



HAL
open science

Étude des facteurs de risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants oraux directs : une étude prospective nationale en médecine générale

Nicolas Contamine, Albane Dubien-Allouchery

► To cite this version:

Nicolas Contamine, Albane Dubien-Allouchery. Étude des facteurs de risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants oraux directs : une étude prospective nationale en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03213080

HAL Id: dumas-03213080

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213080>

Submitted on 30 Apr 2021

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

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



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

CONTAMINE Nicolas et DUBIEN-ALLOUCHERY Albane

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2020

**ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUE CHEZ LES PATIENTS
TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
UNE ETUDE PROSPECTIVE NATIONALE EN MEDECINE GENERALE**

Directeur de thèse : Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur CHERADAME Olivier, Docteur, Médecine générale Libérale, Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

**DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUTVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Albane DUBIEN - ALLOUCHERY

A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur Marc RUIVARD,

Vous trouverez à travers ces lignes mes remerciements les plus respectueux pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

A notre jury de thèse :

Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT,

Vous nous faites l'honneur et la gentillesse de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre présence au sein de ce jury de thèse.

Monsieur le Docteur Olivier CHERADAME,

Je te remercie infiniment pour toutes les connaissances que tu m'as apportées avec patience et surtout pour m'avoir fait découvrir la médecine du sport. C'est un plaisir et un honneur de te compter parmi les membres de ce jury.

Monsieur le Professeur Philippe VORILHON, notre directeur de thèse

Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, votre patience et votre bienveillance tout au long de la réalisation de ce projet.

A mes proches :

A Gautier, mon âme sœur, pour son amour, sa patience et son soutien inconditionnel,

A Louise et Jules, mes deux rayons de soleil,

A mes parents, qui ont toujours cru en moi et ont toujours tout mis en œuvre pour s'assurer de ma réussite qui est aujourd'hui la leur également

A mon frère, Clément, pour sa joie, sa bonne humeur et nos éclats de rire

A mes grands-parents et l'ensemble de ma famille et belle famille,

A mon parrain, de m'avoir confortée dans cette vocation, j'espère que tu aurais été fier de moi

A mes amis et tout particulièrement à ceux rencontrés à la fac, les médecins et toutes les équipes qui m'ont formée et accompagnée tout au long de mon cursus

Merci infiniment

Au Professeur Marc RUIVARD. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accompagné dans les hauts et les bas pendant toutes ces longues et passionnantes études, tant sur le plan personnel que professionnel. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude, et de mon profond respect.

Au Professeur Jeannot SCHMIDT. Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. C'est au sein de votre service que l'idée de travailler sur les anticoagulants oraux a germé. Merci de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au Professeur Philippe VORILHON. Vous nous avez fait confiance, et accompagné tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre soutien dans les moments plus difficiles.

Au Docteur Olivier CHERADAME. Vous avez accepté de participer à ce jury pour évaluer notre travail. Soyez-en remercié.

A mes grands-parents, pour votre soutien sans faille. Puis-je rester fidèle aux valeurs que vous avez transmis à notre famille. **Bon-Papa,** vous n'avez malheureusement pu partager ce moment avec nous ; j'espère pouvoir vous rendre fier.

A mes parents. Vous avez tout mis en place pour cette réussite, de la récitation des acides aminés et des QCM en première année, à la vérification de mes présentations et de mon mémoire. Cette belle aventure n'aurait pu être possible sans vous. Vous pouvez être fier de votre travail. Profitez du repos bien mérité, et de la nouvelle génération qui arrive.

A mon frère et ma sœur. Pour votre patience à table en écoutant mes histoires, nos fous rires, nos disputes aussi. Cette pandémie nous empêche d'être tous réunis, mais vous êtes par la pensée à mes côtés. **A Pierre-Etienne et Laurie.** La famille s'agrandit et s'agrandira encore

grâce à vous. A quand un triathlon en relais familial ? **A Augustin**, mon cher filleul. Tu es encore bien petit pour comprendre tout ça. Tu as tenu une place particulière dans mon cœur pendant ce travail.

A la Team Thiers : Chacha, Juju, Nelson, Ester, Alice, Djamel. On a quand même monté un chouette service ! Bon vent à ceux qui nous quittent, et keep fighting pour les autres !

A Cécile. A toutes ces pages écrites avec ton soutien. Aux plus belles, qui nous restent à écrire ensemble. La vie ne fait que commencer.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Méthodes	15
1. <i>Type d'étude.....</i>	<i>15</i>
2. <i>Critères de jugement.....</i>	<i>15</i>
3. <i>Critères d'éligibilité</i>	<i>16</i>
4. <i>Collecte des données.....</i>	<i>16</i>
5. <i>Analyse statistique.....</i>	<i>17</i>
6. <i>Considérations éthiques.....</i>	<i>17</i>
Résultats.....	18
Discussion.....	23
1. <i>Principaux résultats.....</i>	<i>23</i>
2. <i>Comparaison avec les données de la littérature.</i>	<i>23</i>
3. <i>Force et limite de l'étude.....</i>	<i>25</i>
Conclusion.....	28
Références bibliographiques	29
Annexe I. Score CHA2DS2-VASc : évaluation du risque thrombo-embolique.....	36
Annexe II. Score HAS-BLED : évaluation du risque hémorragique	37
Annexe III. Définition des saignements selon l'ISTH.....	38
Annexe IV. Formule CKD-EPIcyst	39
Annexe V. Recommandation de l'ESC pour le suivi des patients traités par anticoagulant pour une FANV	40
Annexe VI. Liste des facteurs interagissant avec le métabolisme des AOD	41

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 - Diagramme de flux.....	18
Figure 2 - Risque hémorragique en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale en analyse univariée.....	21
Figure 3 - Risque hémorragique en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale en analyse multivariée.....	22

TABLEAUX

Tableau 1 - Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	19
Tableau 2 - Évènements hémorragiques en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale.....	20
Tableau 3 - Évènements hémorragiques en fonction de la surveillance des fonctions rénale et hépatique.....	22

ABREVIATIONS

AAP : AntiAgrégant Plaquettaire

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALAT : ALanine Amino-Transferase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ASAT : ASpartate Amino-Transferase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CACAO : Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux

CICr : Clairance de la Créatinine

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Emboles Systémiques

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

HTA : HyperTension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

INTRODUCTION

Depuis 2011, à côté des anti-vitamine K (AVK), deux molécules : le dabigatran (1,2) et le rivaroxaban (3,4), puis en 2012 l'apixaban (5,6) ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) (7–9).

Regroupés dans la famille des anticoagulants oraux directs (AOD), ils diffèrent par leur mécanisme d'action : le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine, l'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs du facteur de coagulation Xa. Les principales indications de ces molécules sont la prévention du risque embolique dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

La FANV est le trouble du rythme le plus fréquent chez le sujet âgé. Elle peut survenir à tout âge et sa prévalence double tous les dix ans à partir de l'âge de 50 ans (10,11). Son incidence croît au fur et à mesure des années au sein de la population générale avec une augmentation de près de 30% entre 2010 et 2016 (12) du fait d'un vieillissement de la population et d'une meilleure prise en charge de la maladie coronarienne. On estime que la FANV affecte en France entre 600 000 et 1 000 000 de patients, les deux tiers ayant plus de 75 ans. Elle expose à un risque emboligène non négligeable : 5% des patients suivis pour une FA seront pris en charge pour un AVC tous les ans et 1/6^{ème} des AVC diagnostiqués par an est imputable à une FA.

En 2013, les AVK demeuraient le traitement de première intention de la FANV (13). Depuis 2018, ce sont les AOD qui sont recommandés en première intention (7,14,15). En France, en 2016, la proportion des patients traités par AOD représentait 38% de l'ensemble des prescriptions d'anticoagulant(16). Cette modification des pratiques s'explique par une

diminution du taux d'évènements ischémiques par rapport aux AVK, avec un taux de saignement majeur moindre (dabigatran et apixaban) ou comparable (rivaroxaban) (2,4,6,17).

Autre indication des AOD, la MTEV représente la 3^{ème} cause de mortalité d'origine vasculaire (18), son incidence dans la population générale est de 1,57 cas pour 1 000 habitants en France en 2013 (19), elle croît avec l'âge (18). La MTEV est responsable de nombreuses hospitalisations (20) et d'une mortalité importante (19). Le seul anticoagulant agréé pour le traitement de la MTEV au moment de la réalisation de notre étude était le rivaroxaban. Il a prouvé sa non infériorité par rapport au traitement consensuel (enoxaparine relayé par des AVK) avec un profil de sécurité supérieur en terme de saignement majeur ou cliniquement significatif (21,22). En 2015, l'apixaban a obtenu l'AMM dans le cadre du traitement de la MTEV (16).

Les anticoagulants sont impliqués dans 12% des effets indésirables iatrogènes recensés par an en soins primaires en France (23). Les essais cliniques évaluant l'efficacité des AOD ne concernaient que des populations de 70 ans d'âge moyen, avec des comorbidités limitées (2,4, 6). A ce jour, peu de données de pharmacovigilance concernant l'utilisation des AOD sont disponibles en soins primaires. Pourtant, leur utilisation inadaptée est à l'origine de plus de 60% des accidents hémorragiques chez les sujets âgés (24). Une autre conséquence est une sous-utilisation des AOD chez les patients les plus co-morbides (25), alors qu'une étude française recensant 321 501 patients a montré que l'utilisation de l'apixaban était associée à une sécurité et une efficacité plus importante que l'utilisation d'AVK(26).

L'objectif de notre étude était de déterminer si l'âge, la fonction rénale et le poids constituaient des facteurs de risque de saignement chez des patients traités par AOD suivis en médecine générale. L'objectif secondaire était d'évaluer si la qualité de la surveillance biologique préconisée par les recommandations influait sur la survenue d'évènements hémorragiques.

METHODES

1. Type d'étude

Cette étude était une étude ancillaire de l'étude Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice : one year results from the CACAO (Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux) Nationwide Prospective Cohort Study (27). Il s'agissait d'une étude réalisée en 2014, nationale, prospective, multicentrique dont l'objectif était de comparer l'incidence des évènements thromboemboliques, des saignements et des décès entre les patients traités par AVK et ceux traités par AOD (anti-thrombine et anti-Xa). Les participants de notre étude étaient les patients ayant participé à la phase II de l'étude CACAO, c'est-à-dire les participants inclus en phase I de l'étude CACAO avec pour indication une FANV, en prévention ou en traitement d'une TVP ou d'une EP. (23). Son objectif principal était de comparer l'incidence des évènements ischémiques, hémorragiques et des décès entre des patients traités par AOD et AVK en médecine générale.

2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude était le nombre d'évènements hémorragiques majeurs ou non chez les patients traités par AOD répertoriés selon la classification de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (28).

Le critère de jugement secondaire était la présence de données de surveillance de la fonction rénale grâce au calcul de la clairance de la créatinine, de la fonction hépatique comprenant bilirubine sanguine totale, aspartate amino-transférase (ASAT) et alanine amino-transférase (ALAT).

3. Critères d'éligibilité

Dans notre étude, seuls les patients traités par AOD (dabigatran, apixaban et rivaroxaban) ont été inclus. Les patients devaient être majeurs et traités par AOD depuis au moins trois mois au moment de l'inclusion. Les patients devaient être traités pour une FANV ou une MTEV (embolie pulmonaire (EP) ou thrombose veineuse profonde (TVP)). Les critères d'exclusion étaient représentés par le refus du patient ou son incapacité à donner son accord à l'inclusion, une co-médication par un anticoagulant injectable ou un arrêt prématuré du suivi.

4. Collecte des données

Les patients ont été inclus par 463 médecins généralistes de 290 villes urbaines ou rurales dans 47 départements français différents, d'avril 2016 à octobre 2016. Le suivi s'est déroulé sur une période de un an à l'occasion des consultations de suivi habituel. Tous les 3 mois, les investigateurs ont recueilli des données grâce à un questionnaire en ligne permettant ainsi de relever de nombreux paramètres tels que : l'âge, le sexe, le poids des patients, l'indication du traitement par AOD (quelle molécule, posologie), les comorbidités et antécédents (hypertension artérielle (HTA), TVP, EP, diabète, coronaropathie, infarctus du myocarde (IDM), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), AVC, accident ischémique transitoire (AIT), maladie des artères périphériques, hémorragie ayant nécessité une hospitalisation, cancer) ; d'autres données ont également été collectées : insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge, diabète, AVC antérieur, AIT, fonction hépatique (hépatopathie chronique ou biologique (bilirubine totale > 2N associée à ASAT/ALAT > 3N)), fonction rénale (créatinine plasmatique, dialyse chronique ou transplantation rénale), saignement (défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie)), la consommation d'alcool, une co-médication par antiagrégant plaquettaire (AAP) ou anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) permettant ainsi d'obtenir le score CHA2DS2-VASc (29) et HAS-BLED (30). Le recueil était anonyme grâce à

un questionnaire en ligne. Chaque évènement hémorragique a été validé par un comité indépendant.

5. Analyse statistique

Notre analyse a été réalisée en per-protocole. La comparaison des variables a été réalisée à l'aide du test Chi-2 de Pearson.

La comparaison des caractéristiques des patients ayant présentés au moins un accident hémorragique sous AOD par rapport à la population totale des patients sous AOD a été réalisée à l'aide d'un test Z à un échantillon.

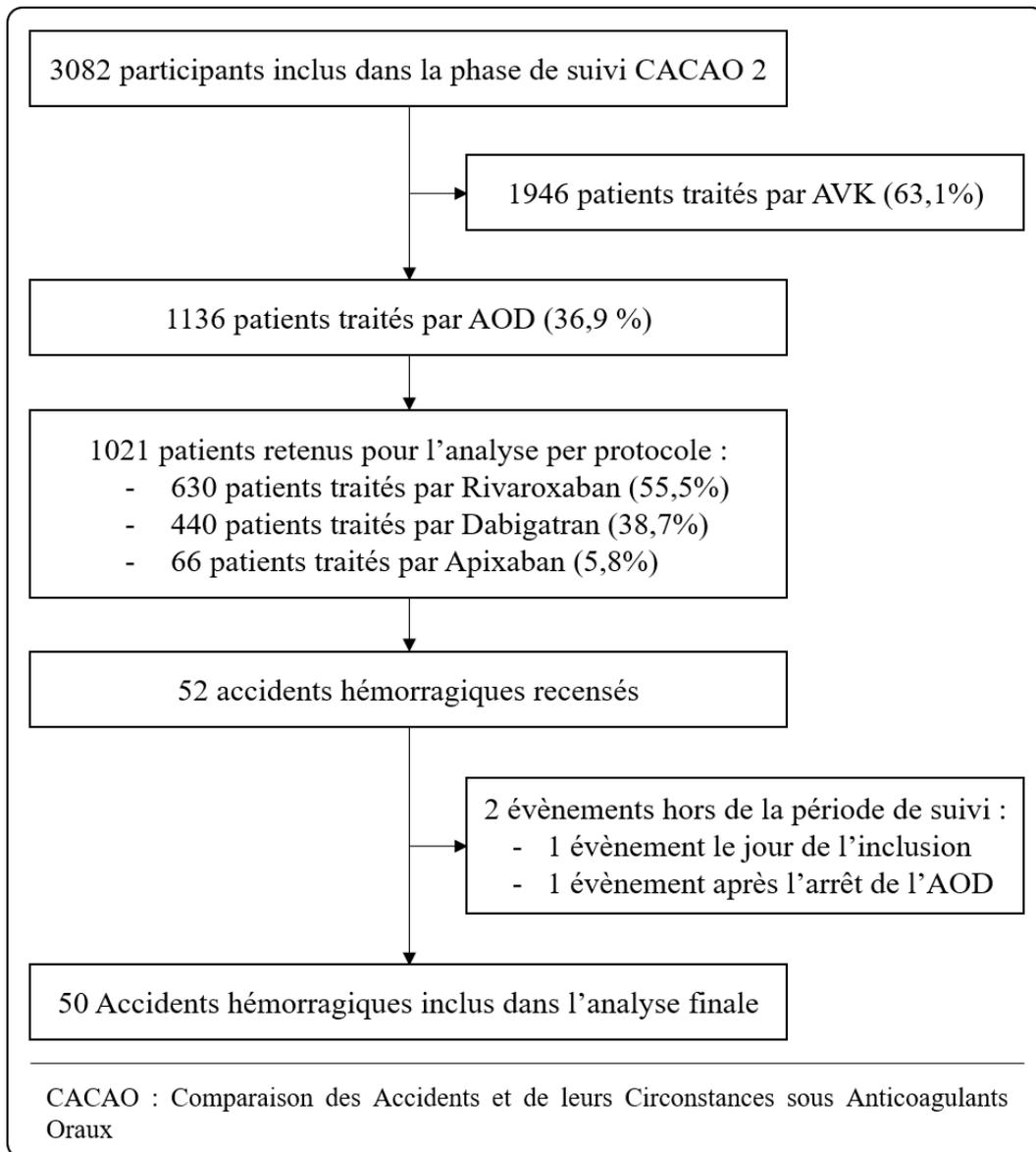
6. Considérations éthiques

L'étude princeps CACAO a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne. Son protocole a été enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT02376777). Tous les patients ont reçu une information écrite comprenant leur droit de refuser de participer à l'étude ou bien de se retirer du protocole à n'importe quel moment. Le recueil écrit du consentement éclairé du patient n'était pas nécessaire pour l'inclusion.

RESULTATS

Au total, 1136 patients traités par AOD ont été inclus dans notre étude (**Figure 1**).

Figure 1 - Diagramme de flux



Les différentes caractéristiques des patients inclus sont récapitulées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 - Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	AOD (n=1,136)
Age	
moyenne (ET), années	73,3 (12,3)
Âge ≥ 75, N. (%)	599 (52,7)
Sexe masculin, n (%)	
	594 (52,3)
Poids, moyenne (ET), kg	
	78,9 (17,7)
IMC	
moyenne (ET), kg/m ²	28,4 (5,6)
> 30 kg/m ² , n (%)	336 (34,9)
Antécédents et comorbidités	
Hypertension	757 (66,6)
TVP et/ou EP	186 (16,4)
Diabète de type 2	253 (22,3)
Coronaropathie et/ou AOMI	156 (13,7)
Insuffisance cardiaque symptomatique	141 (12,4)
AVC et/ou AIT	172 (15,1)
Maladie des artères périphériques	101 (8,9)
Hémorragie ayant nécessité une hospitalisation	54 (4,8)
Cancer	27 (2,4)
CHA2DS2-Vasc / Fibrillation atriale Non valvulaire, n (%)^{a,b}	
0	29 (2,9)
1	65 (6,5)
≥ 2	900 (90,5)
HASBLED / Fibrillation atriale Non Valvulaire, n (%)^{a,c}	
≤ 3	883 (88,8)
> 3	111 (11,2)
Insuffisance Rénale, n (%)	
Non (clairance ≥ 60 mL/min)	805 (70,9)
Moderée (30 mL/min ≤ clairance < 60 mL/min)	257 (22,6)
Sévère (15 mL/min ≤ clairance < 30 mL/min)	7 (0,6)
Terminale (clairance < 15 mL/min)	0 (0)
Fonction hépatique, n (%)	
ASAT et/ou ALAT >3N et/ou Bilirubine >2N	2 (0,2)
ASAT et/ou ALAT <3N et Bilirubine <2N	875 (77,0)
Indication du traitement AOD, n (%)	
Fibrillation Atriale Non valvulaire	994 (87,5)
Traitement d'une TVP ou EP	142 (12,5)
Anticoagulant oral direct, n (%)	
Apixaban	66 (5,8)
Dabigatran	440 (38,7)
Rivaroxaban	630 (55,5)
Traitements associés à risque d'interaction, n (%)^d	
Aucun traitement	478 (42,1)
1 traitement	452 (39,8)
Au moins 2 traitements	206 (18,1)
AOD instauré depuis plus d'un an, n (%)	
	582 (51,3)

2N = 2 fois supérieur à la normale ; **3N** = 3 fois supérieur à la normale ; **AINS** = Anti-inflammatoire non stéroïdien ; **AIT** = Accident ischémique transitoire ; **ALAT** = Alanine amino-transférase ; **AOD** = Anticoagulant oral direct ; **AOMI** = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; **ASAT** = Aspartate amino-transférase ; **AVC** = Accident vasculaire cérébral ; **CHA2-DS2- Vasc** = insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche ≤ 40 %, hypertension artérielle, Age ≥ 75 ans (2 points), diabète de type 2, antécédent d'AVC, AIT (2 points), maladie vasculaire (infarctus du myocarde, AOMI, plaque aortique), Age 65 – 74 ans, sexe féminin ; **EP** = Embolie pulmonaire ; **ET** = Ecart type ; **HAS-BLED** = Hypertension, dysfonction rénale ou hépatique, antécédent d'AVC, antécédent ou risque hémorragique, INR labile, âge > 65 ans, consommation d'alcool ou médicament ; **IMC** = Indice de masse corporel ; **TVP** = Thrombose veineuse profonde

^a Calculé pour 994 patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire

^b Score variant de 0 à 9, plus le score est élevé plus le risque d'AVC est important

^c Score variant de 0 à 9, plus le score est élevé plus le risque de saignement est important

^d Les traitements associés à risque d'interactions sont : statines, amiodarone, antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, fibrates, verapamil, AINS, quinidine, carbamazépine, tacrolimus, cyclosporine, autre anticoagulant oral, traitement antifongique par voie systémique, rifampicine, inhibiteur de la protéase.

L'âge moyen des participants était de 73,3 ans (de 67 à 82 ans) et 599 (52,3%) d'entre eux avaient 75 ans ou plus et le poids moyen était de 78,9 kg. Parmi les participants, 994 patients (87,5%) étaient traités pour une FANV et 142 patients (12,5%) pour une MTEV. Le score CHA2DS2-VASc (calculé uniquement pour les patients traités pour une FANV) était supérieur ou égal à 2 chez 900 patients (90,5%), le score HAS – BLED était supérieur à 3 pour 111 patients (11,2%).

Les AOD utilisés étaient respectivement l'apixaban chez 66 patients (5,8%), le dabigatran chez 440 patients (38,7%) et le rivaroxaban chez 630 patients (55,5%). Dans 582 cas, l'anticoagulant avait été instauré il y a plus d'un an.

Au total, durant l'année de suivi, 52 accidents hémorragiques ont été recensés. Deux cas n'ont pas été retenus : un ayant eu lieu le jour même de l'inclusion, le second survenant après l'arrêt de l'anticoagulant par le patient.

Le **Tableau 2** recense le nombre d'évènements hémorragiques en fonction de l'âge, du poids et de la clairance de la créatinine.

Tableau 2 - Évènements hémorragiques en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale

Caractéristiques	Evènements hémorragiques	
	N	%
Age		
≥ 75 ans	30	60%
< 75 ans	20	40%
Poids		
> 60 kg	43	86%
≤ 60 kg	7	14%
Clairance de la créatinine		
≥ 60 mL/min	37	74%
30 à 59 mL/min	10	20%
15 à 29 mL/min	1	2%
Données manquantes	2	4%

La majorité des hémorragies concernait des patients de 75 ans et plus avec 30 hémorragies (p 0,397, IC 95% [0,995–1,026]), contre 20 cas chez les moins de 75 ans (p 0,803, IC 95% [0,448–2,817]). Concernant le poids, 43 patients ayant eu un évènement hémorragique avaient un poids supérieur à 60 kg (p 0,959, IC 95% [0,459–2,269]) et 7 patients un poids inférieur ou égal à 60 kg (p 0,995, IC 95% [0,995–1,026]). Un participant a présenté un évènement hémorragique alors que sa clairance de la créatinine était comprise entre 15 et 29 mL/min (p 0,201, IC 95 % [0,501–26,644] tandis que 10 hémorragies ont été recensées pour des participants ayant une clairance comprise entre 30 et 59 mL/min (p 0,671, IC 95% [0,427–1,728]) et 37 hémorragies chez des patients sans insuffisance rénale.

Les analyses univariées et multivariées du risque d'hémorragie en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale n'ont pas montré pas de différences significatives (**Figure 2, 3**).

Figure 2 - Risque hémorragique en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale en analyse univariée

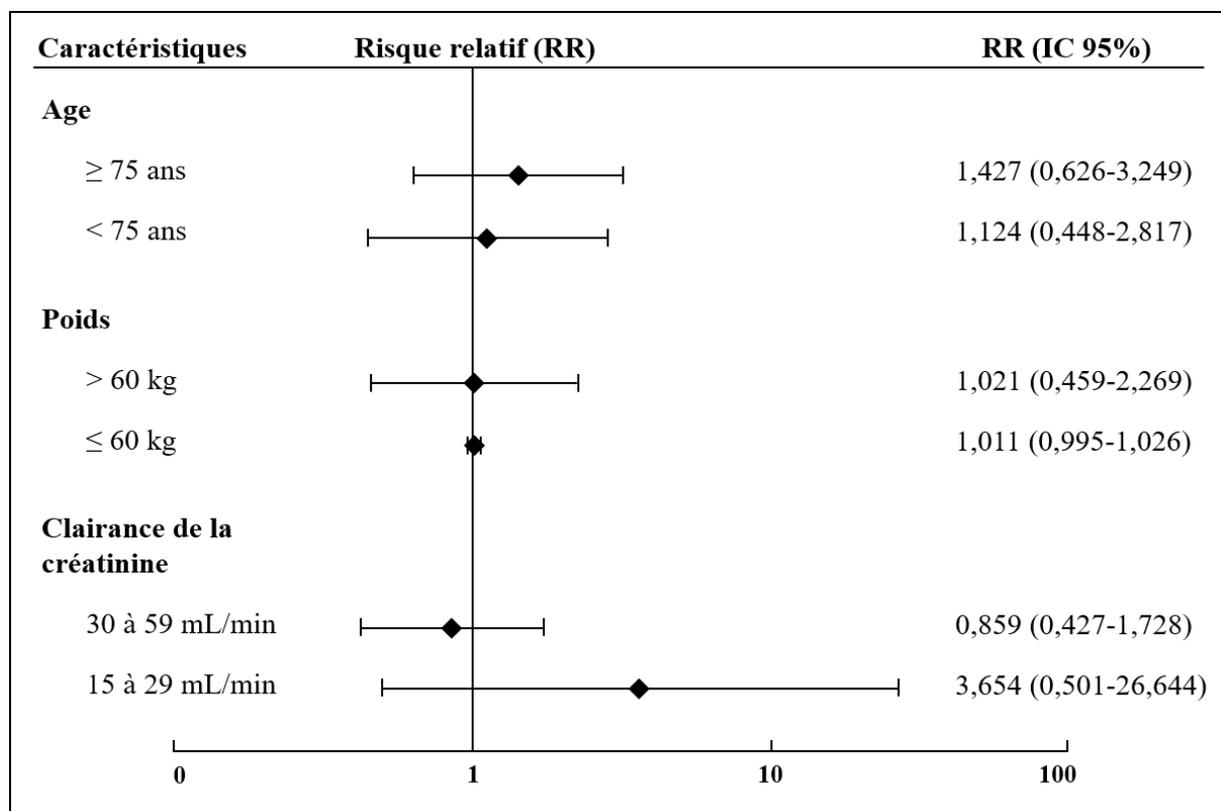
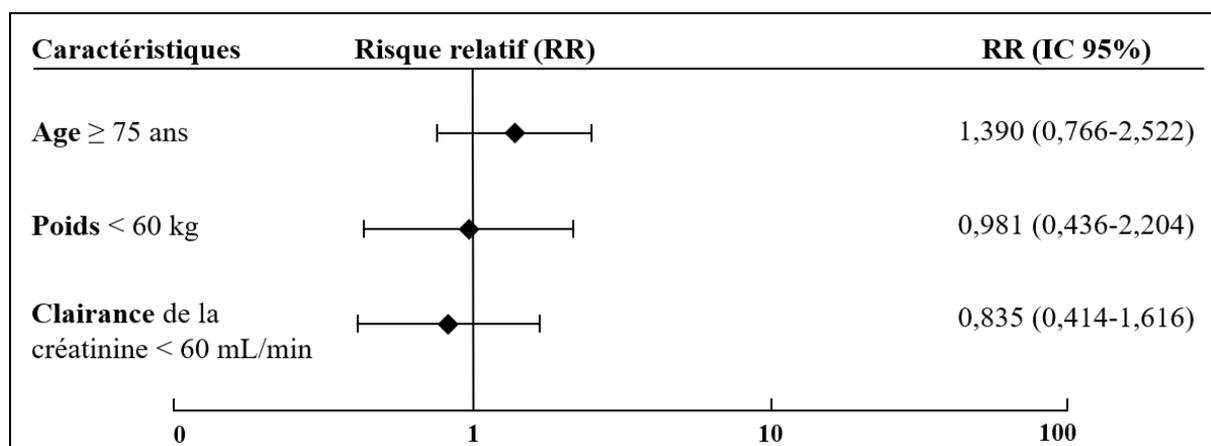


Figure 3 - Risque hémorragique en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale en analyse multivariée



Dans le **Tableau 3.**, on dénombre les évènements hémorragiques en fonction de la surveillance de la fonction rénale et hépatique. On a retrouvé 37 évènements hémorragiques chez des patients sans insuffisance rénale et 11 évènements hémorragiques pour des patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min. Pour 2 patients (4%), les données étaient indisponibles. Quant au suivi de la fonction hépatique, 37 évènements hémorragiques sont survenus chez des patients ayant une fonction hépatique normale et nous avons recensé 13 patients (26%) qui ont présenté un évènement hémorragique et pour lesquels il n'y avait pas de suivi de la fonction hépatique.

Tableau 3 - Évènements hémorragiques en fonction de la surveillance des fonctions rénale et hépatique.

Caractéristiques	Evènements hémorragiques	
	N	%
Clairance de la créatinine		
< 60 mL/min	11	22%
\geq 60 mL/min	37	74%
Données manquantes	2	4%
Fonction hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine totale)		
Normale	37	74%
Anormale	0	0%
Données manquantes	13	26%

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Dans notre étude, 1136 patients traités par AOD pour une MTEV ou une FANV ont été suivis en médecine générale durant un an. Il n'a pas été retrouvé de majoration des événements hémorragiques chez les patients âgés de 75 ans et plus, chez ceux dont le poids était inférieur à 60 kg et chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, avec les patients plus jeunes, pesant 60 kg ou plus, ou ayant une ClCr supérieure ou égale à 60 mL/min traités par AOD, que ce soit en analyse univariée ou multivariée.

La surveillance de la fonction hépatique et de la fonction rénale était absente dans respectivement 22.79% et 5.89% des cas dans l'ensemble de la population de l'étude, et 26% et 4% chez les patients ayant présentés un accident hémorragique. Dans ces deux groupes, on a retrouvé respectivement 13 et 2 accidents hémorragiques.

2. Comparaison avec les données de la littérature.

La majorité des études s'intéressant à la survenue des accidents hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans traités par AOD sont des essais comparatifs avec les AVK. Dans une méta-analyse de ces essais comparatifs, il n'a pas été retrouvé plus de saignements chez les patients âgés de 75 ans et plus (31). Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études comparant les événements hémorragiques survenant chez les patients de plus de 75 ans avec ceux survenant chez les patients plus jeunes sous AOD. Une étude observationnelle menée en Espagne chez des sujets nonagénaires a montré que les AOD n'étaient pas associés à un surrisque de survenue d'hémorragies (HR 1.43, p 0.074, IC 95% [0.97–2.13]) (32). Dans l'étude de Shangai et al menée aux Etats-Unis en ambulatoire, l'âge élevé était associé à des posologies inadaptées des AOD plus fréquentes par rapport aux sujets plus jeunes (p<0.001) (33). Le taux

de prescription inadaptée était de 23%, dont 78% concernaient des sous-dosages. Dans une étude menée dans les hôpitaux français, chez des patients ayant 84 ans d'âge médian, 30.6% des patients présentaient une posologie inadaptée d'AOD à l'admission, versus 22.4% à la sortie (34).

Dans notre étude, les patients à faible poids n'étaient pas plus à risque de présenter un accident hémorragique. Pourtant, cette tendance, appelée « BMI paradox » a été mise en évidence à partir de registres (35,36). Un poids supérieur à 60 kg était un facteur de protection contre la survenue d'événement hémorragique sous AOD, sans diminution d'efficacité de la molécule. Cet effet persistait chez les patients en surpoids ou obèses. Ceci est d'autant plus intéressant que l'obésité est un facteur de risque de FANV (37) et de MTEV. De plus, une méta-analyse en 2017 a montré que les patients de poids inférieur à 60 kg présentaient un surrisque de survenue de MTEV (38). Dans notre étude, en analyse multivariée, les patients avec un poids < 60 kg insuffisants rénaux n'ont pas eu plus d'accidents hémorragiques que les autres.

De la même manière, peu de données en « vie réelle » sont disponibles dans la littérature concernant le risque hémorragique des AOD chez les patients insuffisants rénaux. Dans une étude rétrospective, Barben et al dénombreaient moins d'insuffisance rénale parmi les patients de plus de 75 ans recevant des AOD par rapport aux sujets de plus de 75 ans non traités par AOD (1.5% vs 2.8%, $p < 0.001$) (39). Dans une étude menée en vie réelle avec un suivi de 2 ans (40), il n'y avait pas de différence d'incidence des événements hémorragiques entre le groupe de patients ayant une ClCr comprise entre 15 et 59 mL/min comparativement à celui des patients ayant une ClCr comprise entre 60 à 89 mL/min. Les études réalisées auprès d'affiliés de l'Assurance Maladie française ont montré que les patients âgés et insuffisants rénaux étaient moins susceptibles de recevoir un traitement par AOD en primo-prescription (25,26,41) ; si un AOD était choisi, l'apixaban avait la préférence des professionnels de santé

français (1.8 fois plus de prescriptions d'apixaban par rapport aux autres AOD pour une ClCr < 50 mL/min, IC 95% [1.2-2.6]) (25).

Le défaut de suivi concernant les fonctions rénale et hépatique a déjà été mis en évidence à partir de la base de données CACAO (23) : parmi les 1455 patients sous AOD inclus, la fonction rénale était manquante dans 109 cas (7.5%, p 0.549, IC 95% [0.061-0.089]) et la fonction hépatique dans 359 cas (24.7%, p 0.002, IC 95% [0.225-0.26.9]). Les pourcentages retrouvés dans notre analyse sont en conformité avec ces valeurs (5.89% et 22.79% des cas respectivement). Parmi les patients ayant présenté un accident hémorragique, ces pourcentages sont de 4 et 26%. Une étude rétrospective menée en région Midi-Pyrénées (42) a montré que les patients de 75 ans et plus étaient plus à risque de surveillance biologique inadaptée (51.3% de suivi biologique conforme aux recommandations dans le groupe 75 ans et plus versus 76.1% chez les 18-74 ans, $p < 0.0001$). Ces deux paramètres influant sur le risque thrombo-embolique et les posologies de prescriptions, leur absence est à risque de prescription inadéquate et donc de iatrogénie.

3. Force et limite de l'étude

La force de notre étude réside dans son caractère prospectif et par sa réalisation exclusive en soins primaires. L'intérêt est également dans l'absence de critères d'exclusion clinique et biologique, notamment concernant la fonction rénale, la polymédication ou les comorbidités. Il s'agit de plus d'une des rares études évaluant la sécurité des AOD chez les patients âgés, insuffisants rénaux et de petits poids sans réaliser de comparaison par rapport aux AVK. Elle tente de combler un manque de données dans ce groupe laissé en marge des études de phase III. La répartition des patients dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran est similaire à ce qui était observé dans les données de l'Assurance Maladie sur la période 2011 à 2015. Le caractère exhaustif des données recueillies, cliniques et biologiques, à l'admission et à chaque

consultation de suivi, est un des points fort de l'étude. De plus, contrairement aux essais réalisés versus AVK, nous ne sommes pas sur une étude de non-infériorité. La compréhension de ces études nécessite des bornes de comparaisons claires ; or, elles peuvent être fort éloignées de la réalité de la patientèle des praticiens ambulatoires (43). En découle des difficultés de mise en pratique des recommandations, à l'origine des erreurs de posologies décrites précédemment, et donc de iatrogénie. La présence d'un comité de validation des accidents hémorragiques permet de limiter le risque de sur-déclaration des événements hémorragiques, et la validation des hémorragies graves selon les critères de la classification ISTH. Cette fiabilité des données renforce les conclusions de notre étude.

Une des limites de notre étude est le manque de certaines d'informations, notamment concernant la surveillance des paramètres biologiques (fonction hépatique manquante chez 22.79% des sujets inclus, fonction rénale manquante chez 5.89% des sujets inclus). La fréquence de cette surveillance, comprenant le dosage de l'hémoglobine, la fonction rénale et la fonction hépatique, est recommandée par l'ESC (14) : annuelle en l'absence de facteur de risque hémorragique, semestrielle chez les patients âgés de plus de 75 ans, et tous les X mois chez les patients insuffisants rénaux, avec X défini par le rapport ((clairance de la créatinine)/10). Le Cockcroft était la valeur de calcul de la fonction rénale dans les études de référence (2,4,6) ; il est donc préférable d'utiliser cette méthode de calcul en pratique quotidienne, malgré sa tendance à surestimer la fonction rénale, notamment chez les patients insuffisants rénaux (44,45). Cette surveillance est d'autant plus importante que toute diminution de la clairance en Cockcroft de 1 mL/min chez les patients pris en charge pour une FANV était associée à une augmentation du risque de survenue de saignement majeur de 2% dans une étude de Becattini et al (46). Dans la population qui nous intéresse, et plus particulièrement chez les patients âgés de plus de 80 ans, il pourrait être intéressant de recourir en complément au calcul de la clairance de la créatinine par la formule CKD-EPI cyst, dont la valeur semblait être

prédictive de la survenue d'événement cardiovasculaire (47). La faible incidence des saignements ne permet pas de dégager de différence significative. On peut l'expliquer par la tendance qu'ont les prescripteurs à réserver les AOD aux patients plus jeunes avec moins de comorbidité, notamment une insuffisance rénale (41).

CONCLUSION

Dans notre étude, 1021 patients traités par AOD pour une FANV ou une MTEV ont été suivis durant un an par leur médecin généraliste. L'âge de 75 ans ou plus, un poids inférieur ou égal à 60 kg et une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure 60 mL/min n'ont pas constitué des facteurs de risque hémorragique. Ces résultats sont en faveur de la sécurité de l'utilisation des AOD dans cette population spécifique.

Le suivi biologique des patients réalisés pendant l'année de suivi apparaît relativement satisfaisant quant à la fonction rénale ; la surveillance de la fonction hépatique apparaît moins systématique. Ceci rappelle l'importance de l'adhésion des praticiens, et ici plus particulièrement des médecins généralistes, aux recommandations de bonne pratique, pour la prise en charge la plus optimale des patients âgés fragiles.



Le 28 sept. 2020

[Signature]

CHU de CLERMONT-FERRAND
MEDECINE INTERNE - CHU ESTAING
Professeur Marc RUIVARD
N° A.D.E.L.L. : 63 10 4570 5
N° RPPS : 10001275246
Tél. : 04.73.750.085 - Fax : 04.73.750.361

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PRADAXA 150 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/pradaxa_150_mg_gel-109196.html
2. 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.
3. XARELTO 20 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/xarelto_20_mg_cp_pellic-113989.html
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
5. ELIQUIS 5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/eliquis_5_mg_cp_pellic-124227.html
6. 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.
7. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationAn update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationDeveloped with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 1 nov 2012;33(21):2719-47.
8. January Craig T., Wann L. Samuel, Alpert Joseph S., Calkins Hugh, Cigarroa Joaquin E., Cleveland Joseph C., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2 déc 2014;130(23):e199-267.
9. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines:

Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol.* 1 mars 2012;28(2):125-36.

10. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groot P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis.* févr 2011;104(2):115-24.

11. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc.* 28 avr 2017;6(5).

12. Gabet A, Chatignoux E, Béjot Y, Olié V. Estimation de l'incidence de la fibrillation atriale (FA) traitée par anticoagulants oraux (ACO) et de son évolution en France entre 2010 et 2016. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* mars 2019;67:S71.

13. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand J-P, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* 15 2017;103(4):307-14.

14. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 21 avr 2018;39(16):1330-93.

15. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux? mai 2018.

16. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2016.

17. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. déc 2018;49(12):2933-44.
18. Robert-Ebadi H, Sennouni FM, Righini M. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesage19-49422* [Internet]. 3 août 2015 [cité 15 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/992044/resultatrecherche/8>
19. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir*. févr 2019;36(2):249-83.
20. Allaert F, Benzenine E, Quantin C. Prévalence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) dans les hôpitaux de France et des MTEV acquises à l'hôpital (nosocomiales). *Wwwem-Premiumcomdatarevues03980499v39i2S0398049913003971* [Internet]. 24 févr 2014 [cité 15 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/873048/resultatrecherche/1>
21. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-510.
22. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
23. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaim N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *ten Cate H, éditeur. PLOS ONE*. 6 avr 2017;12(4):e0175167.

24. Moustafa F, Chedjieu J, Saint-Denis J, Barres A, Dublanchet N, Heuser S, et al. Étude en vie réelle concernant 357 patients sous anticoagulant oral direct se présentant consécutivement dans un service d'urgence. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mars 2017;42(2):101.
25. Falissard B, Picard F, Mahe I, Hanon O, Touzé E, Danchin N, et al. Apixaban for prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in France: The PAROS cross-sectional study of routine clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis.* juin 2019;112(6-7):400-9.
26. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke.* juill 2020;51(7):2066-75.
27. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* 1 mars 2020;18(2):131-8.
28. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26.
29. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *CHEST.* 1 févr 2010;137(2):263-72.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *CHEST.* 1 nov 2010;138(5):1093-100.

31. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* mai 2014;62(5):857-64.
32. Raposeiras-Roubín S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ, Abu-Assi E, Cobas-Paz R, Rodríguez Pascual C, et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc.* mars 2020;21(3):367-373.e1.
33. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 9 mars 2020 [cité 15 août 2020];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335533/>
34. Bruneau A, Schwab C, Anfosso M, Fernandez C, Hindlet P. Burden of Inappropriate Prescription of Direct Oral Anticoagulants at Hospital Admission and Discharge in the Elderly: A Prospective Observational Multicenter Study. *Drugs Aging.* 2019;36(11):1047-55.
35. Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care - Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol.* 1 juill 2018;262:85-91.
36. Park CS, Choi E-K, Kim HM, Lee S-R, Cha M-J, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):501-7.
37. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial

Fibrillation: The WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 25 mai 2010;55(21):2319-27.

38. Boonyawat K, Caron F, Li A, Chai-Adisaksopha C, Lim W, Iorio A, et al. Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* 2017;15(7):1322-33.

39. Barben J, Menu D, Rosay C, Vovelle J, Mihai A-M, Nuss V, et al. The prescription of direct oral anticoagulants in the elderly: An observational study of 19 798 Ambulatory subjects. *Int J Clin Pract.* janv 2020;74(1):e13420.

40. Godino C, Melillo F, Rubino F, Arrigoni L, Cappelletti A, Mazzone P, et al. Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease. *Intern Emerg Med.* 2019;14(8):1259-70.

41. Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, Beaugrand A, Lafarge S, Bruneau L, et al. Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open.* 30 2018;8(3):e018180.

42. Doury P. Etude de la conformité de la surveillance biologique chez les patients sous anticoagulants oraux directs en Midi-Pyrénées entre 2012 et 2014 [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015 [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1071/>

43. Laroche JP, Becker F, Schved JF. Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mai 2018;43(3):198-205.

44. Parker K, Thachil J. The use of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Br J Haematol.* 2018;183(2):170-84.

45. Estimation de la fonction rénale en soins de premier recours. Préférer la formule CKD-EPI avec des limites. *Revue Prescrire* 2020 ; 40 (441) : 515-521.
46. Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, Bogliari G, Cianella F, Verso M, et al. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Haemost JTH*. 2018;16(5):833-41.
47. Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, Matheï C, Legrand D, Wallemacq P, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med*. déc 2014;12(1):27.

ANNEXE I. SCORE CHA₂DS₂-VASC : EVALUATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE

Cardiaque : ATCD d'épisode d'insuffisance cardiaque clinique ou FEVG \leq 40 %	1 point
HTA : Hypertension artérielle traitée ou non, équilibrée ou non	1 point
Age \geq 75 ans	2 points
Diabète traité ou non, équilibré ou non	1 point
Stroke : ATCD d'AVC ou AIT ou embolie périphérique	2 points
Vasculaire : Athérosclérose (aorte, coronaire, carotide, membres inférieurs)	1 point
Age de 65 à 74 ans	1 point
Sc « Sex category » : Sexe féminin	1 point

Le traitement anti thrombotique sera proposé en fonction du score CHA₂DS₂ – VASc :

- **Score 0** : pas de traitement antithrombotique. Il s'agit de patient homme ou femme de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque.
- **Score 1** : un traitement anticoagulant oral par un AVK ou un AOD doit être envisagé en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.
- **Score \geq 2** : Anticoagulation par AVK ou AOD recommandée

ANNEXE II. SCORE HAS-BLED : EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE

H : Hypertension (Pression artérielle systolique > 160 mmHg)	1 point
A : Anomalie ... <ul style="list-style-type: none">- hépatique (cirrhose ou bilirubine à 2N ou ASAT / ALAT > 3N)- rénale (créatininémie > 200 µmol/L)	1 point 1 point
S : Stroke (AVC ou évènements emboliques)	1 point
B : Bleeding = ATCD de saignement	1 point
L : INR labile	1 point
E : Elderly (âge > 65 ans)	1 point
D : Drugs = consommation ... <ul style="list-style-type: none">- de médicaments augmentant le risque hémorragique (antiagrégants plaquettaires, AINS)- d'alcool	1 point 1 point

Le risque hémorragique est considéré comme important lorsque le score **HAS-BLED** ≥ 3 , impliquant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti-thrombotique (anticoagulants oraux ou aspirine).

ANNEXE III. DEFINITION DES SAIGNEMENTS SELON L'ISTH

Hémorragie majeure :

- Saignement fatal et/ou
- Saignement symptomatique dans une région anatomique ou un organe critique comme en intracrânien, en intra-médullaire, en intra-oculaire, en rétropéritonéal, en intra-articulaire ou en péricardique, ou en intra-musculaire associée à un syndrome des loges et/ou
- Saignement causant une diminution du taux d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus, ou nécessitant la transfusion de 2 concentrés érythrocytaires ou de sang total.

Saignement non majeur cliniquement pertinent : tout signe ou symptôme hémorragique qui ne remplit pas les critères de la définition d'hémorragie majeure selon l'ISTH, mais qui répond à au moins un des critères suivants :

- Nécessité d'une intervention médicale par un professionnel de santé.
- Nécessité d'une hospitalisation ou augmentation de la charge de soins.
- Nécessité d'une évaluation en face-à-face du patient (par exemple, pas d'évaluation par téléphone ou par des moyens de communications numériques).

ANNEXE IV. FORMULE CKD-EPICYST

$$GFR = 133 \times \min\left(\frac{Scys}{0.8}\right)^{-0.499} \times \max\left(\frac{Scys}{0.8}\right)^{-1.328} \times 0.996^{Age} [x 0.932 \text{ if female}]$$

**ANNEXE V. RECOMMANDATION DE L'ESC POUR LE SUIVI DES PATIENTS
TRAITES PAR ANTICOAGULANT POUR UNE FANV**

	Interval	Comments
1. Adherence	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> ● Instruct patient to bring NOAC card and complete list of medication: make note and assess average adherence ● Re-educate on importance of strict intake schedule ● Inform about adherence aids (special boxes; smartphone applications; ...). Consider specific adherence measuring interventions (review of pharmacy refill data; electronic monitoring⁵¹; special education session; ...)
2. Thromboembolism	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> ● Systemic circulation (TIA, stroke, peripheral) ● Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> ● 'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? Motivate patient to diligently continue anticoagulation ● Bleeding with impact on quality-of-life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication, dose or timing?
4. Other side effects	Each visit	Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation, or change of anticoagulant drug
5. Co-medications	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> ● Prescription drugs; over-the-counter drugs (Pharmacokinetics and drug-drug interactions of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants section). ● Careful interval history: also temporary use can be risky
6. Blood sampling (incl. hemoglobin, renal and liver function)	Yearly	Patients other than those specified below
	6-monthly	≥75 years (especially if on dabigatran) or frail (see chapter 2)
	x-monthly	If renal function CrCl ≤60 mL/min: recheck interval = CrCl/10
	If needed	If intercurrent condition that may impact renal or hepatic function
7. Assessing and minimizing modifiable risk factors for bleeding	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> ● As recommended by current guidelines³ ● Particularly: uncontrolled hypertension (systolic >160 mmHg), medication predisposing for bleeding (e.g. aspirin, NSAIDs), labile INR (if on VKA), excessive alcohol intake
8. Assess for optimal NOAC and correct dosing	Each visit	Especially based on the above, re-assess whether <ol style="list-style-type: none"> a. The chosen NOAC is the best for the patient b. The chosen dose is correct

ANNEXE VI. LISTE DES FACTEURS INTERAGISSANT AVEC LE METABOLISME DES AOD

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ¹³²⁻¹³⁴	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% ^{SmPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ^d	No data	No data	No data
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C _{max}	+90% ^{SmPC}	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) ^{SmPC 129}
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% ^{SmPC}	Minus 54% ¹³⁸	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% ^{SmPC}
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SmPC}	No data yet	Up to +153% ¹³⁹

Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ^{SmPC}
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	+100% ¹³⁶	+87 to 95% ¹³² (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ^{SmPC}
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically increased bleeding time	No data yet	+55% ¹³⁹	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect ^{SmPC}	No effect ¹⁴⁰
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants History of GI bleeding Recent surgery on critical organ (brain; eye) Frailty/falls risk St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Brown: Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Blue: The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant. Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastrointestinal.

^aBased on *in vitro* investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase-3 clinical trials.^{29,30} No direct PK interaction data available.

^bDose reduction based on published criteria (see Table 13, Figure 3).

^cAge had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

^dData from Phase I study. Evidence from Re-DUAL PCI indicate safety in the (small) subgroup on dabigatran and ticagrelor.¹⁴¹

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Étude des facteurs de risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants oraux directs. Une étude prospective nationale en médecine générale.

Résumé :

CONTEXTE : La prescription des anticoagulants oraux directs (AOD) est désormais courante en pratique clinique. Il existe peu d'études en soins primaires évaluant le risque hémorragique des patients les plus fragiles, souvent exclus des essais cliniques.

OBJECTIF : Déterminer si l'âge ≥ 75 ans, l'insuffisance rénale et le faible poids constituaient des facteurs de risque de saignement chez les patients traités par AOD pour une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) ou une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) suivis en médecine générale.

METHODE : Étude de cohorte prospective, multicentrique, de patients traités par AOD pour une FANV ou une MTEV. Les patients ont été inclus par leur médecin généraliste et suivis durant un an. Les événements hémorragiques, et les données biologiques de surveillance des fonctions rénale et hépatique ont été recueillis tous les 3 mois.

RESULTATS : Parmi les 1021 patients inclus, il a été recensé 50 événements hémorragiques. En analyse univariée il n'a pas été mis en évidence de surrisque hémorragique pour l'âge ≥ 75 ans (HR 1.427, IC 95% [0.626-3.249]), le poids ≤ 60 kg (HR 1.021, IC 95% [0.459-2.269]), ou avec une insuffisance rénale (IR) modérée (HR 0.859, IC 95% [0,427-1,728]) ou une IR sévère (HR 3,654, IC 95% [0,501-26,644]). Les résultats sont similaires en analyse multivariée. La surveillance trimestrielle de la fonction hépatique et de la fonction rénale était manquante dans 22.8% et 5.9% des cas respectivement.

CONCLUSION : Ces données qui concernent des patients fragiles traités par AOD pour une FANV ou une MTEV et suivis en médecine générale sont rassurantes concernant le risque hémorragique.

Mots-clés :

- Anticoagulants
- Médecine générale
- Hémorragie
- Fibrillation auriculaire
- Maladie veineuse thromboembolique