

Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe en 2016 dans le Finistère sud

Émilie Provost

▶ **To cite this version:**

Émilie Provost. Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe en 2016 dans le Finistère sud. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02115760

HAL Id: dumas-02115760

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02115760

Submitted on 30 Apr 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2019

Thèse présentée par :

Madame Emilie PROVOST

Née le 25 mai 1990 à BREST

Thèse soutenue publiquement le 25 avril 2019

Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans présentant une fibrillation atriale non valvulaire et anticoagulés par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe durant l'année 2016 dans le Finistère sud.

Président	Monsieur le Professeur Couturaud
Membres du jury	Madame le Professeur Lacut
	Monsieur le Professeur Le Floch
	Monsieur le Docteur Elkaïm
	Monsieur le Docteur LEVEN

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2019

Thèse présentée par :

Madame Emilie PROVOST

Née le 25 mai 1990 à BREST

Thèse soutenue publiquement le 25 avril 2019

Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans présentant une fibrillation atriale non valvulaire et anticoagulés par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe durant l'année 2016 dans le Finistère sud.

Président	Monsieur le Professeur Couturaud
Membres du jury	Madame le Professeur Lacut
	Monsieur le Professeur Le Floch
	Monsieur le Docteur Elkaïm
	Monsieur le Docteur LEVEN

FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé
LE MENN Gabriel (†)
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves (†)
DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SARAUX Alain	Rhumatologie
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1ère Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive

BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
COUTURAUD Francis	Pneumologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
L'HER Erwan	Réanimation
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie

THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne	Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe	Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe	Immunologie
MOREL Frédéric	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1ère Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
LE VEN Florent	Cardiologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MIALON Philippe	Physiologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe

BERROUIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie

GUILLOU Morgane	Addictologie
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SCHICK Ulrike	Cancérologie

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
BEURTON COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita	Rhumatologie

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh	Anesthésie-réanimation
ROUSSET Jean	Radiologie et imagerie médicale
DULOU Renaud	Neurochirurgie

Maîtres de stage universitaires-référents (Ministère des Armées)

LE COAT Anne	Médecine Générale
SCELLOS Olivia	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Couturaud,
Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury.

A Monsieur le Docteur Elkaïm,
Merci d'avoir accepté la direction de ce travail. Merci également pour votre accueil et pour la formation que vous et toute l'équipe de cardiologie de Douarnenez m'avez apportés au cours de ces six mois passés parmi vous.

A Madame le Professeur Lacut,
Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Le Floch,
Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également pour votre implication dans l'enseignement de la médecine générale aux internes brestois.

A Monsieur le Docteur Leven,
Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Que chacun de vous soit assuré de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A toutes les équipes des départements d'information médicale de Douarnenez, Pont l'abbé, Quimper et Quimperlé sans qui ce travail n'aurait pas été possible : merci pour votre accueil, et pour le temps que vous m'avez consacré.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales, hospitalières ou libérales avec qui j'ai pu travailler durant mon internat, votre diversité est une richesse. Chacun de vous m'a apporté une façon de voir la médecine, le soin et les relations humaines avec un regard différent. Merci pour votre implication envers les étudiants et surtout envers les patients, en espérant en avoir pris de la graine.

A mes parents, mon frère et ma sœur, pour m'avoir soutenue (toujours) et supportée (souvent) durant ces longues années semées d'embûches … Non ça n'aura pas été un long fleuve tranquille ! Voilà un chapitre qui se termine (enfin) mais il ne s'agit certainement pas de la fin de notre aventure, ensemble.

A mes grands-mères, présentes à la cérémonie des choix et qui sont là aujourd'hui, merci d'avoir prié pour moi !

A mon Amour, qui rend ma vie si jolie chaque jour…

A mes amis, d'ici et d'ailleurs qui encore une fois me rappellent que loin des yeux ne veut pas dire loin du cœur… Aux bières, aux punchs, aux cafés, aux tisanes, au chocolat, « à l'amour est dans le pré » et à votre soutien sans faille dans cette grande aventure qu'est la vie.

A mes doutes, mes peines et mes larmes, que je le veuille ou non, vous êtes aussi de la partie. Mais je tiens tout particulièrement à remercier l'ensemble des bras qui ont su les bercer, des oreilles qui les ont écoutés, des bouches qui ont trouvé les mots tout comme les silences appropriés.

A la joie et au bonheur, pour ne pas oublier l'essentiel.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 7
SOMMAIRE 9
LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES 11
I. GENERALITES 12
A. Présentation générale et question de recherche 12
II. INTRODUCTION 13
A. Fibrillation atriale non valvulaire 13
1. Définition 13
2. Physiopathologie 13
3. Epidémiologie 14
4. Diagnostic 14
5. Conséquences 14
B. Les traitements anticoagulants 16
1. Les scores déterminants la mise en place d'une anticoagulation 16
2. Les anti-vitamines K 21
3. Les anticoagulants oraux d'action directe 24
C. Hémorragies majeures 28
1. Définition 28
2. Facteurs de risque 28
3. Enjeu 29
D. Personne âgée 29
1. Définition de la vieillesse 29
2. Définition du vieillissement 29
3. Personnes âgées et essais thérapeutiques 30
III. METHODE 31
A. Etude observationnelle descriptive 31
1. Population étudiée 31
2. Durée de l'étude 31
3. Critère de jugement 31
B. Recueil de données 32
1. Requête dans le Finistère sud 32

2. Sélection des dossiers 32
IV. RESULTATS 34
A. Caractéristiques des patients 34
1. Le genre 34
2. L'âge 34
3. Le traitement anticoagulant prescrit 34
B. Conséquences de l'hémorragie 37
1. Localisation de l'hémorragie majeure en valeur absolue 37
2. Localisation de l'hémorragie majeure en fonction du traitement reçu en pourcentage 37
3. Conséquence de l'hémorragie en matière de traitement 39
C. Les facteurs favorisants au saignement 40
1. INR supra thérapeutique 40
2. Chute 40
3. Interaction médicamenteuse 40
4. Absence de facteur favorisant retrouvé 41
D. Autres traitements anti-thrombotiques associés à l'anticoagulant 43
V. DISCUSSION 44
A. Les limites de l'étude 44
1. Biais de classement 44
2. Validité scientifique de l'étude 44
B. Les points importants observés dans notre étude 44
1. Concernant les caractéristiques des patients 45
2. Concernant la localisation de l'hémorragie 46
3. Concernant les conséquences de l'hémorragie 47
4. Concernant les facteurs favorisant le saignement 47
VI. CONCLUSION 49
VII. BIBLIOGRAPHIE 51
TABLE DES MATIERES 55
ANNEXE 57
SERMENT D'HIPPOCRATE 58

LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : anticoagulants oraux d'action directe

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti vitamine K

ECG : électrocardiogramme

FA : fibrillation atriale

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

INR : international normalized ratio

ISTH : international society on thrombosis or haemostasis

MCO : médecine- chirurgie - obstétrique

NICE guideline : national institute for health and care excellence guideline

OMS : organisation mondiale pour la santé

PAS : pression artérielle systolique

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information hospitalier

PPSB : prothrombin proconvertin stuart factor B

RUM : résumé d'unité médicale

SMR : service médical rendu

TP : taux de prothrombine

I. GENERALITES

A. Présentation générale et question de recherche

La fibrillation atriale est une pathologie très fréquemment rencontrée en médecine générale dont le traitement repose principalement sur la mise en place d'une anticoagulation. Environ la moitié des patients en fibrillation atriale a plus de 75 ans et seul 40 à 60% d'entre eux, éligibles à un traitement anticoagulant, en bénéficient (1). Le plus souvent, la raison énoncée par les médecins, est celle du risque de chute et de ses conséquences hémorragiques, notamment intracrâniennes.

Depuis quelques années nous avons vu apparaître de « nouveaux anticoagulants » les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) comme une alternative au traitement par anti-vitamine K (AVK). Néanmoins leur utilisation en médecine générale reste elle aussi très prudente et ce d'autant plus chez les personnes âgées, du fait du spectre hémorragique (2).

L'objectif de ce travail de recherche est de décrire les hémorragies majeures chez les patients de 75 ans et plus anticoagulés par AVK ou anticoagulants oraux d'action directe, dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire sur l'année 2016 dans le Finistère sud, afin de les comparer et d'observer s'il existe des différences notables entre ces différents anticoagulants.

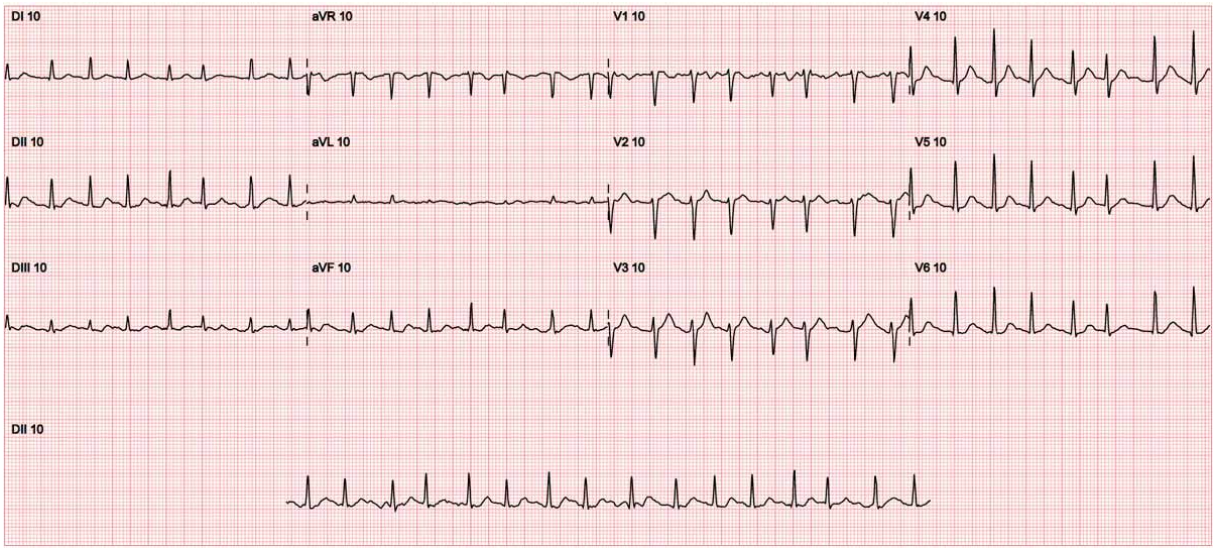
II. INTRODUCTION

A. Fibrillation atriale non valvulaire

1. Définition

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent (3). Elle est définit par une fréquence atriale entre 400 et 600 battements par minute avec une absence d'onde « p » organisée à l'électrocardiogramme (ECG) suivie d'une conduction ventriculaire variable et irrégulière.

La fibrillation atriale non valvulaire correspond à toute fibrillation atriale en dehors du rétrécissement mitral moyennement serré à serré et de la valve mécanique.



Exemple de tracé de fibrillation atriale

2. Physiopathologie

a) Fibrillation atriale d'origine cardiaque

L'apparition d'une fibrillation atriale est très souvent multifactorielle par le biais de modifications structurelles de l'atrium (4) :

- modification de la matrice extracellulaire : par l'apparition de fibrose cardiaque et d'inflammation. En citant pour exemple l'amylose, l'HTA, l'insuffisance cardiaque et les pathologies valvulaires.

- altération des échanges ioniques : ils interviennent souvent dans les formes de fibrillation atriale avec prédisposition génétique. Néanmoins, l'hypertension artérielle peut aussi entraîner des modifications des canaux calciques.

- modifications des myocytes : lors de nécrose tissulaire en post infarctus ou lors d'hyperthrophie tissulaire avec par exemple une dilatation atriale

- modifications endothéliales : les infiltrations athéromateuses peuvent favoriser l'apparition de FA.

- modifications du système nerveux autonome : suite à l'HTA ou à l'insuffisance cardiaque ou chez le sportif.

b) Fibrillation atriale d'origine extracardiaque

D'autres perturbations sont également à l'origine de fibrillation atriale. Les plus notables sont l'hyperthyroidie, les troubles ioniques tels que l'hypokaliémie et les dyscalcémies, les causes toxiques notamment l'alcool et la cocaïne. Un sepsis ou une hypovolémie sont également des facteurs favorisants.

Ces perturbations structurelles et fonctionnelles entraînent une modification de la conduction tissulaire dans l'atrium, à l'origine d'apparition de la FA et génèrent un milieu pro-thrombotique.

3. Epidémiologie

La prévalence de la FA est évaluée en 2010 à près de 20,9 millions d'hommes atteints dans le monde contre 12,6 millions de femmes. Elle est plus importante dans les pays développés (4). Cette différence de prévalence « nord / sud » est due à plusieurs facteurs : d'une part l'augmentation du diagnostic de la fibrillation atriale asymptomatique et d'autre part à l'augmentation de l'espérance de vie.

En France elle touche 1 % de la population générale et ce chiffre augmente avec l'âge. Près de 70% des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans et la prévalence de cette maladie dépasse les 10% après l'âge de 80 ans (3).

4. Diagnostic

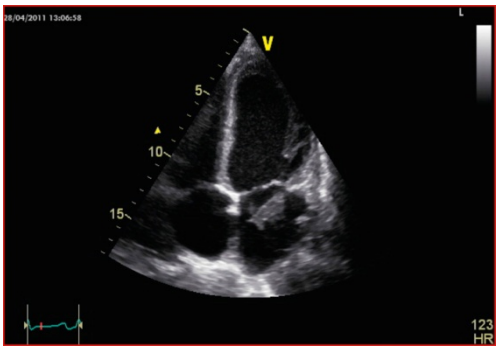
Le diagnostic de la fibrillation atriale est électrocardiographique. Il repose sur la détection d'un rythme ventriculaire irrégulier en l'absence d'onde « p » visible à l'ECG sur une durée d'au moins trente secondes.

La fibrillation atriale peut être tout à fait asymptomatique. Cette découverte fortuite augmente avec l'âge ainsi qu'en présence d'insuffisance cardiaque. Il faut donc y prêter une attention certaine par prise de pouls régulière puis par la réalisation d'un ECG devant une anomalie chez les patients à risque.

5. Conséquences

Le principal risque de la fibrillation atriale repose sur la création d'un milieu pro-thrombotique, favorisant la formation de caillots, et donc associé à un sur-risque d'AVC. Ces derniers sont considérés comme la morbidité la plus importante chez les patients en FA. 15% des AVC ont lieu chez des patients en fibrillation atriale (5). Le risque d'AVC chez les patients non anticoagulés varie avec l'âge pour atteindre plus de 23% par an entre 80 et 89 ans (1). Comparée aux autres causes d'AVC, la fibrillation atriale multiplie le risque de décès par deux.

Le traitement préventif repose alors sur la mise en place d'un traitement anticoagulant.



Exemple de thrombus dans l'oreillette gauche



Exemple d'ischémie cérébrale sylvienne gauche

Par ailleurs la fibrillation atriale apparaît comme un véritable enjeu de santé publique avec entre 10 % et 40 % des patients atteints de FA hospitalisés par an. Ces derniers présentent une insuffisance cardiaque gauche dans 20 à 30 % des cas (4). De plus ils présentent plus fréquemment des troubles cognitifs (6).

B. Les traitements anticoagulants

1. Les scores déterminants la mise en place d'une anticoagulation

a) Evaluation du Risque thrombotique

Score de CHADS2

Comme vu précédemment le principal risque de la fibrillation atriale réside en l'apparition d'un AVC ischémique (7). Avant d'introduire ou non un traitement anticoagulant, il convient d'identifier les patients à risque d'évènement embolique (8). Le premier score utilisé en pratique clinique est le score de CHADS2 défini comme suit :

	définition	**points**
C	insuffisance cardiaque congestive récente	1
H	HTA	1
A	âge >= 75 ans	1
D	diabète	1
S2	antécédent d'AVC ou d'AIT	2

A chaque score est associé un risque d'AVC, estimé en pourcentage d'AVC par an. Le risque est ensuite évalué comme étant faible, intermédiaire ou élevé comme énoncé dans le tableau suivant (9).

score au CHADS2	% d'AVC par an	risque associé
0	1,9	faible
1	2,8	faible
2	4	intermédiaire
3	5,9	intermédiaire
4	8,5	élevé
5	12,5	élevé
6	18,2	élevé

Facile et rapide d'utilisation courante il présente néanmoins une limite majeure qui est la faible capacité à distinguer les patients à haut risque, ce qui est à l'origine d'accidents emboliques chez des patients présumés à faible risque d'AVC.

Score de CHA2DS2-Vasc

En 2010, on voit apparaître le score de CHA2DS2-vasc, qui complète le CHADS2 et est défini comme suit (3) :

	définition	**points**
C	Insuffisance cardiaque congestive	1
H	HTA	1
A2	âge [65-74] et âge >=75 ans	1 ou 2
D	diabète	1
S	AVC ou AIT	2
S	sexe féminin	1
VASC	IDM ou artériopathie	1

A chaque score est associé un risque d'AVC, dont le détail est le suivant (exprimé en pourcentage par an) (10) :

score de CHA2DS2 vasc	**risque d'AVC par an %**
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Les résultats de ce score sont fortement corrélés au risque d'AVC : un score de CHA2DS2 Vasc à 1 correspond à une estimation à 1% de risque d'AVC par an, majoré à 3% en cas de score de CHA2DS2 Vasc à 3 et majoré à 15% en cas de CHA2DS2 Vasc à 9 (3).

Un traitement anticoagulant est toujours indiqué en cas de score CHA2DS2 Vasc supérieur ou égal à 2 et se discute en fonction du contexte lorsqu'il est égal à 1 (en dehors du genre).

En pratique courante : l'utilisation en première intention du score de CHADS2 reste possible. Il est toutefois à compléter en cas d'évaluation du risque comme étant « faible » par la réalisation du score de CHA2DS2-Vasc. L'objectif prioritaire étant de distinguer les patients réellement à faible risque d'AVC et ne nécessitant pas de traitement anticoagulant. L'introduction d'un traitement anticoagulant diminue fortement ce risque tout en augmentant le risque de saignement.

b) Evaluation du Risque hémorragique

Score HASBLED

L'évaluation du risque hémorragique est difficile et nettement moins corrélée à des scores de prédiction que le risque ischémique. De nombreux scores ont été crées afin d'évaluer le risque hémorragique dont la majorité d'entre eux dans la fibrillation atriale sous warfarine. Des études récentes les ont comparés chez des patients sous AOD et montrent que HASBLED est le plus performant, bien que celle-ci s'avère modeste (11) (12).

En effet, de nombreux items sont similaires entre les scores prédictifs ischémique et hémorragique : ainsi lorsque le risque ischémique augmente, le risque hémorragique également.

	définition	**points**
H	HTA avec (PAS>160mmHg)	1
A	anomalie foie *+/- rein**	1+/-1
S	AVC	1
B	prédisposition ou antécédent de saignement	1
L	INR labile (<60% du temps dans la zone)	1
E	âge >65 ans	1
D	médicaments (AINS ou aspirine) +/- alcool	1+/-1

*Avec une anomalie hépatique définie par une bilirubine supérieure à deux fois la normale associée à des ASAT ou des ALAT supérieurs à trois fois la normale.

**Avec une anomalie rénale définie par une dialyse chronique, une transplantation rénale ou une créatinine supérieure à 200ug/l.

Le score HASBLED est corrélé à un risque d'hémorragie majeure par an comme suit (13) :

Score au HASBLED	% d'hémorragie majeure par an
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50

Le score hémorragique est élevé si HASBLED est supérieur ou égal à 3.

Toutefois le score HASBLED est peu adapté à la population gériatrique, qui est la plus concernée par la fibrillation atriale et la prévention de ses complications.

Score HEMORR2HAGES

La peur du saignement et de la iatrogénie chez le patient âgé représente une cause importante de sous-usage du traitement anticoagulant. Le score d'évaluation du risque hémorragique HEMORR2HAGES a été étudié spécifiquement dans une population de patients en FANV de plus de 75 ans. Il est défini comme suit (14) :

	définition	**points**
H	maladie rénale ou hépatique	1+/-1
E	consommation d'alcool en excès	1
M	cancer actif	1
O	âge > à 75 ans	1
R	thrombopénie	1
R	antécédent de saignement	**2**
H	HTA incontrôlée	1
A	anémie	1
G	facteurs génétiques	1
E	risque de chute	1
S	antécédent d'AVC	1

La somme des différents facteurs de risque permet d'évaluer le risque hémorragique comme suit :

score au HEMMORR2HAGES	**% d'hémorragie majeure par an**	**risque associé**
0	1,9	faible
1	2,5	
2	5,3	intermédiaire
3	8,4	
4	10,4	élevé
>=5	12,3	

Score ATRIA

Pour en citer un dernier, le score ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) est intéressant. Il a été créé spécifiquement pour l'évaluation du risque hémorragique dans la fibrillation atriale chez les patients traités par warfarine. Il s'agit d'un score d'évaluation de risque pondéré et est défini comme suit (15) :

	points
anémie <12g/dl chez la femme et <13g/dl chez l'homme	3
insuffisance rénale sévère avec cl <30ml/min	3
âge >= 75 ans	2
antécédent hémorragique	1
hypertension artérielle	1

Ce score est associé à un pourcentage d'hémorragies majeures par an et à un risque associé comme étant faible, intermédiaire ou élevé.

Score au ATRIA	% d'hémorragie majeure par an	risque associé
0 à 3	<1% par an	faible
4		intermédiaire
5 à 10	>5% par an	élevé

En pratique courante, plusieurs études ont tenté de démontrer la supériorité d'un score prédictif hémorragique sur l'autre (16) (17) (18). Toutefois ces comparaisons s'avèrent difficiles car les différents scores n'utilisent pas la même définition des saignements majeurs ce qui perturbe l'analyse des données. Les résultats retrouvent de façon unanime une efficacité des différents scores prédictifs hémorragiques plus que modeste.

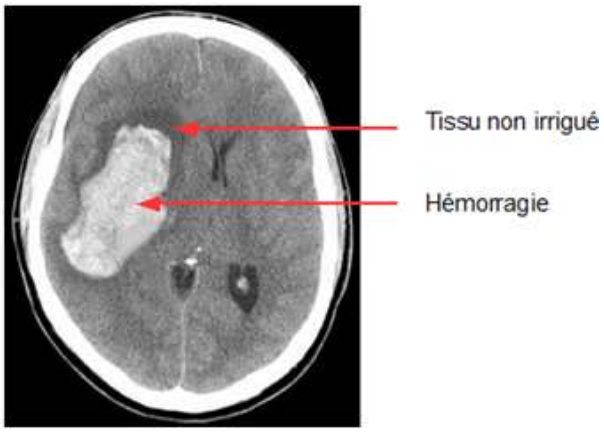
En pratique, l'utilisation d'un seul score, le CHA2DS2-Vasc, peut être justifiée. Il permet d'identifier d'une part les patients à faible risque ne nécessitant pas d'anticoagulation et d'autre part les patients à haut risque afin de mettre en place un suivi plus rapproché et une évaluation régulière des facteurs de risque de saignement. Ainsi, il est préconisé de savoir repérer les facteurs hémorragiques modifiables afin de limiter l'apparition d'hémorragie (19).

Ces facteurs modifiables sont :

- l'usage de l'alcool en excès,

- l'utilisation de certains médicaments comme l'association à des antiagrégants plaquettaires et à des anti-inflammatoires qu'il faut proscrire,

- l'HTA non contrôlée.



Exemple d'hémorragie intra parenchymateuse

2. Les anti-vitamines K

a) Historique

Les AVK ont été découverts de façon tout à fait fortuite dans les années 1920 devant l'apparition de maladie intestinale hémorragique chez les veaux ayant ingérés du trèfle doux avarié. Il faut attendre 1939 pour que le dicoumarol soit identifié dans le trèfle avarié, comme étant la transformation de la coumarine, présente naturellement dans le trèfle doux. Le dicoumarol est synthétisé pour la première fois en 1940 à partir des intestins de porc et appliqué à des fins thérapeutiques dès 1948 (20).

b) Mécanisme d'action

Les AVK agissent sur les facteurs vitamine K-dépendant de la coagulation. Il s'agit des facteurs II, VII, IX et X (annexe). Ces facteurs ont une demi-vie qui va de 6 heures pour le facteur VII à 60 heures pour le facteur II et jusque 72 heures pour le facteur X (21). Les AVK interfèrent de différentes façons dans le cycle de production des facteurs vitamine K-dépendant de la coagulation via des modifications de carboxylation:

- En modulant la carboxylation des glutamates au niveau de la région terminale de la vitamine K des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant. Ces modulations ont lieu au niveau hépatique et dépendent du cytochrome P450.

- En empêchant le changement de conformation des canaux calciques modifiant l'ancrage des cofacteurs sur les phospholipides lors de la coagulation.

- En empêchant la carboxylation des protéines C et S de la coagulation et freinant ainsi leur activité pro-coagulante (22).

Ces modifications ont lieu au niveau hépatique et sont soumises à de nombreuses interactions : toute altération de la fonction hépatique modifie l'activité de l'AVK. Il faut faire attention à l'utilisation d'autres drogues ou régimes spécifiques qui peuvent diminuer l'absorption de l'AVK et donc en diminuer les effets, mais aussi inhiber son élimination et en majorer le caractère anticoagulant. A noter également que la fièvre ou l'hyperthyroïdie, sont quant à elles associées à une augmentation de la réponse aux AVK du fait de l'hypercatabolisme et de la dégradation des facteurs de coagulation (22).

c) Les différentes molécules

Les AVK se divisent en deux classes thérapeutiques : les dérivés coumariniques (warfarine et acenocoumarol) et les dérivés de l'indanedione (fluindione).

<u>La warfarine / coumadine</u>

La warfarine sodique est composée des deux énantiomères S et R de la warfarine en quantité identique. Le plus fort pouvoir anticoagulant est détenu par la forme S de la warfarine, métabolisée principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. De fréquentes mutations touchent les gènes du CYP2C9 et en modifient le pouvoir de clairance, ce qui est à l'origine des grandes variations individuelles du pouvoir anticoagulant de la warfarine. Les doses thérapeutiques de la warfarine diminuent de 30 à 50 % la quantité

totale de la forme active des facteurs de coagulation. Ce pouvoir anticoagulant est étroitement lié à la dose administrée (21).

La posologie initiale de traitement doit être comprise entre 2 et 5 mg puis adaptée selon l'INR, dosé pour la première fois au troisième jour. En ce qui concerne la fibrillation atriale non valvulaire, l'objectif d'INR est compris entre 2 et 3. Le risque d'AVC d'origine embolique augmente avec un INR inférieur à 2 et le risque d'hémorragie augmente lorsque ce dernier est supérieur à 4.

La demi-vie effective de la warfarine est d'environ 40 heures après une seule prise médicamenteuse. Son métabolisme est hépatique et son élimination est urinaire. Il n'y a pas de contre indication à son utilisation chez les patients insuffisants rénaux, néanmoins un contrôle rapproché de l'INR est recommandé.

L'acénocoumarol / Sintrom

Autre anticoagulant dérivé coumarinique, l'acénocoumarol agit principalement en diminuant la synthèse de thrombine (facteur II) au niveau du foie, via le cytochrome P450. De façon plus accessoire il interfère également sur la production des facteurs VII, IX, X et de la protéine C.

L'effet maximal sur la diminution du TP se fait dans les 36 à 48 heures. Le TP revient à la normale dans les 48 heures après l'arrêt du traitement. Il est à noter que les variations génétiques du cytochrome P450 2C9 sont à l'origine de 14% des variations interindividuelles de l'INR (23).

La posologie initiale du sintrom est de 8 à 12 mg lors de la première prise puis 4 à 8 mg lors de la seconde prise, à adapter selon l'INR à partir du troisième jour. La demi-vie de l'acénocoumarol est bien plus courte que celle de la warfarine : 8 à 11 heures. Son élimination est urinaire et fécale.

L'acénocoumarol a bénéficié d'une réévaluation du service médical rendu dans le cadre des complications thromboemboliques en rapport avec une FA non valvulaire par l'HAS en octobre 2017 : cette commission de transparence fait état d'un rapport efficacité / effet indésirable important. L'acénocoumarol apparaît comme un médicament de première intention dans cette indication. Le service médical rendu de l'acénocoumarol dans la prévention des complications thromboemboliques dans le cadre de la FA non valvulaire reste important (24).

La Fluindione / Previscan

Il s'agit d'un dérivé de l'indanédione, largement absorbé par le tube digestif. Dans le plasma, la fluindione se lie à l'albumine et la forme active de la molécule est la forme libre. Sa demi-vie est de 31 heures et son élimination est urinaire.

De façon surprenante la fluindione est très utilisée dans la population française (près de 70 % des patients sous AVK sont traités par fluindione) contrairement au reste du monde où la warfarine est largement majoritaire (25). Cette tendance risque de se voir modifiée dans les années à venir car suite à une décision de l'ANSM, la fluindione est désormais contre indiquée à partir du premier décembre 2018 en initiation de traitement ou en

renouvellement chez des patients traités depuis moins de 6 mois, du fait de réactions immunoallergiques rares mais graves (toxicité rénale et cutanée). Chez les patients traités depuis plus de six mois et bien équilibrés sous fluindione il n'est pas recommandé de changer de traitement du fait de la majoration du risque hémorragique lors des changements de thérapeutique (26). Désormais en initiation de traitement il est recommandé d'utiliser un anticoagulant dérivé coumarinique ou un anticoagulant oral d'action directe.

d) Avantages des AVK

Concernant les patients à moyen ou haut risque d'AVC : les AVK ont montré leur supériorité dans la prévention des AVC chez les patients présentant une FANV comparé à l'aspirine. En effet, une revue de littérature Cochrane publiée en 2007, prouve que la warfarine diminue de 33% le risque d'AVC comparé à l'aspirine seule (27). De plus, les AVK diminuent de 64 % le risque d'AVC et d'embolies systémiques et de 20% la mortalité , versus l'absence de traitement (28). Par ailleurs, il a également été prouvé que l'utilisation d'AVK chez les patients à risque modéré ou élevé d'AVC diminue la mortalité et la morbidité par rapport à l'aspirine (29).

En ce qui concerne les patients considérés à fable risque (soit CHA2DS2-vasc à 0 pour un homme et à 1 pour une femme) : une étude prospective danoise de grande ampleur a prouvé que l'utilisation d'aspirine ne diminue pas le nombre d'AVC et augmente le risque de saignement (28). Néanmoins dès l'apparition d'un nouveau facteur de risque (soit CHAD2S2-vasc à 1 pour un homme et à 2 pour une femme) les risques d'AVC, de saignement et de décès sont largement augmentés. Dans ce cas la warfarine a prouvé sa supériorité face à l'aspirine et également face à l'absence de traitement.

Dans ces conditions, la NICE guideline concernant la prise en charge de la fibrillation atriale a publié en 2014 les recommandations d'absence de thérapie anticoagulante pour les patients à très faible risque (soit CHA2DS2-vasc à 0 en excluant le genre). De plus, l'utilisation d'aspirine en monothérapie n'est plus recommandée dans la prévention de l'AVC dans la fibrillation atriale (30).

d) Inconvénients des AVK

Malgré l'efficacité et la sécurité théorique prouvée des AVK, ils restent difficiles à utiliser en pratique clinique du fait de plusieurs points :

- tout d'abord la fenêtre thérapeutique étroite représentée par un INR entre 2 et 3. Une méta analyse américaine a montré que les patients étaient en dehors de l'intervalle thérapeutique 1/3 du temps (31), ce qui les expose à un sur-risque thrombotique ou hémorragique. Pour les patients débutant un traitement par warfarine, les risques thromboemboliques sont supérieurs la première année, du fait de la nécessité d'adaptation de l'INR. De ce fait, dans les 90 premiers jours de traitement par warfarine, il ya 3 fois plus de risque de saignement ou d'AVC que chez les patients déjà sous warfarine (32).

- Ensuite par les variations individuelles et interindividuelles de l'INR du fait : des variations d'absorption, des prises concomitantes d'autres médicaments également pris en charge au niveau du cytochrome P450 , d'un régime spécifique mais aussi des facteurs génétiques modifiant les cytochromes (22) (21).

- Il y a une dernière donnée qu'il est impératif de prendre en compte dans la pratique clinique : il s'agit de la bonne compréhension du patient et son adhésion au traitement (22).

Nous avons vu que les AVK sont supérieurs à l'aspirine dans la prévention des AVC mais ils nécessitent une surveillance étroite et rapprochée de leur efficacité via l'INR. Une méta-analyse réalisée aux Etats Unis dans le cadre de la surveillance de la warfarine a montré que le temps moyen d'INR dans la zone thérapeutique est de 55% du temps. Par conséquent, un tiers des patients en fibrillation atriale avec un risque d'AVC n'est pas correctement anticoagulé. D'où la nécessité de voir apparaître de nouveaux anti-thrombotiques.

3. Les anticoagulants oraux d'action directe

a) Historique

Contrairement aux anti-vitamines K, découverts de façon fortuite dans les années 1920, les anticoagulants oraux d'action directe sont des anticoagulants de synthèse crées afin de contrecarrer les limitations sus citées des AVK.

b) Mécanisme d'action

On observe deux modes d'action différents selon l'anticoagulant oral d'action directe :

- le premier né, le dabigatran agit en inhibant le facteur IIa (la thrombine). Ainsi il inhibe la cascade de la coagulation en empêchant la transformation du fibrinogène en fibrine et en empêchant la formation du caillot.

- les autres anticoagulants d'action directe (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) agissent en inhibant de façon directe le facteur Xa. Ils empêchent la formation de la thrombine en inhibant l'action de la prothrombinase et empêchent alors la cascade de la coagulation (annexe).

Ces différentes molécules interfèrent sur le TP et le TCA, néanmoins, il n'existe pour encore aucun marqueur de laboratoire fiable permettant leur surveillance. L'INR est un index validé uniquement dans l'évaluation du pouvoir anticoagulant des AVK et ne doit en aucun cas être utilisé dans la surveillance d'un traitement par anticoagulant oral d'action directe (33) (34) (35).

c) Les différentes molécules

Dabigatran / pradaxa

Le dabigatran est le premier né des anticoagulants oraux d'action directe, mis sur le marché français en 2012. Il s'agit d'un pro-médicament, inhibiteur du facteur II, qui prend sa forme active dans le plasma et au niveau hépatique. Sa demi-vie est de 12 à 17 heures et son élimination est rénale.

Son efficacité versus la warfarine a été étudiée dans l'étude RE-LY entre 2005 et 2007. Il s'agit d'une étude de non infériorité comparant à l'aveugle deux doses fixes de dabigatran (110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour) avec de façon ouverte des doses de warfarine ajustées à l'INR (36).

Cette étude de grande ampleur a démontré que le dabigatran à la posologie de 110mg deux fois par jour présente les mêmes risque d'AVC que la warfarine mais diminue les risques de saignements majeurs. Elle a également démontré que le dabigatran à la posologie de 150 mg deux fois par jour réduit le nombre d'AVC mais avec un risque similaire de saignement. Toutefois, les saignements d'origine digestive sont plus fréquents chez les patients traités par dabigatran. Concernant les saignements mettant en jeu le pronostic vital, telles que les hémorragies intracrâniennes, ils ont une incidence supérieure chez les patients traités par warfarine.

Par ailleurs, il est à noter dans l'étude RE-LY une majoration des infarctus du myocarde chez les patients traités par dabigatran, de mécanisme encore inconnu.

La commission de transparence de l'HAS a réévalué le service médical rendu du dabigatran en janvier 2018 dans le cadre de la prévention des complications emboliques de la fibrillation atriale. Elle considère le SMR comme modéré en partie du fait de l'étude RE-LY établie de façon ouverte et donc de plus faible niveau de preuve, mais aussi du fait de la majoration des syndromes coronariens aigus et de sa contre indication chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance inférieure à 30ml/min (37).

Rivaroxaban / xarelto

Le rivaroxaban est le deuxième anticoagulant d'action directe à apparaître sur le marché français également en 2012. Il inhibe le facteur Xa de la coagulation. L'étude ROCKET (38) a comparé dans un essai de non infériorité randomisé en double aveugle le rivaroxaban à la posologie est de 20mg une fois par jour, abaissé à 15 mg une fois par jour en cas de clairance comprise entre 30 et 50 ml/min versus la warfarine à dose ajustée à l'INR. Cette étude a révélé la non infériorité du rivaroxaban versus la warfarine dans l'apparition d'AVC dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire. De plus, elle a également révélé l'absence de différence significative dans l'apparition de saignements majeurs bien que l'on constate que :

- les saignements digestifs sont significativement plus fréquents chez les patients sous rivaroxaban

- les hémorragies intracrâniennes et autres hémorragies fatales sont quant à elles moins fréquentes chez les patients sous rivaroxaban.

Concernant les éléments de pharmacologie : la concentration maximale du rivaroxaban est atteinte 2h après la prise du médicament et sa biodisponibilité atteint quasiment 100% lorsqu'il est pris pendant un repas. Sa demi-vie est de 11 à 13 heures chez le sujet âgé et son élimination se fait de façon urinaire et fécale.

A noter : le rivaroxaban a bénéficié d'une réévaluation du service médical rendu en janvier 2018 dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans la FANV. Celle-ci conclu à un SMR important. Le rivaroxaban est un traitement de première intention lorsqu'un traitement par anticoagulant est indiqué (39).

Apixaban / eliquis

L'étude AVERROES (40) a permis de prouver la supériorité de l'apixaban par rapport à l'aspirine dans l'apparition d'AVC ou d'embolie systémique chez les patients présentant une FA et non éligible à un traitement par anticoagulant. Ainsi lorsque les AVK ne sont pas recommandés, l'apixaban diminue de plus de 50% le risque d'AVC comparé à l'aspirine sans augmenter de façon significative le risque de saignement majeur. Cette découverte suggère que l'apixaban est au moins aussi efficace que la warfarine et a ouvert la voie à l'étude ARISTOTLE.

L'étude ARISTOTLE (31) a démontré initialement la non infériorité de l'apixaban versus à la warfarine dans la prévention des AVC ischémiques ou hémorragiques ainsi que dans l'apparition d'embolies systémiques chez les patients en FA avec au moins un autre facteur de risque. Puis dans un second temps la supériorité de l'apixaban sur la warfarine dans la prévention d'AVC ischémiques ou hémorragiques ainsi que dans l'apparition d'embolies systémiques et dans toutes causes de décès.

De plus une analyse en sous groupe a également été réalisée visant à comparer les patients nouvellement diagnostiqués en FA (soit dans les 30 jours) et les patients anciennement diagnostiqués. Les résultats montrent également un bénéfice de l'apixaban sur la warfarine dans l'apparition du critère de jugement principal mais aussi un sur-risque de mortalité toute cause confondue dans le groupe de patients nouvellement diagnostiqués en FA. Cette notion justifie donc de ne pas considérer les patients nouvellement diagnostiqués comme étant « à faible risque » (41). Ainsi, l'apixaban peut être utilisé en première ligne de traitement quand celui-ci est indiqué et est l'anticoagulant d'action directe qui a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine (42).

La posologie étudiée et validée dans l'étude ARISTOTLE est de 5 mg deux fois par jour abaissée à 2,5mg deux fois par jour devant l'association de au moins deux des critères suivants : l'âge supérieur ou égal à 80 ans, un poids inférieur ou égal à 60 kg et une créatinine supérieure à 133micromol/l.

Sa demi-vie est de 12heures et son élimination se fait sous forme de métabolites, principalement dans les selles et aussi par voie urinaire (35).

A noter : l'apixaban a bénéficié d'une réévaluation du service médical rendu dans le cadre de la prévention de l'embolie systémique et de l'AVC dans la FANV en janvier 2018. Celle-ci conclu à un SMR important (43).

Edoxaban / lixiana

Il s'agit du dernier né des anticoagulants oraux d'action directe avec une autorisation de mise sur le marché délivrée en juin 2016 dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV (44). Toutefois, il n'est pour encore pas commercialisé en France. Sa non-infériorité versus la warfarine est démontrée dans l'étude ENGAGE-AF (45). Il s'agit d'une étude de non infériorité, multicentrique en double aveugle contre placebo ayant randomisé plus de 21 000 patients en trois groupes. Le premier : warfarine à dose ajustée à l'INR, le second : edoxaban 60mg abaissé à 30 mg, le troisième : edoxaban 30 mg abaissé à 15mg. La posologie était abaissée en cas de présence d'un des critères suivants : poids inférieur à 60kg, clairance entre 30 et 50 ml/min, consommation concomitante d'un traitement par inhibiteur de la glycoprotéine P. A noter que le schéma 30/15 mg n'a pas prouvé son efficacité et n'a donc pas l'AMM.

ENGAGE-AF a prouvé la non infériorité de l'edoxaban sur la warfarine dans l'apparition d'AVC ou d'embolie systémique chez les patients en FANV, néanmoins la supériorité a été testée mais n'a pas été démontrée. Concernant le critère de sécurité principal qui est l'apparition de saignements majeurs tels que décrits dans l'ISTH : on observe moins d'hémorragies majeures chez les patients traités par edoxaban 60mg abaissé à 30mg que chez les patients sous warfarine, notamment moins d'hémorragies intracrâniennes. Toutefois ce résultat est à moduler : en effet les hémorragies majeures gastro-intestinales se sont avérées être plus fréquentes dans le groupe traité par edoxaban.

Concernant les éléments de pharmacologie : Edoxaban est un inhibiteur direct du facteur X activé et comme le rivaroxaban et l'apixaban, il inhibe la formation de la thrombine dans la cascade de la coagulation et freine donc l'apparition du thrombus. La posologie recommandée est de 60mg en une prise par jour abaissée à 30 mg par jour devant la présence d'un des critères suivants : poids inférieur à 60kg, clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min, utilisation d'un médicament inhibiteur de la glycoprotéine P à l'exception de l'amiodarone et du verapamil. Sa concentration maximale est atteinte rapidement entre 1 et 2 heures après son administration (qui n'est pas modifiée par l'alimentation) et sa demi-vie est de 10 à 14 heures. Sa biodisponibilité est de 60% et son excrétion se fait par voie urinaire et biliaire (46).

d) Avantages

- L'absence de suivi biologique et leur posologie à dose fixe font partie des avantages majeurs de ces nouveaux traitements et permettent d'en favoriser la compliance.

- Concernant les interactions médicamenteuses, les anticoagulants oraux d'action directe en ont nettement moins que les AVK, néanmoins il en existe quelques unes à ne pas omettre :

Pour les inhibiteurs du Xa : il est impératif de prendre en compte la contre-indication du traitement avec les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P et du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole par voie générale) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH qui multiplient par deux la concentration maximale de l'anticoagulant et potentialise alors son effet (33) (35).

Pour le dabigatran (inhibiteur du IIa) : son métabolisme est associé à la glycoprotéine P et l'association à un traitement inhibant fortement cette glycoprotéine P est elle aussi contre indiquée. D'autre part le dabigatran est le seul anticoagulant d'action directe à bénéficier d'un antidote spécifique le idanucizumab (PRAXBIND). Toutefois son impact sur la morbi-mortalité reste encore à démontrer (47).

e) Inconvénients

- insuffisance rénale : le dabigatran est le seul anticoagulant oral d'action directe contre indiqué devant une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min. Les autres anticoagulants d'action directe peuvent être utilisé dans le cadre de l'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml /minute. Devant l'absence d'étude clinique avec une clairance inférieure ils sont alors non recommandés.

- coût : Les médicaments de type anticoagulants oraux d'action directe coûtent en moyenne quinze fois plus cher qu'un traitement par AVK (48). Toutefois, notons que le traitement par AVK ne se résume pas uniquement à la prise du traitement mais aussi : à la surveillance biologique par INR au moins une fois par mois et qu'il est le traitement le plus pourvoyeur de iatrogénie. Son coût réel est donc bien plus élevé que celui de la boite de médicament, mais reste malheureusement difficile à évaluer (49).

C. Hémorragies majeures

1. Définition

Les hémorragies sont la complication la plus importante des traitements anticoagulants. Les hémorragies majeures apparaissent comme le critère le plus souvent employé dans les études cliniques afin d'évaluer la sécurité du traitement. Néanmoins, toutes les études cliniques n'utilisent pas les mêmes définitions de l'hémorragie majeure, ce qui complique les méta-analyses.

Pour cela, l'ISTH a établi des critères précis de définition des hémorragies majeures concernant tous les médicaments anti-thrombotiques en dehors de la chirurgie. Ces critères sont validés de façon internationale et permettent donc une comparaison objective des différentes étude (50).

Ces critères sont les suivants : apparition d'une hémorragie entraînant le décès ou, saignement d'un organe critique : intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec syndrome des loges, ou perte de 2g/dl d'hémoglobine et plus, ou la transfusion de deux culots globulaires ou plus.

2. Facteurs de risque

Des facteurs de risques sont associés aux hémorragies majeures (50) (51), il faut savoir les repérer :

- antécédent hémorragique, notamment gastro-intestinal

- insuffisance cardiaque congestive

- insuffisance rénale avec clairance inférieure à 30ml/min

- dyspepsie et troubles gastriques

- âge supérieur à 85 ans

- antécédent d'AVC ou d'AIT

- diabète

- faible taux d'hématocrite

- initiation d'un traitement anticoagulant (les 3 premiers mois)

3. Enjeu

Selon le rapport de l'ANSM concernant l'état des lieux, la synthèse et la surveillance des anticoagulants en France en 2014, ceux-ci représentent un enjeu de santé publique majeur du fait de la surmortalité et des séquelles des maladies thromboemboliques, mais aussi du fait de ses conséquences socio-économiques.

En effet les anticoagulants représentent les médicaments au plus fort pouvoir iatrogène : les AVK représentent en France la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves. Ils sont à l'origine en 2009 de 31% des effets indésirables graves liés aux médicaments.

Les AOD présentent eux aussi un risque d'hémorragie, similaire aux AVK. Toutefois les hémorragies intracrâniennes sous AOD sont moins fréquentes que sous AVK, contrairement aux hémorragies digestives.

Ces médicaments exigent une surveillance rigoureuse et des précautions d'utilisation. En effet, l'ANSM estime que deux accidents iatrogéniques sur cinq seraient évitables (52).

D. Personne âgée

1. Définition de la vieillesse

L'OMS définie la vieillesse comme un âge de plus de 65ans. Cette frontière utilise le critère social qui est la cessation d'activité. En ce qui concerne l'âge d'entrée dans des services destinés aux personnes âgées, le plus pertinent est celui de 75 ans, et pour celui de l'âge moyen d'entrée en EHPAD il s'agit de 85 ans. Ainsi la perception de la vieillesse est extrêmement variable et personnelle (53).

2. Définition du vieillissement

Il s'agit d'un processus physiologique et psychologique modifiant la structure et les fonctions de l'organisme et résultant d'un ensemble de facteurs à la fois génétiques et environnementaux. Ce processus est lent et progressif. Le vieillissement est variable d'un organe à l'autre mais également d'un individu à l'autre.

Il s'agit d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme entraînant une diminution des capacités de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression.

3. Personnes âgées et essais thérapeutiques

Les sujets âgés représentent une population très peu étudiée dans les essais thérapeutiques. Les individus de plus de 65 ans représentent moins de 5% des patients inclus dans les essais alors qu'ils représentent 15% de la population générale et 40% de la population consommatrice de médicaments (53).

Devant la prévalence de la fibrillation atriale après 75 ans et l'ensemble de ces données, il semble intéressant de faire la description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans présentant une fibrillation atriale non valvulaire et anticoagulés par AVK ou AOD. Nous nous limiterons à une observation dans le Finistère sud au cours de l'année calendaire 2016.

III. METHODE

A. Etude observationnelle descriptive

Pour réaliser la description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale par AVK ou AOD dans le Finistère sud en 2016, nous avons réalisé une étude observationnelle d'épidémiologie descriptive en étude d'incidence.

1. Population étudiée

Pour ce faire, nous avons contacté les départements d'informations médicales des hôpitaux du Finistère sud afin qu'ils réalisent une requête concernant les évènements indésirables apparus sous anticoagulants chez les patients de plus de 75 ans sur l'année 2016.

Comme énoncé précédemment le choix de l'âge seuil de 75 ans a été fait devant la prévalence de la population des plus de 75 ans chez les patients présentant une fibrillation atriale : un taux qui est, on le rappelle proche de 70 % en France (3).

Nous avons réalisé cette étude uniquement sur les patients hospitalisés de part la définition des hémorragies majeures. En effet, une intervention médicale urgente rendait une prise en charge ambulatoire impossible.

2. Durée de l'étude

Les données correspondant aux hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale par AVK ou anticoagulants oraux d'action directe au cours de l'année 2016 (du premier janvier au 31 décembre) ont été récoltées par étude de dossiers entre le mois d'août 2017 et le mois de février 2019.

3. Critère de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude est l'apparition d'une hémorragie majeure telle que décrite par l'ISTH, soit :

- apparition d'une hémorragie entraînant le décès

- saignement d'un organe critique : intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec syndrome des loges

- perte de 2g/dl d'hémoglobine ou plus

- la transfusion de deux culots globulaires ou plus.

B. Recueil de données

1. Requête dans le Finistère sud

Pour réaliser la description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par AVK ou anticoagulants oraux d'action directe dans le Finistère sud en 2016, nous avons contacté les départements d'information médicale des différents centre hospitaliers à savoir : Douarnenez, Pont l'abbé, Quimper / Concarneau et Quimperlé. Afin d'accéder à notre demande, ces derniers ont réalisé une requête selon les critères suivants :

- Sur le centre hospitalier de Douarnenez : la requête a été faite via le logiciel Business Object sur la base de données de programme de médicalisation des systèmes d'information hospitalier en médecine-chirurgie-obstétrique (PMSI MCO) sur l'année 2016 en sélectionnant les patients de 75 ans et plus ayant un traitement anticoagulant.

- Sur le centre hospitalier de Pont l'abbé : la requête a été faite par le biais du logiciel hôpital manager qui gère la base PMSI en recherchant les résumés d'unité médicale (RUM) codés entre le 1er janvier et le 31 décembre 2016 contenant le code Y442 qui correspond aux effets indésirables des anticoagulants.

- Sur le centre hospitalier de Quimper / Concarneau : la requête a été faite après une première sélection des dossiers via le résumé de sortie standardisé sur l'année 2016, des patients sur le critère d'âge supérieur à 75 ans. Dans un second temps les codes I48.0 et I48.9 y ont été associés correspondant à la présence d'une fibrillation atriale ou d'un flutter auriculaire. La requête y a ensuite associé les codes D62, D64.9, D50.0 et D50.9 correspondants aux anémies post hémorragiques.

- Sur le centre hospitalier de Quimperlé : La requête a été faite sur le logiciel Orbis PMSI 2016 en recherchant les séjours de médecine-chirurgie-obstétrique dont un diagnostic principal ou un diagnostic associé significatif était égal à T455 correspondant à l'intoxication aux anticoagulants mais aussi T887 correspondant aux effets indésirables du médicament et D683 correspondant aux troubles hémorragiques dus aux anticoagulants circulants .

2. Sélection des dossiers

Après avoir réalisé cette requête dans chacun des centres hospitaliers, les dossiers ont été consultés par un investigateur unique afin de sélectionner les dossiers concernés par notre étude. En effet, il n'existe pas de codage correspondant au diagnostic « hémorragie majeure » telle que décrite par l'ISTH, ainsi il a fallu lire les dossiers retenus par la requête des différents départements d'information médicale et les sélectionner manuellement. Les critères retenus pour la sélection des dossiers étaient donc :

- le critère d'âge : supérieur ou égal à 75 ans

- la présence d'une fibrillation atriale non valvulaire

- un traitement par anticoagulant : AVK ou AOD

- la présence d’une hémorragie majeure telle que décrite par l’ISTH

- accident apparu au cours de l’année 2016

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

1. Le genre

Nous avons réunis au total 64 patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire ayant présentés au cours de l'année 2016 dans le Finistère sud une hémorragie majeure correspondant aux critères de l'ISTH. Sur ces 64 patients nous avons dénombré 35 hommes (54,7%) et 29 femmes (45,3%).

caractéristiques des patients selon leur genre

lieu	masculin	féminin	total
Douarnenez	5	9	14
Quimperlé	3	3	6
Quimper / Concarneau	14	7	21
pont l'abbé	13	10	23
total	**35**	**29**	**64**
pourcentage	**54,7**	**45,3**	**100,0**

2. L'âge

Nous avons réalisé une répartition des hémorragies majeures selon un critère d'âge. Pour ce faire nous avons établi des groupes d'âge de 5 ans : patients de 75 à 80 ans, de 80 à 85 ans, de 85 à 90 ans, et de plus de 90 ans. Nous avons constaté que 26 patients sur 64 soit 40,6 % des patients ayant présenté une hémorragie majeure avaient entre 85 et 90 ans. 18 patients sur 64 soit 28,1% avaient de 80 à 85 ans. 11 patients sur 64 soit 17,2% des patients avaient plus de 90 ans et 9 patients sur 64 soit 14,1% avaient entre 75 et 80 ans. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Lip et Pan (51) qui note un âge supérieur à 85 ans comme facteur de risque associé à l'hémorragie majeure .

caractéristiques des patients selon l'âge

lieu	[75 à 80 ans[	[80 à 85 ans[	[85 à 90 ans[	>=90 ans	total
Douarnenez	1	6	4	3	14
Quimperlé	0	3	3	0	6
Quimper / Concarneau	5	4	9	3	21
Pont l'abbé	3	5	10	5	23
total	**9**	**18**	**26**	**11**	**64**
pourcentage :	**14,1**	**28,1**	**40,6**	**17,2**	**100,0**

3. Le traitement anticoagulant prescrit

Dans notre étude nous avons pu constater que la grande majorité des saignements sont apparus chez les patients anticoagulés par des anti-vitamine K **:** 56 sur 64 soit 87,6% des

saignements. Concernant les patients anticoagulés par AVK, une large majorité d'entre eux étaient sous fluindione (24 sur 64 soit 37,5%) ou sur warfarine (22 sur 64 soit 34,4%). Malheureusement, dans 6 cas sur 64 (soit 9,4 %) nous n'avons pas su quel AVK était prescrit, ce qui modifie les conclusions que nous pouvons en tirer.

L'acénocoumarol semble quant à lui peu utilisé avec un traitement prescrit chez 4 patients sur 64 soit 6,3%, pour un traitement dont le service médical rendu est réévalué on le rappelle comme important en octobre 2017 (24).

Concernant les anticoagulants oraux d'action directe impliqués dans les hémorragies majeures nous retrouvons à part égale l'apixaban et le rivaroxaban à 4 cas sur 64, soit 6,3% respectivement. Aucun saignement majeur sous dabigatran n'a été retrouvé dans le Finistère sud lors de la période étudiée.

A noter : Nous n'avons pas inclus dans notre étude les données concernant l'edoxaban, dont les caractéristiques ont été précédemment décrites. En effet, l'edoxaban a bénéficié de sa première inscription en tant que médicament pouvant bénéficier d'un remboursement par la sécurité sociale en juin 2016 et n'est toujours pas commercialisé.

type d'anticoagulant prescrit

lieu	warfarine	fluindione	acenocoumarol (sintrom)	acenocoumarol (minisintrom)	AVK inconnu	rivaroxaban	apixaban	dabigatran	total
Douarnenez	5	1	2	0	4	2	0	0	14
Quimperlé	3	2	0	0	0	1	0	0	6
Quimper / Concarneau	5	13	1	1	0	0	1	Nc*	21
Pont l'abbé	9	8	0	0	2	1	3	0	23
Total nombre de patients	**22**	**24**	**3**	**1**	**6**	**4**	**4**	**0**	**64**
pourcentage	**34,4**	**37,5**	**4,7**	**1,6**	**9,4**	**6,3**	**6,3**	**0,00**	**100,2**

	TOTAL AVK
total	**56**
pourcentage	**87,6**

*Avec Nc : résultat non connu

B. Conséquences de l'hémorragie

1. Localisation de l'hémorragie majeure en valeur absolue

Sur l'ensemble des saignements décrits, 24 sur 64 étaient d'origine digestive soit 37,5 %. En deuxième position on retrouve le saignement intramusculaire avec 11 patients sur 64 atteints soit un taux de 17,2%. En troisième position on retrouve l'hémorragie intracrânienne avec un taux de 8 cas sur 64 soit 12,5% des hémorragies majeures recensées.

On retrouve à la même incidence les hémorragies de la paroi abdominale et les hémorragies cutanées avec un taux de 6 cas sur 64 soit 9,4%. On observe également une déglobulisation sans saignement extériorisé dans 4 cas sur 64 soit 6,3%. On note respectivement deux saignements ORL, pulmonaires et intra-articulaires soit à un taux de 3,1% chacun. Notre étude n'aura recensé aucun saignement rétro-péritonéal.

A noter : en comptabilisant l'ensemble des évènements hémorragiques apparus en fonction de la localisation du saignement, on retrouve 65 évènements : en effet, un patient traité par fluindione a saigné à la fois au niveau digestif et cérébral.

2. Localisation de l'hémorragie majeure en fonction du traitement reçu en pourcentage

Nous avons analysé ces valeurs afin d'évaluer une éventuelle localisation préférentielle de l'hémorragie majeure en fonction du traitement entrepris.

- Concernant la warfarine, nous observons un saignement préférentiellement digestif à hauteur de 36,4 % puis un saignement intramusculaire dans 18,2 % des cas suivi d'un saignement de la paroi abdominale dans 13,6 % des cas. Le taux d'hémorragie cérébrale sous warfarine dans notre étude est évalué à 9,1%.

- Concernant la fluindione : le saignement est, dans notre étude, digestif dans 48,0 % des cas, puis en deuxième place nous retrouvons à égalité le saignement cérébral et intra-musculaire à un taux de 12,0 %. En troisième place nous retrouvons à égalité le saignement d'origine cutanée et le saignement non extériorisé dans 8,0% des cas.

- Concernant le saignement sous rivaroxaban, nous avons retrouvé 50,0 % de saignements cérébraux et 25,0% de saignements digestifs ou de la paroi abdominale.

- Concernant les saignements sous apixaban, nous avons relevé 25,0% de saignements d'origine digestive, 50,0% de saignements d'origine cutanée, et 25,0% de saignements de la paroi abdominale. Dans notre étude nous ne retrouvions aucun saignement cérébral sous apixaban.

	localisation du saignement selon le type d'anticoagulant									
anticoagulants	digestif	cérébral	intramusculaire	Intra-articulaire	Rétro-péritonéal	ORL	cutané	paroi abdominale	pulmonaire	non extériorisé
Warfarine	8	2	4	1	0	1	1	3	1	1
fluindione	12	3	3	1	0	1	2	1	0	2
Acénocoumarol (sintrom)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Acénocoumarol (minisintrom)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
AVK inconnu	1	1	3	0	0	0	1	0	0	0
Rivaroxaban	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0
Apixaban	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0
dabigatran	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total des saignements	**24**	**8**	**11**	**2**	**0**	**2**	**6**	**6**	**2**	**4**
pourcentage	**37,5**	**12,5**	**17,2**	**3,1**	**0**	**3,1**	**9,4**	**9,4**	**3,1**	**6,3**

proportion des localisations des hémorragies majeures en fonction du type d'anticoagulant prescrit (en pourcentage)

anticoagulants	digestif	cérébral	intramusculaire	Intra-articulaire	Rétro-péritonéal	ORL	cutané	paroi abdominale	pulmonaire	non extériorisé
Warfarine	36,4	9,1	18,2	4,6	0,0	4,6	4,6	13,6	4,6	4,6
Fluindione	48,0	12,0	12,0	4,0	0,0	4,0	8,0	4,0	0,0	8,0
Acenocoumarol (Sintrom)	33,3	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0
Acenocoumarol (Minisintrom)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
AVK inconnu	16,7	16,7	50,0	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0
Rivaroxaban	25,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0
Apixaban	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	25,0	0,0	0,0
dabigatran	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

3. Conséquence de l'hémorragie en matière de traitement

	conséquences de l'hémorragie en matière de traitement selon le type d'anticoagulant				
anticoagulants	décès	transfusion	chirurgie	antagonisation	arrêt traitement
Warfarine	3	16	3	1	3
Fluindione	1	20	1	4	2
Acénocoumarol (sintrom)	0	3	0	2	3
Acénocoumarol (minisintrom)	0	1	0	0	0
AVK inconnu	1	5	0	1	1
Rivaroxaban	0	2	0	0	3
Apixaban	0	4	1	0	0
Dabigatran	0	0	0	0	0
Total	**5**	**51**	**5**	**8**	**12**
pourcentage					
Warfarine	60,0	31,4	60,0	12,5	25,0
Fluindione	20,0	39,2	20,0	50,0	16,7
Acénocoumarol (sintrom)	0,0	5,9	0,0	25,0	25,0
Acénocoumarol (minisintrom)	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0
AVK inconnu	20,0	9,8	0,0	12,5	8,3
Rivaroxaban	0,0	3,9	0,0	0,0	25,0
Apixaban	0,0	7,8	20,0	0,0	0,0
Dabigatran	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

La conséquence la plus fréquente de l'hémorragie majeure est le recours aux transfusions qui ont eu lieu dans 51 cas sur 64 soit dans 79,7% des cas. Nous constatons que l'ensemble des traitements anticoagulants est concerné.

La conséquence la plus grave de l'hémorragie majeure est le décès du patient qui a eu lieu dans notre étude à 5 reprises soit à un taux de 7,8%. Les patients les plus concernés étaient les patients traités par warfarine : 3 décès soit 60% des décès, suivi de 1 décès sous fluindione (taux de 20% des décès) et un décès sous AVK inconnu (20%). Il n'a pas été recensé de décès suite à une hémorragie majeure sous AOD.

L'arrêt du traitement a eu lieu dans 12 cas sur 64 soit à un taux de 18,8%. A noter que les suspensions temporaires de traitement ne sont pas prises en compte dans ce chiffre.

On observe un recours à une antagonisation du pouvoir anticoagulant dans 8 cas sur 64 (soit 12,5%) et à chaque fois chez des patients sous anti-vitamine K. Le traitement antagoniste utilisé était : la vitamine K per os chez 6 patients (à dose de 5mg, ou 2 mg ou à dose non connue), en intraveineuse (à dose de 10mg) chez un patient, associée ou non à l'utilisation du PPSB chez 5 patients.

Le recours à la chirurgie a eu lieu dans 5 cas sur 64 soit à un taux de 7,8%. La chirurgie est apparue à 4 reprises sous AVK. Dans ¾ des cas il s'agissait d'un drainage d'hématomes avec nécrose cutanée. Concernant l'apixaban, il s'agissait d'une reprise chirurgicale abdominale, traitement qui avait été arrêté 5 jours avant l'intervention puis repris au décours.

C. Les facteurs favorisants au saignement

En parallèle à la description des hémorragies majeures, Nous avons recherché la présence de différents facteurs, pouvant favoriser le saignement. Sans émettre de lien direct de causalité, nous avons mis en évidence des associations qui reviennent à diverses fréquences.

1. INR supra thérapeutique

En premier lieu nous pouvons citer le surdosage médicamenteux avec un INR supra thérapeutique dans 33 cas sur 56 soit dans 58,9% des cas. Surdosage qui apparaît dans 16 cas sur 25 soit 64,0% des cas sous fluindione et dans 11 cas sur 23 soit dans 47,8% des cas des hémorragies sous warfarine.

2. Chute

Nous avons dénombré l'existence d'une chute associée à l'hémorragie majeure dans 9 cas sur 64 soit dans 14,1% des cas. Celle-ci est apparue trois fois sous warfarine et sous fluindione soit respectivement dans 13,0% et 12,0% des cas des hémorragies majeures sous warfarine et sous fluindione. Elle apparait 1 fois sur 4 soit dans 25,0% des hémorragies associées au rivaroxaban et 2 fois sur 4 soit dans 50,0% des hémorragies associées à l'apixaban.

La chute était associée à un INR supra thérapeutique dans un cas d'hémorragie majeure sous fluindione. Ce qui explique le total d'évènements correspondant aux facteurs favorisants le saignement à 25 sous fluindione contre le nombre d'hémorragies majeures à 24.

3. Interaction médicamenteuse

Nous avons retrouvé à 4 reprises soit dans 6,3% des cas une histoire d'introduction récente d'une antibiothérapie ou d'un traitement antiviral per os. Ces interactions apparaissent dans 100% des cas associées à un traitement par AVK. Elles étaient à deux reprises associées à un surdosage médicamenteux avec un INR supra thérapeutique. Ainsi nous retrouvons un total d'évènements correspondant aux facteurs favorisants de l'hémorragie associés à la warfarine à 23 et à l'acenocoumarol (sintrom) à 4, alors que le nombre d'hémorragies majeures auquel ils sont associés est respectivement de 22 et 3.

4. Absence de facteur favorisant retrouvé

Dans 19 cas sur 64 aucun facteur favorisant n'a été retrouvé, ce qui correspond à près de 30,0% des cas. Un saignement dit spontané est apparu dans 7 cas sur 23 sous warfarine soit dans 30,4% des cas des hémorragies majeures sous warfarine. Mais aussi dans 5 cas sur 25 sous fluindione soit dans 20,0% des cas. Concernant les anticoagulants oraux d'action directe, une hémorragie spontanée est apparue dans ¾ des cas sous rivaroxaban (75,0%) et dans ¼ (25,0%) des cas sous apixaban.

	présence ou non d'un facteur favorisant le saignement selon le type d'anticoagulant, en valeur absolue					
	oui				non	
anticoagulants	surdosage INR	interaction médicamenteuse	geste invasif	chute		total
Warfarine	11	2	0	3	7	23
Fluindione	16	1	0	3	5	25
Acénocoumarol (sintrom)	2	1	1	0	0	4
Acénocoumarol (minisintrom)	0	0	0	0	1	1
AVK inconnu	4	0	0	0	2	6
Rivaroxaban	0	0	0	1	3	4
Apixaban	0	0	1	2	1	4
dabigatran	0	0	0	0	0	0
total :	**33**	**4**	**2**	**9**	**19**	

	présence ou non d'un facteur favorisant le saignement selon le type d'anticoagulant, en pourcentage					
	oui				non	
anticoagulants	surdosage INR	interaction médicamenteuse	geste invasif	chute		total
warfarine	**47,8**	8,7	0,0	13,0	**30,4**	100,0
fluindione	**64,0**	4,0	0,0	12,0	**20,0**	100,0
Acénocoumarol (sintrom)	50,0	25,0	25,0	0,0	0,0	100,0
Acénocoumarol (minisintrom)	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
AVK inconnu	66,7	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0
rivaroxaban	0,0	0,0	0,0	25,0	**75,0**	100,0
apixaban	0,0	0,0	25,0	**50,0**	25,0	100,0
dabigatran	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

D. Autres traitements anti-thrombotiques associés à l'anticoagulant

Nous avons ensuite cherché si le traitement par anticoagulant était associé à un traitement par antiagrégant plaquettaire. Nous avons trouvé l'absence de co-prescription dans 48 cas sur 64 soit dans 75,0% des cas d'hémorragies majeures. L'information n'a été retrouvée dans 10 cas sur 64 (soit 15,6% des cas) et il existait une prescription par antiagrégant plaquettaire dans 6 cas sur 64 soit dans 9,4 % des cas.

Concernant les patients qui bénéficiaient d'un traitement par antiagrégant plaquettaire associé au traitement anticoagulant : dans 4 cas sur 6 soit dans 66,0% des cas, la cause de cette association n'était pas connue. Deux patients étaient traités par rivaroxaban et clopidogrel, un patient était traité par acide acétylsalicylique et fluindione et un patient était traité par acide acétylsalicylique et warfarine. Les deux autres patients bénéficiaient d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé au traitement anticoagulant dans le cadre d'un infarctus du myocarde stenté en 2015 : association acide acétylsalicylique et fluindione pour l'un et association acide acétylsalicylique, clopidogrel et fluindione pour un IDM stenté depuis moins de trois mois pour le second.

V. DISCUSSION

A. Les limites de l'étude

Nous avons observé des associations entre les hémorragies majeures et le traitement anticoagulant en place. Celles ci varient selon l'âge du patient, selon la présence de facteurs favorisant le saignement et selon le lieu des hémorragies. Toutefois, ces observations et surtout les conclusions que l'on peut en tirer sont à moduler, par la présence de plusieurs biais.

1. Biais de classement

a) Biais de déclaration

Il s'agit d'erreur dans le recueil de données. Comme vu précédemment, le recueil de données s'est fait par lecture de dossiers et sélection de ces derniers selon les critères : d'âge, de présence de fibrillation atriale non valvulaire, de présence d'un traitement anticoagulant par AVK ou AOD, d'une hémorragie majeure selon les critères définis par l'ISTH, au cours de l'année 2016, par un investigateur unique. Devant le recours à un investigateur unique, des erreurs dans la lecture et dans la sélection des dossiers des patients sont possibles. Par ailleurs, les méthodologies de requête utilisées par les différents départements d'information médicale sont différentes et le codage se fait de manière humaine, des erreurs sont donc également possibles.

b) Biais de mesure

Il s'agit d'erreur dans la mesure des caractéristiques des patients : ce biais apparaît dans notre étude du fait de notre analyse rétrospective des données via les comptes rendus d'hospitalisation des patients. Ainsi, l'absence de questionnaire standardisé a été à l'origine de l'absence de réponse à l'ensemble des questions que nous nous posions. On peut citer pour exemple la présence d'un traitement par AVK dont on ne sait lequel dans 6 cas sur 56 (soit 10,7% des patients sous AVK). Nous pouvons également nous poser la question quant à la proportion des hémorragies sans facteur favorisant retrouvé : quelle est la part d'hémorragie dite spontanée et celle due au biais de mesure ?

2. Validité scientifique de l'étude

Pour réaliser la description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par AVK ou AOD dans le Finistère sud en 2016, nous avons réalisé une étude observationnelle d'épidémiologie descriptive en étude d'incidence.

Par définition, cette étude épidémiologique observationnelle rétrospective est de faible niveau de preuve scientifique, soit de niveau 4 selon les critères de l'HAS.

B. Les points importants observés dans notre étude

Après avoir exploré les limites présentées par notre étude, nous pouvons en discuter les résultats.

1. Concernant les caractéristiques des patients

a) Le genre

Selon les données de l'HAS, la fibrillation atriale touche préférentiellement les hommes, mais du fait de l'espérance de vie plus grande des femmes, le nombre en valeur absolue de patients atteints de fibrillation atriale en France est similaire chez les hommes et les femmes (3).

Dans notre étude nous avons recensé 35 hémorragies majeures apparues chez les hommes (soit 54,7%) et 29 hémorragies majeures apparues chez les femmes (soit 45,3%). Ainsi on observe une différence de prévalence de presque 10 points entre les deux groupes. De ces chiffres découlent comme questions :

- Les hommes présentent ils davantage d'hémorragies majeures que les femmes ?

- Cette différence est-elle due au petit échantillon de notre étude ?

b) L'âge

Dans notre étude nous avons mis en évidence une plus grande prévalence de l'hémorragie majeure dans le groupe d'âge compris entre 85 et 90 ans : 26 patients sur 64, soit 40,6% des hémorragies majeures. Suivi du groupe de 80 à 85 ans avec 18 hémorragies majeures soit 28,1% du total des hémorragies majeures et en troisième position les patients de plus de 90 ans, dont les hémorragies représentaient 17,2% des hémorragies totales avec 11 évènements.

Ces constatations sont cohérentes avec l'étude de Lip et Pan (51) qui considère qu'un âge supérieur à 85 ans est un facteur de risque associé à l'hémorragie majeure.

c) Le traitement anticoagulant prescrit

Les anti-vitamine K

Au cours de notre étude nous avons recensé au total 56 hémorragies majeures apparues sous traitement par anti-vitamine K, ce qui correspond à 87,6% des saignements. Les patients recevaient dans 22 cas sur 56 de la warfarine (39,3% des AVK), dans 24 cas sur 56 de la fluindione (42,9% des AVK) et dans 4 cas sur 56 (7,1% des AVK) de l'acénocoumarol. Malheureusement le type d'AVK utilisé était inconnu dans 6 cas sur 56 (soit dans 10,7% des cas).

Ces résultats mettent en exergue la large proportion des patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par AVK en 2016 ayant présentés une hémorragie majeure. De ce chiffre, nous pouvons nous demander si les AVK restent en 2016 largement plus utilisés que les AOD dans cette indication ou si le traitement par AVK est davantage pourvoyeur d'hémorragies majeures que le traitement par AOD.

D'autre part, on observe dans notre étude une proportion proche de patients ayant présenté une hémorragie majeure sous warfarine et sous fluindione alors que la proportion de patients sous fluindione en France avoisine les 70,0 % de l'ensemble des patients sous AVK (selon les données de l'HAS en janvier 2018). Ainsi, nous pouvons nous demander si le

taux de patients sous fluindione dans notre étude n'est pas sous évalué, je rappelle que dans 10,7% des cas, le type d'AVK prescrit n'est pas connu. Nous pouvons également nous demander si le traitement par fluindione n'est pas moins pourvoyeur de saignement que les autres traitements par anti-vitamine K.

Les anticoagulants oraux d'action directe

Le traitement par AOD était prescrit chez 8 patients sur 64 (soit 12,5% des patients) ayant présenté une hémorragie. On distinguait à part égale avec 4 patients sur 64 (soit 6,3%) une hémorragie majeure chez des patients sous rivaroxaban et apixaban. Aucun saignement n'a été retrouvé sous dabigatran. Toutefois il est important de noter qu'il existe dans ce cas un biais de mesure avec des données concernant le dabigatran manquantes sur le centre hospitalier de Quimper / Concarneau.

Devant le faible nombre d'évènements apparus sous AOD et le recueil malheureusement partiel des données concernant le dabigatran, il semble peu envisageable d'évoquer une supériorité du dabigatran sur le rivaroxaban et sur l'apixaban en matière d'hémorragie majeure. De plus, le faible taux d'hémorragie majeure sous dabigatran pourrait être du au moins bon niveau de preuve de son étude mère : RE-LY, on le rappelle, réalisée de façon ouverte et également à son association avec un taux plus élevé d'infarctus du myocarde qui pourraient être un frein à sa prescription.

Nous n'avons pas inclus les données concernant l'edoxaban dans notre étude du fait de son autorisation de remboursement par la sécurité sociale obtenue en juin 2016, et son absence de commercialisation à ce jour.

2. Concernant la localisation de l'hémorragie

a) Les hémorragies digestives

Nous avons retrouvé une forte prévalence de saignement d'origine digestive qui représente près de 37,5% des saignements, tous traitements confondus. Les hémorragies digestives représentent 36,4% des saignements sous warfarine, 48,0% des saignements sous fluindione, et respectivement 25,0% des saignements sous rivaroxaban et sous apixaban. Ces résultats ne sont pas concordants avec l'ensemble des études menées visant à comparer la warfarine et les AOD qui retrouvent à chaque fois une tendance à une augmentation du saignement d'origine digestive chez les AOD. Ce résultat est très probablement du à la faible taille de notre échantillon.

b) Les hémorragies cérébrales

Concernant les hémorragies cérébrales, elles représentent dans notre étude une part de 12,5% des saignements, ce qui n'est pas négligeable devant l'impact fonctionnel et sur la qualité de vie de ce type d'hémorragies. Les hémorragies intracrâniennes représentent 50,0% des saignements sous rivaroxaban, ce qui est en inadéquation avec son étude mère ROCKET. Toutefois, ce résultat est bien évidemment à moduler devant la faible proportion de saignements majeurs retrouvés sous rivaroxaban (qui est on le rappelle de 4

évènements). De la même façon, nous n'avons relevé aucun saignement intracrânien sous apixaban.

Concernant les AVK, le saignement intracrânien correspond à 9,1% des hémorragies sous warfarine et à 12,0% des hémorragies sous fluindione. Néanmoins, ces résultats sont aussi à moduler par le taux d'hémorragies cérébrales sous AVK inconnu qui s'élève à 16,7%.

3. Concernant les conséquences de l'hémorragie

a) Le recours aux transfusions

Nous avons vu que près de 80% des patients ayant présenté une hémorragie majeure a bénéficié de la transfusion d'un moins un culot globulaire. La transfusion était liée à tous les types d'anticoagulants utilisés : AVK et AOD.

b) Antagonisation du traitement

L'antagonisation du traitement anticoagulant a eu lieu dans 8 cas sur 64 (soit dans 12,5% des cas) à chaque fois chez des patients sous anti-vitamine K. le traitement antagoniste utilisé était : la vitamine K per os chez 6 patients (à dose de 5mg, ou 2 mg ou à dose non connue), en intraveineuse (à dose de 10mg) chez un patient, associée ou non à l'utilisation du PPSB chez 5 patients.

Il est important de signaler que le dabigatran est le seul AOD à posséder un agent neutralisant spécifique (le idanucizumab), toutefois ses bénéfices sur la morbi-mortalité restent encore à démontrer. Le recours aux facteurs de coagulation tels que le facteur VII recombinant (FEIBA) ou le PPSB (prothrombine activée) est insuffisamment évaluée pour encore et leur utilisation (hors AMM) relève d'un cadre spécialisé (42).

c) Arrêt du traitement anticoagulant

Nous avons relevé un arrêt du traitement anticoagulant dans 12 cas sur 64, soit dans 18,7% des cas d'hémorragies majeures. Toutefois, ce résultat est à moduler : en effet, nous ne connaissons pas la part de patients ayant arrêté tout traitement anticoagulant et celle ayant bénéficié d'un changement de classe thérapeutique.

d) Décès

Les décès sont apparus chez 5 patients sur 64 (soit dans 7,8% des cas) et uniquement chez des patients traités par AVK. Encore une fois, le faible échantillon de patients dans notre étude et tout particulièrement chez les patients sous AOD ne nous permet pas de conclure sur une sécurité supérieure des AOD par rapport aux AVK concernant le taux de mortalité. Une étude de plus grande ampleur comparative concernant les conséquences des hémorragies majeures chez les patients anticoagulés par AVK ou AOD en matière de morbi-mortalité serait intéressante à mener.

4. Concernant les facteurs favorisant le saignement

a) Surdosage en AVK

Comme nous avons vu précédemment, on note un INR supra thérapeutique dans 33 cas sur 56 soit dans 58,9% des cas. Ce surdosage apparaît dans 16 cas sur 25 soit dans 64,0% des cas

sous fluindione et dans 11 cas sur 23 soit dans 47,8% des cas des hémorragies sous warfarine. Il existe une grande différence dans les résultats entre la fluindione et la warfarine. Une fois encore ce résultat est à moduler avec celui des AVK inconnus qui est associé dans deux tiers des cas à un surdosage. Il faut aussi prendre en compte une nouvelle fois le faible échantillon de notre étude. Ainsi il n'est pas possible de conclure que le saignement par flunidione est davantage pourvoyeur de surdosage que le traitement par warfarine.

b) Chutes

On observe l'existence d'une chute associée à l'hémorragie majeure dans 9 cas sur 64 soit dans 14,1% des cas. Ces chiffres sont plus importants chez les patients sous anticoagulants oraux d'action directe, avec un taux de 25,0% de chutes associé au saignement sous rivaroxaban et un taux de 50,0 % sous apixaban.

Le taux de chutes semble important au regard de l'étude publiée par Hagerty en 2017 (1) qui énonce que pour que le risque d'hémorragies majeures lié aux chutes soit supérieur aux bénéfices du traitement anticoagulant sur le risque ischémique, il faudrait qu'un patient chute 295 fois dans l'année. Ainsi, encore une fois les résultats retrouvés sont probablement en lien avec notre petit échantillon.

c) Interactions médicamenteuses

Quatre interactions médicamenteuses (soit dans 6,3% des cas) ont été retrouvées dans notre étude. Elles interviennent toutes chez les patients sous AVK. Le fort pouvoir d'interactions des médicaments du type anti-vitamine K est bien connu, ainsi ce chiffre semble faible. Il est possible qu'un biais de mesure intervienne dans ce cas, du fait de l'absence de questionnaire standardisé.

Par ailleurs, il n'a été retrouvé aucune interaction médicamenteuse chez les patients traités par anticoagulant oral d'action directe, ce qui semble cohérent avec les résultats des études déjà menées.

d) Absence de facteur favorisant retrouvé

Dans 19 cas sur 64, soit environ 30% des cas, aucun facteur favorisant l'hémorragie n'a été retrouvé. Ces hémorragies sans facteur favorisant retrouvé apparaissent avec tous les traitements. Peut- on pour autant parler d'hémorragie spontanée ? Encore une fois un biais de mesure est possible avec l'absence de questionnaire standardisé, qui pourrait expliquer une éventuelle surestimation des hémorragies spontanées.

VI. CONCLUSION

De part la prévalence de la fibrillation atriale en France et ce d'autant plus chez les patients âgés de plus de 75 ans, il s'agit d'une pathologie que nous sommes amenés très fréquemment à prendre en charge en cabinet de médecine générale. Les conséquences de cette pathologie notamment en terme embolique en font une maladie grave, dont la prise en charge est très codifiée. Toutefois, la crainte des hémorragies et des accidents sous anticoagulants font de ces derniers un traitement malheureusement sous utilisé dans le cadre de la fibrillation atriale. L'apparition des anticoagulants oraux d'action directe facilite l'usage des anticoagulants de part leur absence de monitorage, néanmoins, ils n'ont pas bouleversé les pratiques.

Nous avons réalisé ce travail de recherche et de description des hémorragies majeures chez les patients de 75 ans et plus anticoagulés par AVK ou anticoagulants oraux d'action directe dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire sur l'année 2016 dans le Finistère sud afin de les comparer et d'observer s'il existe des différences notables entre ces différents anticoagulants.
Notre étude observationnelle retrouve une part très largement supérieure des saignements apparus sous traitement par anti-vitamine K par rapport aux anticoagulants oraux d'action directe, néanmoins nous ne connaissons pas la part de patients traités par ces différentes molécules en 2016. Une étude de plus grande ampleur, à la recherche du taux d'hémorragies majeures selon le nombre de patients traités par les mêmes anticoagulants pourraient être très intéressante et présenter des résultats bien plus pertinents.
Ainsi, aujourd'hui nous ne pouvons conclure quant à une incidence des hémorragies majeures supérieure sous AVK que sous AOD. Notre étude retrouve des tendances, certaines se vérifient par des études déjà publiées et de plus grande ampleur, comme par exemple l'âge de plus de 85 ans comme étant un facteur favorisant l'apparition d'un saignement majeur. D'autres résultats sont non concordants avec des études précédemment réalisées, de fort niveau de preuve. C'est le cas par exemple des hémorragies sous rivaroxaban dont le taux d'hémorragies intracrâniennes est bien plus important ici que dans la littérature. Ces différences sont inhérentes à la petite taille de notre étude. Une étude rétrospective de plus grande ampleur avec un questionnaire standardisé donnerait des résultats plus proches de la réalité, tout en restant de faible niveau de preuve de part le caractère rétrospectif et observationnel de la méthodologie.

Ainsi, ce que nous pouvons retenir : quelque soit le traitement anticoagulant utilisé, son corollaire réside dans la majoration du risque hémorragique. Ces traitements, quels qu'ils soient, doivent être utilisés dans les indications pour lesquelles ils ont été étudiés et mis sur le marché. Ils doivent bénéficier d'une surveillance rigoureuse biologique avec la surveillance de l'INR pour les AVK mais aussi une surveillance rapprochée de la fonction rénale chez les patients sous AOD afin éventuellement d'en adapter les posologies. La surveillance doit se faire également de façon plus globale en considérant l'ensemble de l'ordonnance de nos patients avec une attention particulière pour les médicaments interférant avec les anticoagulants tels que les antibiotiques, antifongiques, antiviraux, etc.… Nous devons aussi

prendre en considération leurs caractéristiques propres et variables, comme leur âge, leur poids, la compréhension du traitement et leur observance. De cette façon, éviter les hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire doit se faire non pas uniquement en préférant un traitement anticoagulant par rapport à un autre mais en prenant en compte l'ensemble des facteurs favorisant leur apparition et en adaptant nos prescriptions et notre surveillance.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Hagerty T, Rich MW. Fall risk and anticoagulation for atrial fibrillation in the elderly: A delicate balance. Cleve Clin J Med. 1 janv 2017;84(1):35-40.

2. Frappé P. Les médecins généralistes ont-ils intégré les anticoagulants oraux directs à leurs pratiques ? JMV-J Médecine Vasc. mai 2017;42(3):131-2.

3. site internet www.has-sante.fr. Collège de la haute autorité de santé 2017. Guide parcours de soins. Fibrillation atriale. Fev 2014

4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 7 oct 2016;37(38):2893-962.

5. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. févr 2008;51(8):810-5.

6. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J. 1 sept 2008;29(17):2125-32.

7. Olsen TS, Rasmussen BH, Kammersgaard LP, Germer U. Strokes attributable to underuse of warfarin and antiplatelets. J Stroke Cerebrovasc Dis. mars 2005;14(2):55-7.

8. Szymanski FM, Lip GYH, Filipiak KJ, Platek AE, Hrynkiewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA2DS2-VASc Score: Can We Improve Our Identification of “High Stroke Risk” Patients With Atrial Fibrillation? Am J Cardiol. déc 2015;116(11):1781-8.

9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 13 juin 2001;285(22):2864-70.

10. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 1 oct 2010;31(19):2369-429.

11. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, et al. Comparison of the CHA 2 DS 2 -VASc, CHADS 2 , HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. nov 2017;120(9):1549-56.

12. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Testa S, Palareti G. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED Versus CHADS 2 and CHA 2 DS 2 VASC Stroke and Bleeding Scores in Patients With Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. avr 2017;119(7):1012-6.

13. 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. Chest. nov 2010;138(5):1093-100.

14. 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.

15. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. J Am Coll Cardiol. juill 2011;58(4):395-401.

16. Beshir SA, Aziz Z, Yap LB, Chee KH, Lo YL. Evaluation of the predictive performance of bleeding risk scores in patients with non-valvular atrial fibrillation on oral anticoagulants. J Clin Pharm Ther. 1 avr 2018;43(2):209-19.

17. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to Predict Major Bleeding Risk During Oral Anticoagulation Therapy: A Prospective Validation Study. Am J Med. nov 2012;125(11):1095-102.

18. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. J Am Coll Cardiol. août 2012;60(9):861-7.

19. Mujović N, Potpara TS. Optimizing bleeding risk assessment in patients with atrial fibrillation: To score or not to score? Int J Cardiol. mars 2018;254:164-6.

20. Meyer - À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants . Revue des maladies respiratoires. Oct 2011;28(8):951-953

21. Bristol-Myers Squibb Canada- monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament : coumadin. Sept 2018

22. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. Chest. juin 2008;133(6):160S-198S.

23. Laboratoire Paladin Inc. Renseignements posologiques Sintrom anticoagulant oral. Mai 2009

24. site internet www.has-sante.fr. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Commission de la transparence, acenocoumarol. janv 2018

25. site internet www.has-sante.fr.Fiche bon usage des anticoagulants oraux. Juil 2013 mise à jour janv 2018

26. site internet www.vidal.fr. AVK : PREVISCAN (fluindione) désormais contre-indiqué en initiation de traitement anticoagulant. Déc 2018

27. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev. 2007

28. Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. J Am Coll Cardiol. avr 2015;65(14):1385-94.

29. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Aspirin Instead of Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke. J Am Coll Cardiol. juin 2016;67(25):2913-23.

30. site internet www.nice.org. Atrial fibrillation management. Clinical guideline. Juin 2014

31. 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.

32. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamine K antagonist treatment. Circulation. 2011;124:824-829.

33. site internet www.bayer.ca. Monographie xarelto comprimés de rivaroxaban. Révision sept 2018

34. site internet www.Boehringer-Ingelheim.ca. Monographie de produit pradaxa capsule de dabigatran etexilate. Révision août 2016.

35. site internet www.bmscanada.ca. Monographie de produit eliquis comprimés d'apixaban. Oct 2018

36. 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.

37. site internet www.has-sante.fr. Commission de la transparence dabigatran etexilate. Janv 2018

38. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial fibrillation. New England Journal of médecine. Sept 2011;365(10):883-91

39. site internet www.has-sante.fr. Commission de la transparence rivaroxaban. Janvier 2018

40. Connolly et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. New England journal of médecine. Mar 2011;364(9):806;17

41. Guimarães PO, Wojdyla DM, Alexander JH, Thomas L, Alings M, Flaker GC, et al. Anticoagulation therapy and clinical outcomes in patients with recently diagnosed atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. Int J Cardiol. janv 2017;227:443-9.

42. site internet www.has-sante.fr.Fiche bon usage des anticoagulants oraux. Juil 2013 mise à jour janv 2018

43. site internet www.has-sante.fr. Commission de la trasparence apixaban. Janvier 2018

44. site internet www.has-santé.fr.Comission de la transparence edoxaban.Juin 2016

45. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 28 nov 2013;369(22):2093-104.

46. Servier Canada Inc. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament. Lixiana comprimés d'edoxaban. Nov 2016. révision juil 2017

47. site internet www.has-sante.fr. Annexe commission de la transparence, rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux

48. Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. Thromb Res. févr 2017;150:123-30.

49. Detournay B. Coût direct des AVK en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. févr 2016;8(2):174-9.

50. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 1 avr 2005;3(4):692-4.

51. 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. 1 sept 2016;70(9):752-63.

52. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014;78.

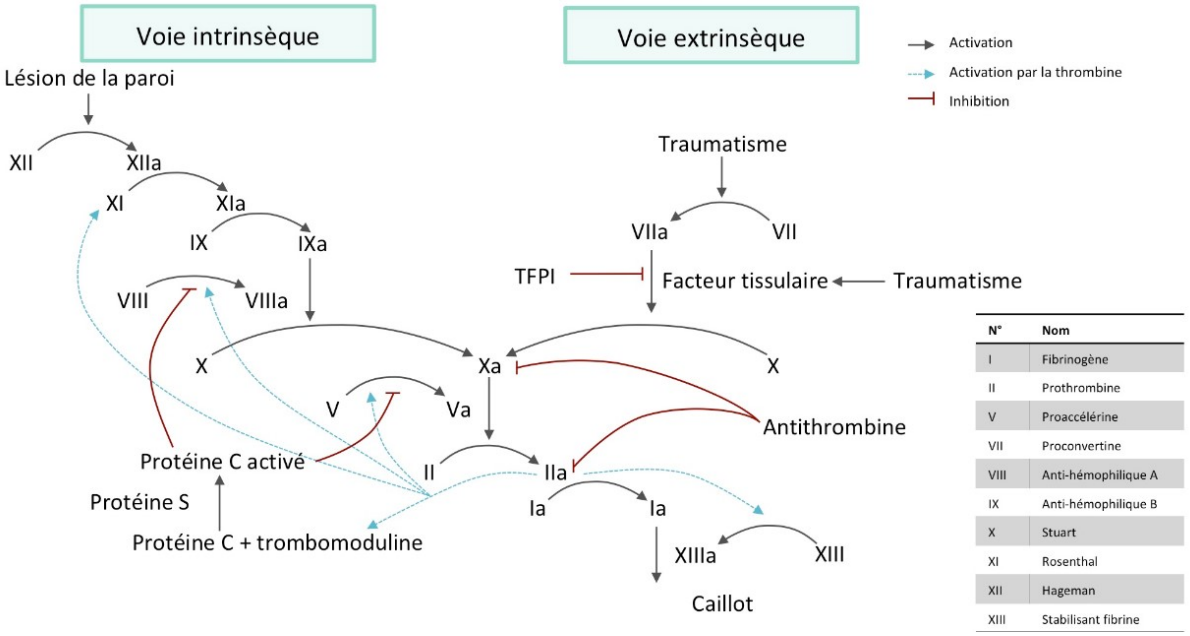
53. collège national des enseignants en gériatrie. Enseignement du deuxième cycle polycopié national. 2008-2009

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 7
SOMMAIRE 9
LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES 11
I. GENERALITES 12
A. Présentation générale et question de recherche 12
II. INTRODUCTION 13
A. Fibrillation atriale non valvulaire 13
1. Définition 13
2. Physiopathologie 13
3. Epidémiologie 14
4. Diagnostic 14
5. Conséquences 14
B. Les traitements anticoagulants 16
1. Les scores déterminants la mise en place d'une anticoagulation 16
2. Les anti-vitamines K 21
3. Les anticoagulants oraux d'action directe 24
C. Hémorragies majeures 28
1. Définition 28
2. Facteurs de risque 28
3. Enjeu 29
D. Personne âgée 29
1. Définition de la vieillesse 29
2. Définition du vieillissement 29
3. Personnes âgées et essais thérapeutiques 30
III. METHODE 31
A. Etude observationnelle descriptive 31
1. Population étudiée 31
2. Durée de l'étude 31
3. Critère de jugement 31
B. Recueil de données 32
1. Requête dans le Finistère sud 32
2. Sélection des dossiers 32
IV. RESULTATS 34

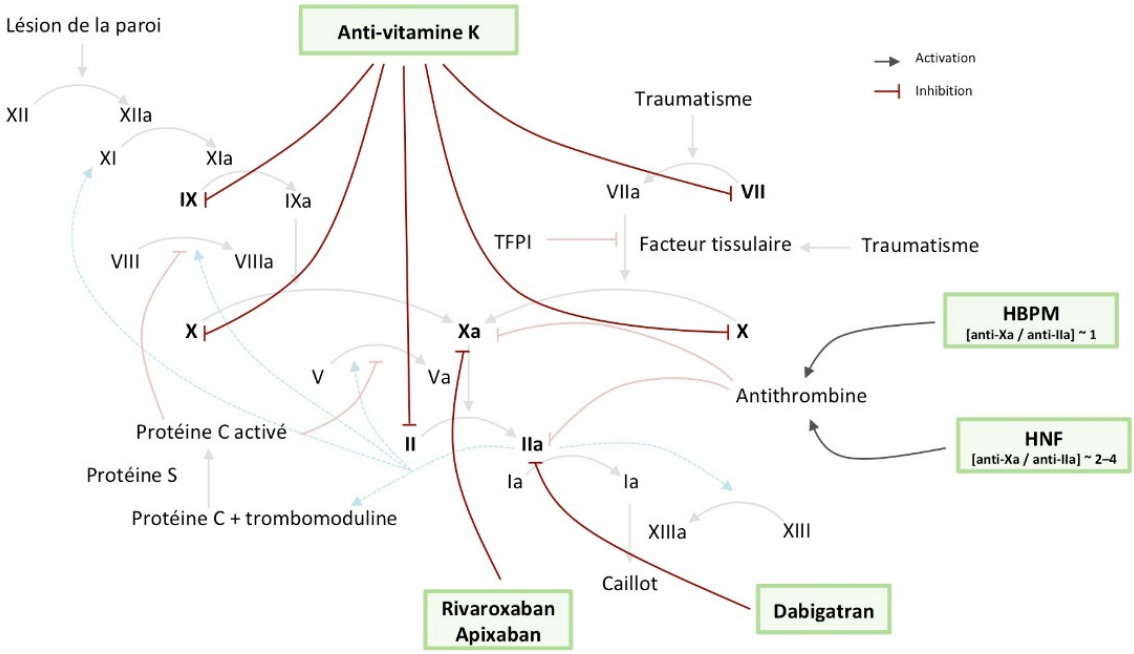
A. Caractéristiques des patients 34
1. Le genre 34
2. L'âge 34
3. Le traitement anticoagulant prescrit 34
B. Conséquences de l'hémorragie 37
1. Localisation de l'hémorragie majeure en valeur absolue 37
2. Localisation de l'hémorragie majeure en fonction du traitement reçu en pourcentage 37
3. Conséquence de l'hémorragie en matière de traitement 39
C. Les facteurs favorisants au saignement 40
1. INR supra thérapeutique 40
2. Chute 40
3. Interaction médicamenteuse 40
4. Absence de facteur favorisant retrouvé 41
D. Autres traitements anti-thrombotiques associés à l'anticoagulant 43
V. DISCUSSION 44
A. Les limites de l'étude 44
1. Biais de classement 44
2. Validité scientifique de l'étude 44
B. Les points importants observés dans notre étude 44
1. Concernant les caractéristiques des patients 45
2. Concernant la localisation de l'hémorragie 46
3. Concernant les conséquences de l'hémorragie 47
4. Concernant les facteurs favorisant le saignement 47
VI. CONCLUSION 49
VII. BIBLIOGRAPHIE 51
TABLE DES MATIERES 55
ANNEXE 57
SERMENT D'HIPPOCRATE 58

ANNEXE



N°	Nom
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	Anti-hémophilique A
IX	Anti-hémophilique B
X	Stuart
XI	Rosenthal
XII	Hageman
XIII	Stabilisant fibrine

Cascade de la coagulation



Mécanisme d'action des anticoagulants

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ

IMPRIME 4 – AUTORISATION D'IMPRIMER

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

INTERNE

Madame Emilie PROVOST
Inscrite en DES de médecine générale

Titre définitif de la thèse soutenue :

Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans présentant une fibrillation atriale non valvulaire et anticoagulés par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe durant l'année 2016 dans le Finistère sud.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI : ☒
NON : ☐

La présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à l'interne susmentionné.

Brest, le 10/04/2019

Le président du jury de thèse

F Couturaud

Le directeur de l'UFR de médecine et des sciences de la santé de Brest

C. BERTHOU

PROVOST (Emilie) – Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par anti-vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe en 2016 dans le Finistère sud.
Th. : Méd. : Brest 2019

RESUME : La fibrillation atriale est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent dont la moitié des patients atteints a plus de 75 ans. Son traitement repose sur la mise en place d'une anticoagulation afin d'éviter les complications thromboemboliques qui lui sont associées. Ce dernier est associé à une augmentation du risque hémorragique. L'auteur cherche à décrire les hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour de la fibrillation atriale non valvulaire par AVK ou AOD en 2016 dans le Finistère sud.

Il réalise une étude descriptive rétrospective sur 64 cas d'hémorragies majeures. Les résultats retrouvent des hémorragies majeures plus nombreuses sous AVK avec 56 hémorragies recensées (soit 87,6%). L'hémorragie est digestive dans 24 cas sur 64 soit dans 37,5% des cas, tous traitement confondu. Les saignements intéressent les hommes dans 54,7% des cas et sont plus fréquents après l'âge de 85 ans.

Il conclut à des saignements plus fréquents chez les patients traités par AVK. Toutefois l'étude manque de puissance et des études complémentaires en prenant compte la part des patients traités par AVK et AOD permettraient une analyse plus pertinente des résultats.

MOTS CLES :

FIBRILLATION ATRIALE

ANTICOAGULANTS

HEMORRAGIES MAJEURES

SUJET AGE

JURY :

Président : M. COUTURAUD

Membres : MME. LACUT

M. LE FLOCH

M.ELKAIM

M. LEVEN

DATE DE SOUTENANCE :

25 avril 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR :
58 rue de la porte – 29200 BREST