétés pharmacologiques attendues du médicament. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'hépatotoxicité du rivaroxaban n'est donc pas encore connu. Mais la localisation périvénulaire de la nécrose hépatique observée dans les biopsies issues de patients atteints, correspondant à une densité plus élevée de CYP3A4, est compatible avec la toxicité métabolique due au rivaroxaban et / ou à son métabolite plutôt qu'à un mécanisme immunitaire (63). Bien que plusieurs millions de patients reçoivent actuellement du rivaroxaban dans le monde entier, les lésions hépatiques sont peu fréquentes et généralement légères. Cependant, l'analyse de nos références bibliographiques met en évidence que le rivaroxaban peut provoquer des lésions hépatiques et qu'une surveillance active et post-commercialisation active devrait être poursuivie. D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes, respectivement fréquentes, rares et peu fréquentes. Des augmentations des ALAT et des ASAT ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec la dabigatran et l'apixaban. Quelques cas d'hépatites cholestatiques ou mixtes ont été rapportés avec le rivaroxaban, mais ces cas nécessitent un meilleur niveau de documentation avant de pouvoir valider un éventuel lien causal avec le médicament.

Entre le 6 mai 2009 et le 31 août 2013, 1 566 cas graves comprenant 68 EI hépatiques (4,34 %) liés au rivaroxaban ont été recensés par l'ANSM. Ces produits font donc l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les atteintes hépatiques (64). D'autant plus que le tout premier AOD commercialisé, le ximelagatran avait fait l'objet d'un retrait rapide du marché, en raison de nombreux cas anormalement élevés de cytolyses hépatiques supérieures à plus de 3 fois la normale (8 % des patients traités post-commercialisation) (65). Ainsi, il serait utile pour les MG de faire régulièrement des contrôles enzymatiques hépatiques pendant les premières semaines de traitement car les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes, notamment avec rivaroxaban.

Concernant l'efficacité :

Le risque embolique de faire un AVC était en moyenne très élevé pour les patients ayant une FANV (> 4 %/an). L'efficacité des AOD pleine dose est excellente pour le critère d'efficacité principal que ce soit FA ou EP. Les causes de décès des 4 patients traités par apixaban à 3 mois de suivi sont les suivantes :

- une patiente traitée pour FA à son domicile d'un arrêt cardio respiratoire (ACR) dans un contexte de cancer ovarien évolutif récidivant ;
- une patiente à l'hôpital pour ACR d'un cancer du sein avec métastases généralisées notamment fistulisation cutanée à l'abdomen, à 59 jours de l'introduction d'un AOD pour une EP ;
- un patient décédé à l'hôpital d'un choc septique compliquant une pneumopathie en centre de soins palliatifs à 24 jours de l'introduction d'un AOD pour une EP ;
- et un patient traité pour FA décédé à l'hôpital d'un choc septique compliquant une pyélonéphrite.

Les patients décédés avaient pour la majorité un score de CHARLSON ≥ 3 et avaient au minimum 5 fragilités gériatriques. Tous présentaient des troubles cognitifs (MMSE < 20) pris en charge par une IDE à domicile pour surveillance de la prise et de la tolérance des médicaments. Selon l'interprétation du score de CHARLSON, ces patients avaient un risque élevé de connaître une évolution défavorable. Ces résultats nous font nous intéresser à la gestion des AOD chez le patient âgé atteint de démence. Notre étude a volontairement exclu les démences modérées sans IDE à domicile ainsi que les

démences sévères mais ces résultats montrent la difficulté de prescriptions des traitements anticoagulants lors d'une démence. Il existe un risque de difficulté d'observance et un risque de chute. Dans une autre population âgée fragile, les patients âgés atteints de cancer, l'utilisation des AOD dans la MTEV ou la FANV doit être prudente car les essais ayant inclus des patients fragiles et atteints de cancer sont insuffisants (66).

Concernant les fragilités gériatriques :

Notre étude s'est appliquée à décrire les fragilités gériatriques car dans les essais cliniques pivots, elles n'ont pas été évaluées spécifiquement, limitant grandement l'utilisation des AOD (67). En effet, tous les essais cliniques de phase III ayant validé l'efficacité et la sécurité des AOD dans leurs deux indications représentaient entre 10 et 17 % pour les sujets âgés de plus de 75 ans dans la MTEV et respectivement 17 % (RE-LY), 25 % (ROCKET-AF) et 13 % (ARISTOLE) pour les sujets âgés de plus de 80 ans des 3 études pivots concernant la FANV. Ainsi, *T Vogel et al.* nous fait nous interroger sur les limites de l'*EBM* concernant l'utilisation des AOD notamment par la réflexion autour de la représentativité des personnes âgées dans les études (68). De plus, il évoque la différence de définition du phénotype de fragilité dans ces études par rapport à celle de référence en gériatrie (*Fried et al.*) (69). En effet, il était défini comme : âge > 75 ans, poids < 70 kg et $30 \leq \text{DFG (ml/min)} \leq 50$. Ainsi, cela renforce l'idée que la prescription d'un AOD chez un patient âgé doit être évaluée au cas par cas sur la base d'une analyse individualisée et rigoureuse du rapport bénéfice/risque et après la réalisation d'une EGS multidimensionnelle (70-71). La FA est un facteur de risque de démence (72). Les AOD ont une action rapide, ainsi qu'une demi-vie plus courte que les AVK. En cas de démence, il y a un réel risque de mauvaise observance. Du fait de l'absence de test biologique, permettant de connaître le niveau d'anticoagulation et d'une élimination rénale rapide, une mauvaise observance du traitement pourrait avoir plus de conséquences qu'avec les AVK (73). Ainsi, si les troubles cognitifs sont un facteur indépendant de non-prescription des AOD ; il n'a jamais été démontré que la démence augmentait le risque hémorragique des anticoagulants. L'existence de troubles cognitifs ne suffit pas en soi à faire récuser le traitement anticoagulant. En revanche, ces troubles doivent impérativement être dépistés chez les sujets âgés atteints de FA car ils ont un impact

négatif sur le pronostic, la compréhension de la maladie, des impératifs du traitement et sur la compliance, ce qui impose une surveillance des prises médicamenteuses. La polypathologie et polymédication étaient représentées de façon importante dans notre étude. Or le risque iatrogène est lié en partie à la polypathologie (74), mais il est aussi lié à la satisfaction du traitement qui permet d'améliorer l'adhérence dans les maladies chroniques comme la FA (75). Ainsi, une étude originale interrogeant des patients âgés en FA dans des conditions de visite chez un MG dans le 12^{ème} arrondissement de Marseille a montré que l'anticoagulation au long cours ne semblait pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie (QV) des personnes âgées (76). Mais il semblerait surtout d'après les auteurs, que les 28 patients traités par AOD (âge moyen $80,3 \pm 7,1$) avaient une meilleure QV que ceux sous AVK. La dépendance fonctionnelle, ainsi que la démence, l'ATCD de chute et la dénutrition n'étaient pas à négliger non plus dans notre étude. Cela confirme les constatations rapportées par les études menées par *De Breucker et al.* (77) et *Sanchez-Barba et al.* (78) sur les raisons de la sous anticoagulation des sujets âgés : les fragilités gériatriques (démence, malnutrition, dépendance fonctionnelle, risque de chute) et la dépression n'expliquaient pas la sous-prescription d'anticoagulation orale chez les personnes âgées. En revanche, une prescription d'AAP constituait un frein à l'initiation d'une anticoagulation. Souvent ces patients sont ceux qui ont le risque embolique le plus élevé malgré un risque hémorragique réel.

Malgré les ATCD de chute (30 %) et le risque de chute pour environ la moitié de nos patients, il n'y a pas eu d'hémorragie intracrânienne post-traumatique par chute mécanique. Dans notre étude, les ATCD de chute n'étaient donc pas un frein à la prescription d'anticoagulation efficace. Cela pourrait être valable si nous pouvions extrapoler aux AOD ce constat de la revue de la littérature réalisée en 2011 par *Sellers and al.* qui ne montre pas d'augmentation de saignement chez des patients âgés chuteurs et correctement anticoagulés (INR entre 2 et 3) en comparaison à un groupe témoin chutant et n'étant pas sous traitement par AVK (79). Il estime que pour être exposé à une hémorragie intracrânienne, un patient devrait chuter un peu moins de 300 fois par an qu'il soit sous AVK ou sous AAP. Cependant, le risque de chute et l'ATCD de chute peuvent être un frein à l'initiation d'une anticoagulation chez certains médecins. Dans une étude de gériatrie à Taiwan, il a été mis en évidence que le diagnostic de FA était associé à un risque de chute : les facteurs favorisants étaient la iatrogénie par benzodiazépine, la FA paroxystique et l'HTA (80). Le choix de l'introduction d'un AOD

est donc complexe en cas de risque de chute. Il doit être adapté à chaque patient en mesurant de la manière la plus éclairée possible le bénéfice du traitement par rapport à son risque (81). Enfin, certaines études ont montré que le risque d'AVC sans traitement par AVK dépasse souvent le risque de saignement, même chez les personnes âgées fragiles, chez les patients présentant un dysfonctionnement cognitif ou chez les patients avec des ATCD chutes (82-83). Ainsi, chez le sujet âgé fragile, il est impératif de s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient et le cas échéant par son entourage, de surveiller l'observance, de vérifier le poids et la fonction rénale (formule Cockcroft), avant son introduction et d'assurer un suivi. Le rapport efficacité/risque des AOD chez les sujets âgés en FA reste favorable, en particulier du fait d'un moindre risque d'hémorragie cérébrale. Récemment, une étude danoise a montré que l'augmentation de l'incidence des hématomes sous-duraux entre 2000 et 2015, était liée en partie à l'augmentation de prescription d'AVK chez les sujets âgés et que la plus grande probabilité concernait l'association AVK-AAP (84). Les AOD montraient un risque moindre.

Comparaison des résultats de tolérance et d'efficacité avec les études de la littérature :

- Par rapport aux deux études pivots qui ont permis l'AMM d'apixaban :

La comparaison des caractéristiques et des comorbidités de notre population d'étude avec la population de plus de 75 ans inclus dans les études chez des patients ayant une FANV traités par apixaban 2,5 mg 2/jour versus Aspirine (AVERROES) ou AVK (ARISTOLE), montre que le risque thromboembolique était plus faible dans ces études. Mais nous observons également une différence concernant les comorbidités. Dans notre étude 74 %, 17 %, 27 % et 45 % des patients avaient respectivement une HTA, un ATCD d'AVC ischémique, un diabète, une IC congestive versus 83 % et 83 % pour l'HTA, 20 % et 22 % pour l'ATCD d'AVC ischémique, 15 % et 21 % pour le diabète, 37 % et 24 % et pour l'IC congestive retrouvés respectivement dans les 2 études de sous-groupes de sujets âgés AVERROES (> 85 ans)(21) et ARISTOLE (> 75 ans)(20). Le score CHADS₂ moyen était de 2,7 ± 1,1 pour les deux études. Dans ARISTOLE, 33,7 % avaient un score HAS-BLED ≥ 3; 89 % une IR et la mortalité par année était de 5,7 %.

- Dans AVAERROES, le taux absolu d'AVC ischémique ou d'embolie systémique était de 1 % par an pour apixaban contre 7,5 % par an pour l'aspirine (HR 0,14 ; 95 % IC 0,02-0,48). Le risque d'hémorragie majeure était similaire pour apixaban 4,7 %/an et l'aspirine 4,9 %/an. Le taux d'hémorragie intracrânienne était plus bas pour apixaban par rapport à l'aspirine (AR 0,5 %/an versus 2,9 %/an ; HR 0,17 ; 95% IC 0,01-1,02, p=0,04) Parmi les 366 patients de ce sous-groupe, 39 % avaient reçu une demi-dose d'apixaban. Cette étude avait été arrêtée prématurément en raison d'une réduction de plus de 50 % pour le critère d'efficacité principal en faveur de l'apixaban.
 - Dans ARISTOLE, le taux absolu d'AVC ischémique ou d'embolie systémique était de 1,65 % par an pour apixaban 2,5 mg et 3,13 % par an pour warfarine (HR 0,52 ; 95 % IC 0,25, 1,08 ; p=0,52) contre 1,54 % pour les 4 888 patients sous apixaban pleine dose et 2,05 % pour warfarine (HR 0,75 ; 95 % IC 0,55-1,03 ; p=0,52). Quatre-vingt-quinze pourcents des 831 patients sous apixaban 2,5 mg avaient plus de 75 ans. Le taux d'hémorragie majeure était de 3,29 % par an pour apixaban 2,5 mg et 6,54 % par an pour warfarine (HR 0,55 ; 95 % IC 0,31-0,94 ; p=0,48) contre 3,21 % pour les patients sous apixaban pleine dose et 5 % pour warfarine (HR 0,66 ; 95 % IC 0,53-0,83 ; p=0,48).
- Par rapport aux autres études de la littérature récentes :
- La première publication de *Larsen et al.* est une étude observationnelle à l'échelle nationale à partir de 3 bases de données nationales danoises, d'août 2011 à octobre 2015, incluant 61 678 patients atteints de FANV qui étaient natives aux anticoagulants oraux (85). L'objectif de l'étude était d'étudier l'efficacité des AOD pleine dose et leur sécurité par rapport à la warfarine. La population de l'étude comportait 10 % de patients exposés à une pleine dose d'apixaban dont 33,7 % avaient plus de 75 ans. L'âge moyen de ces patients traités par apixaban était de 71,3 ans (65,8-77,2). En plus d'un risque thromboembolique plus faible (score CHA₂DS₂VASc à 2,8 ± 1,6), nous observons une différence significative concernant les comorbidités représentées (IC congestive 16 %, HTA 48 %, IR 2,4 %, BPCO 9 % vs 45 %,74 %, 95 % et 17 % pour notre étude). Le score HAS-BLED moyen

était de $2,3 \pm 1,2$ (association à un AAP 38 %). À un an, le taux d'AVC ischémique pour apixaban était 4,86 % par an, 3,78 % par an pour tout saignement ; 2,8 % par an pour les saignements majeurs et 0,46 % par an pour le saignement intracérébral. À 2,5 ans, les taux étaient globalement similaires. Les auteurs concluaient que tous les AOD semblent être des solutions de rechange sûres et efficaces à la warfarine dans un établissement de soins de routine. Aucune différence significative n'a été observée entre les AOD et la warfarine pour l'AVC ischémique. Les risques de mort, de saignement ou de saignement majeur étaient significativement plus faibles pour l'apixaban et le dabigatran comparé à la warfarine.

- La seconde publication de *Halvorsen et al.* est également une étude observationnelle utilisant les registres nationaux (registre norvégien des patients et base de données sur les ordonnances norvégiennes), et incluant des patients atteints de FA avec une première prescription d'AOD entre janvier 2013 et juin 2015 (86). Le critère d'évaluation principal était le saignement majeur ou cliniquement pertinent non majeur (CPNM) afin d'évaluer le risque de saignement. Puis chacun des AOD était comparé à la warfarine pour le résultat du critère principal. Au total, 32 675 patients ont été inclus, dont 20 % étaient traités par apixaban. L'âge moyen de ces patients traités par apixaban était de 74,5 ans et 50,6 % avaient ≥ 75 ans. Les différences de comorbidités avec notre étude étaient moins importantes : diabète 12 %, ATCD AVC ou AIT 14 %, HTA 65 %, ATCD saignement 15 %, BPCO 9 %, IRC 21 %, coronaropathie 28 %, 80 % un score de CHARLSON ≥ 1 . Le risque thromboembolique était plus faible avec un score moyen CHA₂DS₂VASc à 2,9, HAS-BLED ≥ 3 pour 46,6 % (association à un AAP pour 51 %). Vingt-neuf pourcents avaient une réduction de dose d'apixaban à 2,5 mg dont 82 % ≥ 75 ans. Le taux pour le critère principal était 10,6 % par année pour le groupe apixaban 2,5 mg et 11,4 % pour warfarine (HR 0,64 ; 95 % IC 0,52-0,80 ; $p < 0,001$) alors qu'il était de 7,78 % par année pour le groupe apixaban 5 mg et 11,4% pour warfarine (HR 0,73 ; 95 % IC 0,62-0,86 ; $p < 0,001$). Les auteurs concluaient que l'apixaban et le dabigatran étaient associés à un risque plus faible de saignement majeur ou CPNM par rapport à la warfarine. Le risque de saignement gastro-intestinal était plus élevé avec le rivaroxaban et

dabigatran par rapport à la warfarine. Le risque d'AVC n'a pas été abordé dans cette étude et, par conséquent, l'avantage optimal pour l'équilibre des risques entre la prévention des AVC et les saignements n'a pas pu être évalué.

- Une troisième publication s'intéressant à la tolérance de *Lip et al.* a été présentée au congrès de l'ESC 2016 (87). Cette étude de cohorte rétrospective a utilisé des bases de données issues de *MarketScan Commercial* et de l'assurance maladie, géographiquement représentatives de la population assurée commercialement aux États-Unis. Elle a inclus des patients nouvellement diagnostiqués pour FANV du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2014. Les patients âgés de plus de 75 ans ont été inclus dans une analyse de sous-groupe. Le saignement majeur a été défini comme le premier saignement nécessitant une hospitalisation. Parmi les 45 361 patients chez qui ont été introduits des AOD ou la warfarine, 7 438 (17 %) ont été traités par apixaban. L'âge moyen de ces patients était de 69 ans \pm 12,3. 36,9 % étaient des femmes. Le risque thromboembolique était plus faible que notre étude, score moyen CHA₂DS₂VASc à 2,9 ; le risque hémorragique moyen HAS-BLED à 2,2 similaire. Le score de comorbidité CHARLSON moyen était plus faible à 1,9. Parmi les comorbidités : 74 % HTA, 14 % ATCD AVC ou AIT, 20 % IC congestive, 33 % coronaropathie. La durée moyenne d'exposition au traitement par apixaban a été de 148 jours, médiane 96. Les 13,5 % de réduction de dose d'apixaban à 2,5 mg n'ont pas été comptabilisés dans l'analyse statistique ainsi que les autres patients traités par dabigatran 110 mg ou rivaroxaban 15 mg. Le taux d'événement hémorragique majeur était de 0,75 % pour apixaban à 3 mois et 1,2 % pour la warfarine. À 6 mois, il était de 1,2 % pour apixaban et 2 % pour la warfarine. La population âgée de 75 ans traitée par apixaban représentait 5,6 % de l'échantillon. Dans ce sous-groupe, l'initiation à l'apixaban seulement a été associée à un risque significativement plus faible d'un premier événement de saignement majeur par rapport à l'initiation à la warfarine. Les AOD ont été comparés entre eux : les patients traités par rivaroxaban avaient un risque significativement plus élevé de saignement majeur par rapport aux patients traités par apixaban. Les différences pour les cohortes appariées d'apixaban-dabigatran et de dabigatran-rivaroxaban n'étaient pas statistiquement significatives. Enfin, les auteurs concluaient qu'en environnement réel, parmi les

patients atteints de FANV initiant un premier AOD, ceux qui ont initié l'apixaban et le dabigatran ont un risque significativement plus faible de saignements majeurs par rapport à la warfarine alors que l'initiation au rivaroxaban expose à un surrisque hémorragique significatif par rapport à la warfarine. Ces résultats sont retrouvés dans une autre cohorte rétrospective à partir de la base de données Humana, menée également aux Etats-Unis entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 septembre 2015 confirmant que l'apixaban semble avoir une meilleure efficacité et tolérance que dabigatran, mais toujours non significatif (88).

- Nous retrouvons cette tendance dans l'étude de *Hernandez et al.* (89) qui a également comparé la tolérance des AOD mais aussi l'efficacité à la warfarine et entre eux. Par rapport à la warfarine, les AOD sont plus efficaces pour prévenir les AVC, mais leur risque de saignement varie, le rivaroxaban ayant un risque plus élevé que la warfarine. D'autre part, il n'y avait aucune différence d'efficacité entre les AOD. Au total, l'apixaban avait le profil d'efficacité, de sécurité et de persistance le plus favorable.
- Dans une cohorte rétrospective menée dans 275 hôpitaux Japonais, dont les résultats ont été publiés le 31 août 2017, et incluant 38 662 malades atteints de FANV, 13 % étaient traités par apixaban (90). L'étude a comparé le risque d'évènements hémorragiques entre AOD et la warfarine. Si pour tout saignement majeur, les AOD ont tous montré être à risque significativement plus faible que la warfarine ; seul apixaban a montré être moins à risque de tout autre saignement.
- L'étude la plus récente à ce jour dans la littérature est une cohorte rétrospective réalisée entre novembre 2010 et février 2015 à partir d'une base de données aux Etats-Unis s'intéressant à la comparaison des évènements hémorragiques majeurs entre les AOD et la warfarine (91). Parmi les 44 057 patients inclus, 8,37 % étaient traités par apixaban. Pour ces patients, 40,9 % étaient des femmes, l'âge moyen était 69 ans. 40,2 % avaient plus de 75 ans. Le risque thromboembolique était plus faible avec un score moyen CHA₂DS₂VASc à $3,2 \pm 1,9$ et le risque hémorragique était similaire avec un score moyen HAS-BLED $2,1 \pm 1,3$ (association à un AAP pour 10,5 %). Bien qu'encore une fois, la

population est plus jeune que notre étude avec également moins de femmes ; les comorbidités se rapprochent de celles de notre étude voir dans certains cas plus élevées en taux : HTA 60 %, diabète 29,4 %, ATCD AVC/AIT 15,6 %, coronaropathie 36,6 %, IC congestive 28 %, AOMI 20 %, ATCD saignement avec hospitalisation 14 %. Le score de CHARLSON moyen était de $4,5 \pm 2,3$, supérieur à celui de notre étude. Les taux de saignements majeurs dans cette étude (2,8 % à 6 % pour 100 patients-années) étaient significativement plus élevés que les taux dans les essais pivots, et conformes aux rapports récents des registres des AOD. Ces résultats reflètent vraisemblablement la différence entre une population d'essais cliniques et des patients du monde réel. Le taux d'hémorragie majeure pour apixaban était de 3,3 % par an, 0,9 % au niveau gastro-intestinal et 0,7 % au niveau cérébral par an. Par comparaison, ils étaient respectivement de 6 %, 2,2 % et 1,1 % pour la warfarine. En s'intéressant aux sous-groupes, les taux en pourcentage variaient selon la présence ou non de certaines caractéristiques à savoir : 4,77 vs 3,71 si âge >75 ans ; 5,02 vs 2,75 si IC, 4,17 vs 2,97 si diabète ; 3,87 vs 2,15 si HTA ; 5,45 vs 3,07 si IR sévère ; 6,56 vs 2,86 si ATCD AVC/AIT ; 3,77 vs 1,11 si $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$; 5,23 vs 2,3 si HAS-BLED ≥ 3 , 4,26 vs 3,12 si ATCD de saignement avec hospitalisation et 5,62 vs 2,95 si association à un AAP. Il n'y avait pas d'information concernant une éventuelle réduction de dose d'apixaban. Ainsi, apixaban et dabigatran ont été associés à un risque de saignement majeur inférieur à celui de la warfarine ou du rivaroxaban ; cependant, l'apixaban avait un risque plus faible de saignement gastro-intestinal majeur que le dabigatran. Ces résultats peuvent donc nous aider à informer le choix d'un agent optimal, qui doit équilibrer l'efficacité et le risque de saignement chez les patients complexes.

- La méta-analyse de *Bail et al.* publiée dans la revue *The American Journal of Cardiology* le 1^{er} août 2017, a montré à travers une recherche exhaustive dans la revue de la littérature (*PubMed, the Cochrane Library, Clinicaltrials.gov*), que l'efficacité d'apixaban était similaire à la warfarine avec une meilleure sécurité dans le risque d'hémorragie majeure chez les patients ayant une FANV (92). Elle montrait une efficacité similaire à tous les autres AOD, notamment edoxaban, dont l'AMM est en attente en Europe. Enfin, le risque hémorragique majeur est

moindre que rivaroxaban et similaire au dabigatran dans les études du monde réel.

- Enfin, une méta-analyse publiée par *Ruff CT et al* montre que l'utilisation de faibles doses d'AOD était associée à une augmentation des AVC ischémiques comparativement à la warfarine (93).
- Dans notre étude, les patients traités pour une MTEV, à savoir l'EP étaient peu nombreux. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant au traitement de l'EP seul par AOD pleine dose. Plusieurs AOD ont une indication dans la MTEV (94). Malheureusement, il n'y a pas d'essais en tête-à-tête à ce jour comparant les différents AOD entre eux en termes de sécurité et d'efficacité. Cependant, une méta-analyse réalisée par *Hirschl et al.* visait à fournir des comparaisons indirectes entre les AOD (95). La méta-analyse n'a révélé aucune différence entre les AOD et la warfarine en ce qui concerne la MTEV récurrente et la mort. Les saignements majeurs ont été considérablement réduits par le rivaroxaban et l'apixaban. Les saignements majeurs composites et les saignements NMCP ont été considérablement réduits par le dabigatran, l'apixaban et l'edoxaban. Aucune différence n'a été trouvée entre les AOD en ce qui concerne l'efficacité, mais l'apixaban semblait réduire l'incidence des saignements majeurs plus que le dabigatran et l'edoxaban. En ce qui concerne le résultat de saignement composite, apixaban semble mieux que tous les autres AOD.

Concernant la conduite des médecins généralistes dans les modifications thérapeutiques :

Les MG étaient attentifs au risque hémorragique sous AOD lors du suivi, notamment l'existence d'une iatrogénie (association à un AAP notamment), d'une altération de la fonction rénale, ou d'un risque de chute et adaptaient en conséquence la posologie de l'AOD. Dans la littérature, on retrouve cette attitude bienveillante mais contrairement à notre étude la qualité de la fonction rénale était par contre un critère plus secondaire (96). Cet article concluait que les freins à la prescription d'une anticoagulation orale

sont souvent sans fondement rationnel. Une thèse de médecine générale a montré que les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses avec les AOD même si la différence s'explique par le grand nombre d'interactions médicamenteuses de niveau 1 avec les AVK. Cette étude rappelle le rôle central du MG dans la prévention d'interactions médicamenteuses (97). D'autre part, bien que nous ayons décrit la clairance de la créatinine selon les deux équations connues, Cockcroft et MDRD ; il faut rappeler que les modifications de posologie ont été faites par les MG selon la formule de référence utilisée notamment dans les études pivots, à savoir Cockcroft. En effet, si la formule MDRD est souvent utilisée chez le sujet âgé, il faut noter que cette dernière a tendance à sous-estimer l'altération de la fonction rénale chez le sujet âgé (98-99). Dans la littérature, il a été démontré que cela pouvait entraîner des discordances de posologie, notamment chez rivaroxaban ou dagibatran (100). Dagibatran peu représenté dans notre étude, semble plus exposé aux interactions médicamenteuses que les autres AOD (101). Il a d'ailleurs fait l'objet de remise en question de son rapport bénéfice-risque dans la littérature (102-103). Actuellement, c'est le seul qui dispose d'un antidote : l'idarucizumab (104). Les modifications posologiques dans notre étude pour IR aigue sur IRC renforcent l'idée qu'en gériatrie, les MG doivent prêter une attention toute particulière aux associations de ces AOD aux médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale : anti-inflammatoires non-stéroïdien, IEC, sartans et diurétiques (105). Ces trois médicaments sont souvent prescrits en duo et doivent alerter le MG. Ce dernier doit être vigilant en contrôlant régulièrement la fonction rénale du patient, d'autant plus si celui-ci est exposé à un AOD pleine dose en association. La iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé est la première cause d'hospitalisation évitable : des recommandations avec des tableaux didactiques sont disponibles afin d'alerter le praticien sur les associations médicamenteuses potentiellement nuisibles au sujet âgé (106). Quelle place pour les AOD en pratique hospitalière ? Un article présentant une étude dans un service de médecine interne incluant des sujets âgés d'âge moyen $76 \pm 15,2$ ans, traités pour une FA (67,2 %) et MTEV (22,4 %), a essayé de répondre à la question concluant qu'en raison de l'IR fréquemment retrouvée chez les patients hospitalisés, seulement 50 % des patients étaient éligibles à un AOD (107). Par comparaison à notre étude, les autres caractéristiques étaient en moyenne : IMC $27,9 \pm 6,8$; CHARLSON $6,3 \pm 2,8$; CHA₂DS₂-VASc à $4,6 \pm 1,6$; HAS-BLED à $2,7 \pm 1,4$. Bien que les scores embolique et hémorragique étaient similaires à notre étude, on remarquait une

différence significative concernant le score de CHARLSON laissant suggérer une polyopathie et des fragilités plus importantes que notre étude. En effet, 15,3 % des patients avaient un ATCD d'ulcère digestif, 10,7 % une IR sévère ou terminale. Ces deux comorbidités contre-indiquent l'utilisation d'un AOD du fait de l'exposition à un surrisque hémorragique. Cette population est représentative de celle rencontrée en service de gériatrie, où on peut rencontrer jusqu'à 20 % d'IR sévère (108). La présence d'un nombre élevé de comorbidités va limiter l'utilisation d'un AOD chez le sujet âgé. Ainsi, devant ce constat l'idée de la prescription au cas par cas est retrouvée dans la littérature faisant garder une place importante aux AVK dans l'arsenal thérapeutique, seule solution pour ces situations complexes (109). Dans une enquête prospective recensant l'avis de 224 médecins dont 150 MG, des médecins cardiologues (MC) et angiologues (MA) dans les alentours de la ville de Strasbourg, la prescription d'AOD était plus faible chez les MG que les MC ou MA (110). D'autre part, ils considéraient moins les AOD comme un progrès par rapport à leurs confrères et c'était les cardiologues les plus sceptiques quant au remplacement à terme des AVK. Enfin, dans une étude s'intéressant aux MG d'Île de France, il est mis en évidence que sans se méfier à proprement parler des AOD, les MG interrogés, tout en reconnaissant l'intérêt de ces médicaments sur la QV de leurs patients, restent beaucoup trop hésitants à les prescrire en première intention indéniablement par manque d'expérience et méconnaissance de leur moindre risque hémorragique (111). Ainsi, les auteurs suggèrent l'organisation d'ateliers dédiés dans le cadre d'une formation médicale continue.

Points forts de cette étude :

Il s'agit de la première étude s'intéressant à la tolérance et l'efficacité pleine dose des AOD chez les sujets âgés de plus de 80 ans avec la description des principales fragilités gériatriques ce qui en fait la force principale.

C'était une étude multicentrique afin d'augmenter la puissance de l'étude car la fréquence de l'événement était faible.

La méthode de référence était adaptée à la question étudiée, à savoir une étude épidémiologique descriptive de type cohorte prospective pour évaluer l'incidence (fréquence des cas nouveaux avec modification du traitement sur une période de temps donnée) de la tolérance des AOD chez le sujet âgé de plus de 80 ans.

La tolérance était le critère de jugement principal défini par un critère composite : survenue d'hémorragies ou d'EI. C'est un critère pertinent, valide, précis, admis par la communauté scientifique, consensuel, objectif et reproductible. Il permet ainsi de regrouper plusieurs événements d'intérêt, augmenter le nombre d'évènements observés donc la puissance de notre étude et pour finir évaluer la balance bénéfice-risque de notre traitement.

Concernant l'efficacité des AOD pleine dose, le résultat du critère principal d'efficacité est satisfaisant à 100 %.

Nous avons utilisé des critères de sélections restreints permettant en avantage d'obtenir une population de l'étude homogène, un gain de puissance et de limiter les variables en interaction avec le traitement.

Au cours du suivi, il y a eu peu de PDV à savoir 3 (dont 2 étaient en bonne santé en vacances au Maghreb).

À propos de l'hypothèse du biais maximum concernant les PDV et les décès : nous nous sommes placés dans la situation la plus défavorable.

La comparaison temporelle était possible entre le 3^{ème} mois et le 6^{ème} mois car l'étude était répétée à un moment différent.

L'hypothèse étiologique sera à vérifier par la suite par une étude explicative.

Limites de cette étude :

Malgré la participation de trois grands hôpitaux marseillais, moins de 100 patients ont été inclus soulignant le fait que cette étude manque de puissance.

Entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, nous avons exclu de notre suivi en raison de l'arrêt de notre étude 20 patients, soit 21 % de la population initiale qui n'ont donc été suivis que 3 mois. Ainsi, une perte de puissance est à signaler et nous avons sous-estimé le nombre de PDV à 6 mois (**Annexe 9**). Parmi ces patients, 4 étaient traités par rivaroxaban dont 2 pour une EP. Le reste des patients étaient traités par apixaban pour une FANV.

Il faut signaler une bonne tolérance pour les patients ayant une EP car en 6 mois, il n'y eu qu'une seule hémorragie post-traumatique intracérébrale. Cependant, très faible puissance car seulement 13 patients ont été inclus, avec au suivi des 3 mois, 2 décès de cause non liée à l'EP et seulement 6 patients suivis sur 6 mois au total par exclusion de 2 patients lié à l'arrêt de l'étude.

Nous n'avons pas évalué le risque de chute car nous ne disposions pas de tous les facteurs prédisposants et précipitants de chute. De même, nous n'avons pas pu réaliser certains tests utilisés pour bilancer les chutes en Gériatrie : test de la station unipodale, « *Time up and go test* » (*TUG*). Nous avons considéré le risque de chute élevé (score HEMMOR₂HAGES) s'il existait des ATCD de chute (une dans les trois derniers mois ou au moins deux dans l'année 2016), des troubles cognitifs, ou une maladie de Parkinson. De même, en raison d'un manque de temps nous n'avons pas recherché à dépister une éventuelle dépression par la réalisation d'un *Mini-Geriatric Depression Scale* (Mini-GDS). Or, la présence d'un syndrome dépressif est associé à un pronostic cardiovasculaire plus sévère et à une moins bonne observance thérapeutique (112). Ainsi, notre EGS reste simplifiée et nous fait suggérer la réalisation d'une étude avec EGS complète.

Nous devons prendre en compte concernant la validité interne de notre étude ou sa qualité méthodologique, le risque de biais de mémorisation (ou d'information) chez les MG contactés par téléphone ainsi que les biais de mesure lors du calcul des différents scores malgré des instruments de mesure validés et objectifs.

La méthodologie des études descriptives longitudinales ne permet pas de faire une analyse, de comparer ou d'établir une relation de causalité. Nous avons observé que le nombre moyen de fragilités ainsi que le score moyen HEMMOR₂HAGES étaient supérieurs chez les patients ayant eu une hémorragie par rapport aux patients de la population incluse. À l'avenir, une étude comparative de la tolérance en fonction des variabilités gériatriques mais aussi du score HEMMOR₂HAGES serait intéressante pour établir un éventuel lien.

Le choix d'un critère composite pouvait entraîner des difficultés d'interprétation des résultats, des critères de gravité différents et une possible sous-estimation du critère car il n'était compté qu'une seule fois.

Le choix d'un critère de sélection restreint a pour inconvénient le risque d'un biais de sélection et une limitation de l'applicabilité des résultats.

Validité externe : population étudiée de notre échantillon issue d'un CHU pour la moitié avec pathologie plus « grave » que celle rencontrée en cabinet de médecine générale.

Cette étude a un niveau de preuve 4 selon la gradation des recommandations de la HAS.

V) CONCLUSION

Il s'agit de la première étude concernant le traitement préventif des accidents thromboemboliques de la FANV et de la MTEV par les AOD à dose maximale chez les patients âgés de 80 ans ou plus. Nous n'avons constaté aucun accident ou récurrence thromboembolique au cours du suivi de 6 mois (137 jours en moyenne).

Huit hémorragies non fatales ont été constatées dont 4 majeures selon la classification ISTH (2 au niveau cérébral, 2 au niveau gastro-intestinal). À 6 mois, le taux d'hémorragies cumulées était de 15 % et le taux d'hémorragies majeures de 7,5 % supérieur par rapport à celui retrouvé dans la littérature.

Seulement deux patients ont présenté une contre-indication définitive à une anticoagulation orale aboutissant à la fermeture de l'auricule des patients concernés. Parmi les autres EI marquants, il faut noter la survenue d'une hépatite toxique au rivaroxaban à 6 mois de suivis.

En dehors de la co-prescription par un traitement AAP chez 2 patients, nous n'avons pas mis en évidence de facteur favorisant.

Cette étude confirme donc la bonne tolérance de la prescription d'AOD chez les personnes âgées de plus de 80 ans.

Des études prospectives randomisées contrôlées chez les sujets âgés avec analyse multivariée en fonction des fragilités gériatriques après une EGS sont nécessaires pour vérifier la bonne tolérance des AOD pleine dose, notamment apixaban.

La décision de prescription d'un AOD pleine dose repose sur une concertation pluridisciplinaire entre d'une part le cardiologue (évaluation du risque embolique et hémorragique, stratégie de contrôle du rythme et/ou de la FC) ; le gériatre (EGS) et le MG (suivi au long cours, éducation thérapeutique du patient, réévaluation du traitement anticoagulant selon l'évolution clinico-biologique du patient). L'implication dans le temps du MG ou spécialiste est capitale pour favoriser l'observance du sujet âgé. L'éducation thérapeutique du patient par son MG prend ici toute son importance.

VI) BIBLIOGRAPHIE

1. Costa AD, Roméyer-Bouchard C, Bisch L, Khris L, Isaaz K. Fibrillation atriale : enjeux épidémiologiques, définition, nosologie, médico-économie. EM Premium. 5 janv 2010
2. Pouvourville G de. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. EM Premium. 15 mars 2016
3. Eckardt L, Häusler KG, Ravens U, Borggreffe M, Kirchhof P. [ESC guidelines on atrial fibrillation 2016: Summary of the most relevant recommendations and modifications]. Herz. 15 nov 2016;
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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. 9 mai 2001;285(18):2370-5.
5. Heeringa J, Kuip VD, A.m D, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 1 avr 2006;27(8):949-53.
6. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. Circulation. 7 oct 1997;96(7):2455-61.
7. Sinnaeve PR, Brueckmann M, Clemens A, Oldgren J, Eikelboom J, Healey JS. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: challenges for anticoagulation. J Intern Med. 1 janv 2012;271(1):15-24.
8. Galanaud J-P, Messas E, Blanchet-Deverly A, Quéré I, Wahl D, Pernod G, et al. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2015. EM Premium. 27 oct 2015.
9. Parent F, Jovan R. Embolie pulmonaire : histoire naturelle, diagnostic, traitement. EM Premium. 17 sept 2016.
10. ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
11. Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf [Internet] Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/56121/722465/version/1/file/Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 8 sept 2011;365(10):883-91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 15 sept 2011;365(11):981-92.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 10 déc 2009;361(24):2342-52.

16. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 1 juill 2011;9(7):841-4.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):799-808.
18. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 13 sept 2016;68(11):1169-78.
19. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1406-15.
20. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2 juill 2014;35(28):1864-72.
21. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* janv 2016;45(1):77-83.
22. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, 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. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(2):117-143.
23. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux? [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/bum_naco_def.pdf
24. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins Fibrillation atriale [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale
25. Kayser M, Frances Y, Bonello L, Paganelli F, Peyrol M. Oral anticoagulant treatment in geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulant agents. *Eur J Intern Med.* juin 2014;25(5):e63-5.
26. Dalleur O, Wouters D, Spinewine A, Boland B, Maes F, Scavee C, et al. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging.* juill 2014;1091.
27. Yang H, Jarzebowski W, Nouhaud C, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Utilisation des anticoagulants chez les patients âgés atteints de fibrillation atriale dans un service de cardiogériatrie. *EM Premium.* 28 mai 2016.
28. Verdino RJ. Untreated atrial fibrillation in the United States of America: Understanding the barriers and treatment options. *J Saudi Heart Assoc.* janv 2015;27(1):44-9.
29. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* mars 2014;25(3):247-54.
30. Mannucci PM. Thromboprophylaxis in the oldest old with atrial fibrillation: Between Scylla and Charybdis. *Eur J Intern Med.* juin 2013;24(4):285-7.

31. Biteker M, Başaran Ö, Doğan V, Altun İ, Özpamuk Karadeniz F, Tekkesin Aİ, et al. Real-World Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Individuals Aged 80 and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc.* 1 août 2017;65(8):1684-90.
32. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran : données pharmaco-cliniques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 sept 2009;28(9):S8-14.
33. Mismetti P, Laporte S. Rivaroxaban : données pharmaco-cliniques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 déc 2008;27:S16-21.
34. Albaladejo P, Deplanque D, Fossati F, Mahagne MH, Mismetti P, Nguyen P, et al. Bon usage d'apixaban : que retenir pour la pratique. *J Mal Vasc.* 1 déc 2014;39(6):409-25.
35. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 23 oct 1993;342(8878):1032-6.
36. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* déc 2010;41(12):2731-8.
37. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093-100.
38. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* mars 2006;151(3):713-9.
39. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
40. LEVEY A. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
43. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 21 sept 1963;185:914-9.
44. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
45. 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 JTH.* avr 2005;3(4):692-4.
46. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 12 1996;335(11):775-82.

47. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. juill 1987;76(1):142-54.
48. Lafon T, Vallejo C, Hadj M, Laroche M-L, Geniaux H. [Misuse and adverse effects of new direct oral anticoagulants: A prospective observational study in patients admitted to an emergency unit of a French university hospital]. *Therapie*. 19 juill 2017;
49. Di Minno G, Russolillo A, Gambacorta C, Di Minno A, Prisco D. Improving the use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. juin 2013;24(4):288-94.
50. Stephan D, Cordeanu E-M. Quelle place pour les AOD dans les combinaisons antiagrégant-anticoagulant oral ? *J Mal Vasc*. 1 mars 2016;41(2):105-6.
51. Meer FJM van der, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding Complications in Oral Anticoagulant Therapy: An Analysis of Risk Factors. *Arch Intern Med*. 12 juill 1993;153(13):1557-62.
52. Guo Y, Wu Q, Zhang L, Yang T, Zhu P, Gao W, et al. Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: Is it enough to assess thromboembolic risk? *Clin Interv Aging*. 2010;5:157-62.
53. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 16 nov 2010;56(21):1683-92.
54. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: A single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 1 juin 2009;7(3):159-66.
55. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GYH. Prior History of Falls and Risk of Outcomes in Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*. 1 oct 2014;127(10):972-8.
56. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 28 août 2012;60(9):861-7.
57. score ORBIT simple à réaliser pour stratifier le risque hémorragique dans la fibrillation atriale [Internet]. Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Revue-de-la-litterature/Le-score-ORBIT-un-score-simple-a-realiser-pour-stratifier-le-risque-hemorragique-dans-la-fibrillation-atriale>
58. Thromboclic [Internet]. Disponible sur: <http://www.thromboclic.fr/>
59. Benayad H, Toussaint-Hacquard M, Wahl D, Boivin J-M. www.thromboclic.fr : un site pour l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. *EM Premium*. 3 sept 2015
60. Moore N, Blin P, Gulmez S-E. New oral anticoagulants (NOAC) and liver injury. *J Hepatol*. août 2014;61(2):198-9.
61. Cordeanu M, Gaertner S, Bensalah N, Mirea C, Hamade A, Stephan D. Rivaroxaban induced liver injury: A cholestatic pattern. *Int J Cardiol*. 1 août 2016;216:97-8.
62. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf*. août 2015;38(8):711-20.

63. Liakoni E, Bravo AER, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic Hepatocellular Liver Injury With Hyperbilirubinemia in Two Patients Treated With Rivaroxaban. *JAMA Intern Med.* 1 oct 2014;174(10):1683-6.
64. (<http://ansm.sante.fr/>). Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. ANSM; 2013 nov. Report No.: CT012013083.
65. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):407-18.
66. Anne-Laure Couderc, Aurélie Dumas, Élodie Crétel-Durand, Barbara Mizzi, Magali Pellerrey, Pierre Lévêque, Stéphane Gayeta, Nabila Ferahtac, Gilles Bouvenota, b, Patrick Villania, b,, Pierre-Jacques Ambrosia, b. La gestion des anticoagulants oraux chez le patient âgé cancéreux : focus sur les anticoagulants oraux directs. *JOG Journal of oncology.* juin 2016;3-8.
67. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang P-O. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *Rev Médecine Interne.* janv 2015;36(1):22-30.
68. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « *Evidence-Based Medicine* ». *Médecine Thérapeutique.* 1 janv 2014;20(1):3-14.
69. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2001;56(3):M146-156.
70. Lafuente-Lafuente C, Pautas É, Belmin J. Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques. *EM Premium.* 8 févr 2013
71. Lang P-O, Dramé M, Jolly D, Novella J-L, Blanchard F, Michel J-P. [What do we learn from the SAFEs cohort to fit hospital care models for aged inpatient?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2010;39(11):1132-42.
72. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J.* 29 avr 2017;
73. Lamy C, Mas J-L. Anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation, according to risk factors for stroke. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(1 Suppl):23-33.
74. Legrain S. [Prescription to elderly patients: reducing underuse and adverse drug reactions and improving adherence]. *Bull Acad Natl Med.* févr 2007;191(2):259-69; discussion 269-70.
75. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *The Lancet.* 8 juill 2000;356(9224):97-102.
76. Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P, Retornaz F. Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2015;13(1):45-54.
77. Breucker SD, Herzog G, Pepersack T. Could Geriatric Characteristics Explain the Under-Prescription of Anticoagulation Therapy for Older Patients Admitted with Atrial Fibrillation? *Drugs Aging.* 1 oct 2010;27(10):807-13.
78. Sánchez-Barba B, Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Are Geriatric Syndromes Associated with Reluctance to Initiate Oral Anticoagulation Therapy in Elderly Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation? *J Am Geriatr Soc.* 1 déc 2013;61(12):2236-7.

79. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J.* févr 2011;161(2):241-6.
80. Hung C-Y, Wu T-J, Wang K-Y, Huang J-L, Loh E-W, Chen Y-M, et al. Falls and Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Acta Cardiol Sin.* sept 2013;29(5):436-43.
81. ANDRO M, GENTRIC A. Chutes et anticoagulation. *Âge.* 65(74):1.
82. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. *Am J Med.* 1 août 2012;125(8):773-8.
83. 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.* 12 avr 1999;159(7):677-85.
84. Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. *JAMA.* 28 févr 2017;317(8):836-46.
85. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 16 juin 2016;353:i3189.
86. Halvorsen S, Ghanima W, Frøde T, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother.* janv 2017;3(1):28-36.
87. Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. *Int J Clin Pract.* sept 2016;70(9):752-63.
88. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 29 août 2017;1-10.
89. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 8 août 2017;
90. Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y. Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 31 août 2017;1-22.
91. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* sept 2017;23(9):968-78.
92. Bai Y, Shi X-B, Ma C-S, Lip GYH. Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation With Focus on Apixaban. *Am J Cardiol.* 1 août 2017;
93. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.

94. Madan S, Shah S, Dale P, Partovi S, Parikh SA. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* déc 2016;6(6):570-81.
95. Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons. *Vasa.* 21 août 2014;43(5):353-64.
96. Fuchs P, Vogel T, Lang P-O. L'anticoagulation du patient âgé en fibrillation atriale : que prescrivent les cardiologues, les gériatres et les médecins généralistes? *EM Premium.* 23 juill 2015.
97. Vermeesch A. Analyse des interactions médicamenteuses lors des prescriptions d'anticoagulants oraux: étude multicentrique observationnelle sur le Béthunois [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
98. Roberts GW, Ibsen PM, Schiøler CT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age Ageing.* 1 nov 2009;38(6):698-703.
99. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother.* 1 août 2008;6(3):153-60.
100. Berod T, Martinez S. Adaptation des posologies du dabigatran et du rivaroxaban à l'état rénal dans l'indication « prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire » : utiliser la bonne formule. *Pharm Hosp Clin.* sept 2014;49(3):176-80.
101. Stöllberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 21 août 2017;0(0):1-12.
102. Tejani AM, Musini V. Dabigatran et fibrillation auriculaire. Les conclusions de l'étude RE-LY ne suffisent pas. *Médecine.* 1 mars 2012;8(3):106-9.
103. Sternotte A, Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Mullier F, Dogné JM, et al. Dabigatran dans la fibrillation auriculaire: études cliniques, intérêts et limites. *J Pharm Belg.* 2012;8.
104. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Ryn J van, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation.* 22 déc 2015;132(25):2412-22.
105. BOUVENOT G, BOUNHOURE J-P, MONTASTRUC J-L, VACHERON A. Les anticoagulants oraux directs (AOD). Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
106. Blain H, Rambourg P, Quéllec AL, Ayach L, Biboulet P, Bismuth M, et al. Bon usage des médicaments chez le sujet âgé. *EM Premium.* 23 sept 2015.
107. Khetta M, Benhamou Y, Tharasse C, Le besnerais M, Miranda S, Cailleux-Talbot N, et al. Quelle place pour les anticoagulants oraux directs en pratique hospitalière quotidienne ? *Rev Médecine Interne.* déc 2015;36(12):813-7.
108. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke J-A, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int.* 1 févr 2004;65(2):649-53.
109. Laroche J-P, Schved J-F. Antivitaminiques K, anticoagulants oraux directs : où est la vérité ? *J Mal Vasc.* déc 2016;41(6):383-8.
110. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *EM Premium.* 27 mars 2015.

111. Caucanas C, Sfeir D, Blas-Châtelain C, Priollet P. Les médecins généralistes d'Île-de-France se méfient-ils des anticoagulants oraux directs ? *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mai 2017;42(3):133-40.
112. Nemeroff CB. The curiously strong relationship between cardiovascular disease and depression in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* nov 2008;16(11):857-60.

VII) ANNEXES

1) Le score CHA₂DS₂-VAS_C

Le score CHA₂DS₂-VAS_C est destiné à évaluer le risque thromboembolique chez les patients atteints de FANV à un an. Le CHA₂DS₂-VAS_C est un score totalisant 9 points.

C	Dysfonction VG ou IC	Score 1
H	HTA	Score 1
A2	Age ≥ 75 ans	Score 2
D	Diabète	Score 1
S2	AVC/AIT/embolie	Score 2
V	Maladie vasculaire	Score 1
A	Age 65 – 74 ans	Score 1
SC	Sexe féminin	Score 1

*VG : ventricule gauche ; IC : insuffisance cardiaque ; HTA : hypertension artérielle ;
AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire*

Interprétation du Score

La décision d'anticoaguler est indépendante du type de la FA (paroxystique, persistante ou permanente) et de sa durée. Elle est basée exclusivement sur les facteurs de risque thromboembolique. Le risque embolique est en moyenne de 5% par an en cas de FA, mais il varie en fonction du terrain.

Il est ainsi de :

Score 0 = 0% par an	Score 5 = 6.7% par an
Score 1 = 1.3% par an	Score 6 = 9,8% par an
Score 2 = 2.2% par an	Score 7 = 9.6% par an
Score 3 = 3.2% par an	Score 8 = 6.7% par an
Score 4 = 4% par an	Score 9 = 15.2 % par an

Un traitement par anticoagulant est ainsi recommandé en cas de score CHA₂DS₂-VAS_C ≥ 2, sauf contre-indication, et doit être discuté chez les patients avec un score de 1.

Seuls les patients hommes et femmes de moins de 65 ans, sans autre facteur de risque (score CHA₂DS₂-VAS_C = 0), n'ont pas d'indication au traitement par anticoagulant.

2) Le score HAS-BLED

Le score HAS-BLED était créé en 2006 pour évaluer le risque hémorragique à un an. Il permet d'estimer le risque hémorragique chez les patients présentant une FA sans maladie valvulaire mitrale, en cas de traitement par AVK. L'âge moyen dans l'étude validant le score HAS-BLED était de 66,8 ans.

Caractéristique clinique	Points
HTA	1
Dysfonction hépatique ou rénale	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > 65 ans	1
Alcool ou médicament	1 pour chacun

HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; INR : International normalized Ratio.

Précision sur les caractéristiques cliniques :

- L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg.
- La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$.
- La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale).
- Le saignement est défini par un ATCD de saignement ou une prédisposition (anémie).
- Médicaments : AAP, AINS.
- Alcool : \geq 8 verres d'alcool par semaine.

Interprétation du score :

Le risque hémorragique est estimé :

- Faible si le score est de 0 ou 1.
- Modéré si le score est égal à 2.
- Elevé si le score est supérieur ou égal à 3.

Un risque hémorragique élevé ne contre-indique pas l'utilisation des antithrombotiques mais alerte sur la nécessité d'une surveillance accrue et une réévaluation plus fréquente.

Score	Risque de saignement par an	Saignement /100 patients-année	Risque de saignement
0	0.9 %	1.13	Faible
1	3.4%	1.02	
2	4.1%	1.88	Modéré
3	5.8%	3.72	Elevé
4	8.9%	8.7	
5	9.1%	12.5	
≥6	≥10%	>12.5	

3) Score HEMORR₂HAGES

Le score de HEMORR₂HAGES était créé en 2010, pour évaluer le risque hémorragique à un an, chez les patients ayant une FA chronique ou persistante non valvulaire. L'âge moyen dans l'étude validant le score HEMORR₂HAGES était de 80,2 ans.

	Items HEMORR ₂ HAGES	Points
H	Maladie rénale ou Hépatique	1
E	Intoxication alcoolique (Ethanol)	1
M	Néoplasie en cours ou en rémission (M alignancy)	1
O	Age supérieure à 75ans (O lder)	1
R	Réduction de fonction plaquettaire (thrombopénie ou thrombopathie)	1
R	Antécédent de saignement (R ebleeding risk)	2
H	HTA non contrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteur Génétique CYP 2C9	1
E	Risque Excessif de chute	1
S	Antécédent d'AVC (S troke)	1

HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral

Le score totalise 12 points. Les différents items se définissent comme tels :

-L'item « maladie hépatique » est défini comme une maladie hépatique au stade terminal ou cirrhone.

-L'item « maladie rénale » est défini comme une maladie rénale au stade terminal ou avec une créatinine supérieure à 220 µmol/L.

-Une HTA non contrôlée est définie comme une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg.

-La réduction de la fonction plaquettaire est définie soit par une thrombopénie (plaquettes inférieures à 150 000) soit par une thrombopathie liée à une hémopathie par exemple.

-L'anémie est définie comme étant inférieure à 12 g/L chez les femmes et 13 g/L chez les hommes.

-Le risque excessif de chute est défini comme une démence, une maladie de Parkinson, une maladie psychiatrique ou un ATCD de chute.

Interprétation :

Le risque hémorragique est estimé :

-faible si le score est de 0 ou 1.

-modéré si le score est de 2 ou 3.

- élevé si le score est supérieur ou égal à 4.

Un risque élevé ne contre-indique pas la mise ou le maintien sous AVK mais nécessite une surveillance accrue.

Score	Risque de saignement par an	Risque de saignement
0	1.9 %	Faible
1	2.5 %	
2	5.3 %	Modéré
3	8.4 %	
4	10.4 %	Elevé
≥5	12.3 %	

4) Score de comorbidité CHARLSON

L'index de comorbidité de CHARLSON évaluait le fardeau de morbidité. Ce score total se calcule par addition des différents poids assignés à 19 états pathologiques. Ce score compile plusieurs pathologies pondérées en fonction de leur impact sur la survie. Cet outil a été développé dans une population qui ne présentait pas tous les traits morbides d'une population de sujets âgés (HTA, dénutrition, troubles sensoriels). L'équipe de CHARLSON a mené une étude de validation chez les personnes âgées qui permit de conclure à une augmentation du risque relatif de décès de 1.4 par décennie à partir de 50 ans. Cet indice a été adapté et validé en termes de survie dans de nombreuses populations dans plusieurs spécialités médicales (oncologie, cardiologie, infectiologie, etc.). Le score total est une variable continue de 1 à 37.

Score de comorbidité CHARLSON

Index de comorbidité

Détermination des pathologies concomitantes:	oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1
Maladie ulcéreuse	1
Hépatopathie d'importance faible	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée à sévère	2
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2
Tumeurs	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie moyenne ou sévère	3
Métastases	6
SIDA	6
SCORE TOTAL	0 à 37

Evaluation 3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable

Interprétation	Score	Mortalité à 1 an
	0	12%
	1-2	26%
	3-4	52%
	5 ou >	85%

5) Score MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

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

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

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

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

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

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

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

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

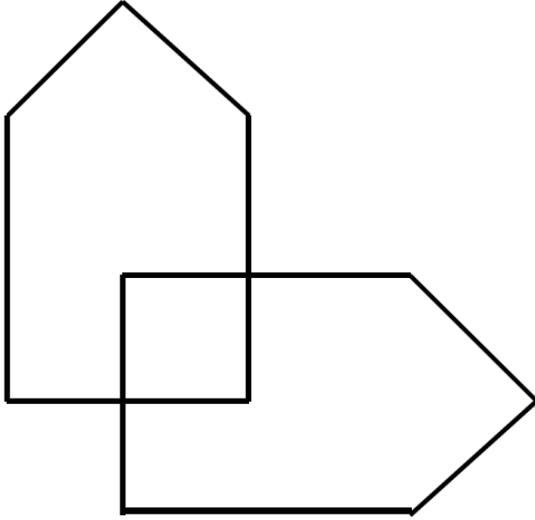
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



6) Score ADL

Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

7) Score IADL

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)¹

<u>Identification du Patient</u> :	Date :			
------------------------------------	--------	--	--	--

Capacité à ...

Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :

A – ... Utiliser le téléphone				
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses				
1 – Fait les courses de façon indépendante		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalement incapable de faire les courses		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas				
1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien le domicile				
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive				
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport				
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments				
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget				
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Identification de l'IDE (Paraphe) :

--	--	--	--	--

¹ Instrumental Activities of Daily Living

8) Classification hémorragique

- Classification hémorragique ISTH :

Hémorragie majeure : hémorragie cliniquement manifeste, associée à diminution Hb \geq 2 g/dL ou transfusion 2 culots de globules rouges, hémorragie site critique ou hémorragie fatale.

Hémorragie non majeure cliniquement pertinente (HNMP) ou hémorragie intermédiaire : pas de critère majeur mais hospitalisation, traitement médical ou chirurgical, changement d'antithrombotique.

Episode de saignement mineur ou hémorragie mineure : toutes les autres hémorragies ne répondant ni aux critères majeurs ni aux critères HNMP.

- Classification TIMI :

Les hémorragies *TIMI*, dites majeures comprennent :

- le saignement cérébral, oculaire et rétropéritonéal ;
- le saignement du site de ponction nécessitant une intervention ou une chirurgie ;
- l'hématome de plus de 5 cm accompagné d'une chute de l'Hb $>$ 3 g/dL ;
- d'une chute d'Hb \geq à 4 g/dL sans saignement extériorisé ;
- de réintervention pour saignement ou transfusion.

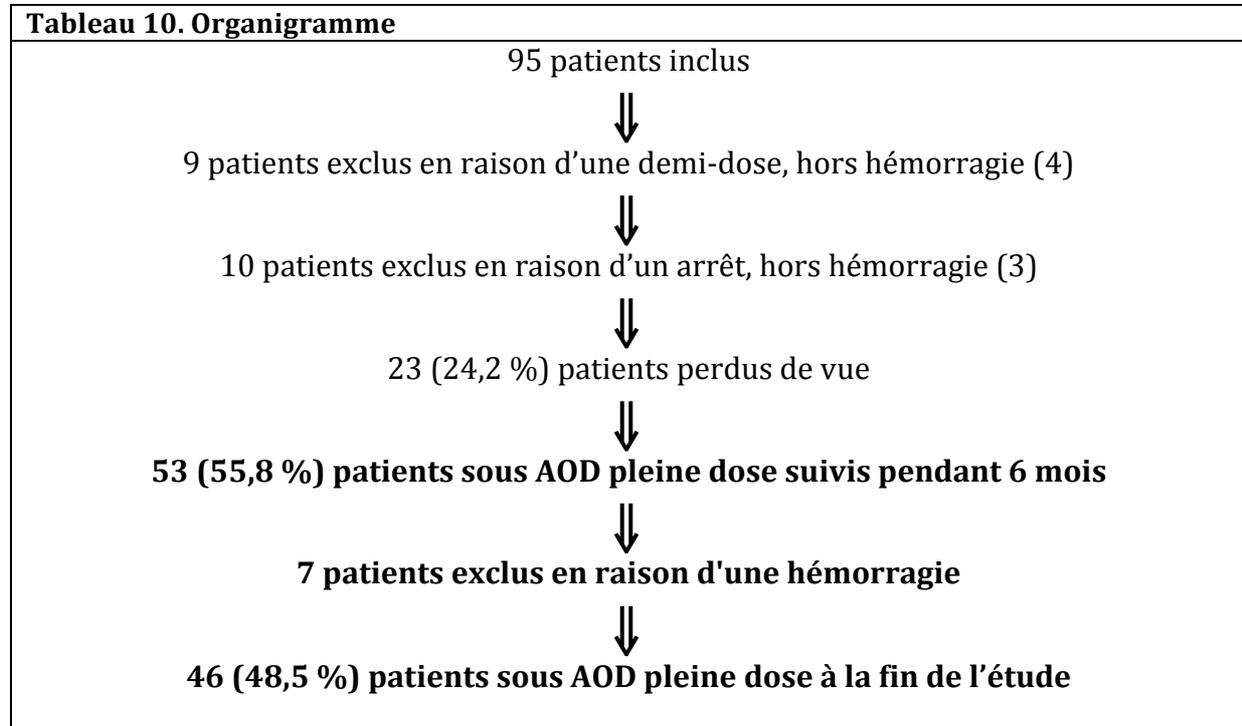
L'hémorragie *TIMI* mineure est définie par un saignement avec chute de l'Hb \geq à 3 g/dL ou une chute d'hématocrite \geq 12 %.

- Classification GUSTO :

Le saignement *GUSTO* majeur se définit par un saignement intracrânien ou un saignement entraînant une altération hémodynamique ou nécessitant une intervention.

Le saignement *GUSTO* modéré se définit par la nécessité de transfusion sans altération de l'hémodynamique.

9) Organigramme



10) Liste des abréviations

AAP: antiagrégant plaquettaire

ADL: Activity of Daily Living

AIT: Accident ischémique transitoire

ALAT: Alanine Amino Transférase

Alb: Albuminémie

AOD: Anticoagulant oral direct

AOMI: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AMM: Autorisation de mise sur le marché

APHM: Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

ARA II: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

ASAT: Aspartate Amino Transférase

ATCD: Antécédent

AVC: Accident vasculaire cérébral

AVK: Antivitamine K

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive

CNMP: Cliniquement non majeur pertinent

CHU: Centre hospitalier universitaire

DFG: Débit de filtration glomérulaire

ESC: European Society of Cardiology

EBM: Evidence Base Medecine

EGS: Évaluation gériatrique standardisée

EHPAD: Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI: Evènement indésirable

EP: Embolie pulmonaire

FA: Fibrillation auriculaire

FANV: Fibrillation atriale non valvulaire

FC: Fréquence cardiaque

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FDRCV: Facteur de risque cardiovasculaire

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

HAS: Haute Autorité de Santé

Hb: Hémoglobine
HTA: Hypertension artérielle
HE: Hôpital Européen
HNMCP: Hémorragie non majeure cliniquement non pertinente
IADL: Instrumental Activity of Daily Living
IC: Insuffisance cardiaque
IDE: Infirmière Diplômée d'État
IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC: Indice de masse corporelle
IRC: Insuffisance rénale chronique
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
MA: Médecin Angiologue
MC: Médecin Cardiologue
MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease
MG: Médecin Généraliste
MMSE: Mini Mental State Examination
MTEV: Maladie thromboembolique veineuse
Nbre : Nombre
PDV: Perdu de vu
QV: Qualité de vie
RAD: Retour au domicile
SD : écart type
SFG: Société Française de Gériatrie
SFC: Société Française de Cardiologie
SSR: Soins de suite et Réadaptation
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ :

Introduction : La prévalence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) augmentent avec l'âge. Depuis 2014, trois anticoagulants oraux directs (AOD) sont indiqués dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients adultes présentant une FANV. Il a été mis en évidence l'absence de traitement efficace en Gériatrie et les AOD sont souvent utilisés à demi-dose thérapeutique sans preuve de l'*Evidence Base Medecine (EBM)*. L'objectif de notre étude est de montrer la sécurité des AOD pleine dose pour une efficacité maximale.

Matériel et méthode : Étude épidémiologique descriptive longitudinale multicentrique de type cohorte prospective incluant tous les patients consécutifs âgés de 80 ans et plus avec FANV et/ou embolie pulmonaire (EP), hospitalisés du 1^{er} novembre 2016 au 1^{er} mai 2017 dans les services de médecine de trois hôpitaux de Marseille avec un appel de suivi téléphonique du médecin généraliste à 3 et 6 mois.

Résultats : 84 patients présentaient une FA (flutter) et 11 une EP. L'âge médian était de 82 ans. Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était de $4,66 \pm 1,29$. Le score HAS-BLED moyen était de $2,22 \pm 0,88$. Le score HEMORR₂HAGES moyen était de $3,16 \pm 1,39$. Le score CHARLSON moyen était de $2,64 \pm 1,29$. Le nombre moyen de fragilités était de $2,88 \pm 1,45$. La durée moyenne de suivi était de 137 jours. Il n'y a eu aucun AVC ischémique ni aucune récurrence d'EP sur les 6 mois. Concernant la tolérance, il y a eu 8 hémorragies : 2 mineures, 2 intermédiaires et 2 majeures à 3 mois ; 2 majeures à 6 mois selon la classification de la Société de Thrombose et d'Hémostase. En dehors de la co-prescription par un traitement antiagrégant plaquettaire chez deux patients, nous n'avons pas mis en évidence de facteur favorisant. Il y a eu un cas de toxicité hépatique au rivaroxaban à 6 mois.

Conclusion : Cette étude confirme donc la bonne tolérance et l'efficacité de la prescription d'AOD pleine dose dans le traitement de la FANV et MTEV (EP) chez les personnes âgées de plus de 80 ans.

Mots clefs : FANV, MTEV, AVC, AOD, sujet âgé, fragilité gériatrique, hémorragie, toxicité hépatique.

