

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

DUBUC Julie

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2020

RISQUES DE SAIGNEMENT DES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS TRAITÉS PAR  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS POUR UNE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Directeur de thèse : Monsieur DUCHER Guillaume, Docteur en médecine, Clinique de la  
Châtaigneraie, service de gériatrie

Président du jury : Monsieur COSTES Frédéric, Professeur en médecine, UFR de Médecine et  
des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

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

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur en médecine, UFR de Médecine et des Professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur LAHAYE Clément, Docteur en médecine, CHU G. MONTPIED, Unité Mobile de Gériatrie

# 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

: **HAZAL** Jean

DOYEN

: **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - 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 - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - 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. BOIRIE 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
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
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. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
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

**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 Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
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

### **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



**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 GOU MY 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 Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

**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. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle 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

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

Je remercie l'ensemble du jury d'avoir pris le temps d'examiner mon travail et de concrétiser mon projet. Cette thèse représente l'aboutissement de nombreuses années d'études.

Je remercie tout particulièrement Guillaume, mon directeur mais surtout ami, qui m'a épaulée lors de mon premier semestre et qui m'a confortée dans mon choix de spécialité.

A l'ensemble du personnel médical et paramédical présent aux bons et moins bons moments, merci pour les pauses réconfortantes.

A Ronan mon co-interne et surtout mon futur collègue.

Merci à mes parents et à mes grands-parents qui m'ont appris les valeurs de la vie.

A mes frères qui seront toujours un exemple pour moi

A ma belle-famille qui m'a appris à me déconnecter du travail et à toujours su me redonner le sourire.

A mes amis d'enfance avec qui j'ai grandi et à mes amis clermontois/vichyssois avec qui j'ai partagé tant de moments mémorables. J'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres.

J'ai de la chance de vous avoir.

## Table des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>14</b>
Tableau I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	14
Tableau II : EVALUATION GERIATRIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE	14
Tableau III : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION	14
Tableau IV : CARACTERISTIQUES SAIGNEMENTS	14
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>14</b>
Annexe 1	14
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b>	<b>18</b>
Objectifs de l'étude et critères de jugement	18
Critères d'inclusion et de non-inclusion	19
Méthodologie de l'étude :	19
Considérations statistiques	21
<b>RESULTATS</b>	<b>22</b>
Caractéristiques de la population étudiée	22
Prévalence des accidents hémorragiques	27
Facteurs de risque de saignements mineurs et majeurs sous AOD	29
<b>DISCUSSION</b>	<b>30</b>
Prévalence des accidents hémorragiques	30
Facteurs de risque de saignements mineurs et majeurs sous AOD	33
Conformité des prescriptions	36
Limites de l'étude	36
Forces de l'étude	37
<b>CONCLUSION</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>39</b>
ANNEXE 1: FICHE DE RECUEIL	42
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>45</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Tableau II : EVALUATION GERIATRIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE

Tableau III : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION

Tableau IV : CARACTERISTIQUES SAIGNEMENTS

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA: Arythmie Complète par Fibrillation Atriale

ADL : Échelle d'autonomie

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM: Autorisation de mise sur le marché

AOD: Anticoagulants oraux directs

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

AVK: Anti-vitamine K

CCP : Concentrés de complexe prothrombinique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRP: Protéine C réactive

CYP 4A3: Cytochrome 4A3

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DREES : Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

INR : Ratio normalisé international

IPP : Inhibiteur pompe à protons

MCO : Médecine chirurgie obstétrique

MMSE : Mini mental state examination

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

P-gp : Glycoprotéine P

SCA : Syndrome coronarien aigu

## INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui regroupe les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire, représente la 3ème cause de mortalité cardio-vasculaire après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (1). L'incidence annuelle des MTEV, de 85,5 pour 100 000 habitants en France (2), augmente avec l'âge pour atteindre 1% des sujets âgés de plus de 80 ans. Le taux de mortalité associé est de 22,9 pour 100 000 habitants(3) et augmente lui aussi nettement avec l'âge : estimé avant 65 ans à 4% à 30 jours d'une MTEV et à 14% après un an, elle augmente après 65 ans à 11% après 30 jours et 31% après un an.(4)

La durée moyenne d'une hospitalisation pour motif de MTEV est de 9,2 jours (2) alors que la moyenne nationale, toutes hospitalisations confondues en MCO, est de 5,7 jours selon les derniers chiffres de la DREES(5). Il s'agit donc d'un enjeu important de santé publique.

Le traitement de la MTEV, en phase aiguë comme en phase d'entretien, repose sur les anticoagulants, qu'il s'agisse des anti-vitamine K (AVK) ou des anticoagulants oraux directs (AOD), dont le principal effet indésirable est le risque de saignement. Les accidents hémorragiques sont divisés en deux catégories : mineure et majeure (6). Le saignement majeur est défini soit par une hémorragie qui survient dans un organe critique (localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel), soit par une hémorragie grave définie par la présence d'une instabilité hémodynamique, de la nécessité d'un geste hémostatique urgent ou d'une transfusion sanguine. Une hémorragie est qualifiée de non grave/mineure quand aucun des critères précédents n'est présent.(6)

Ce risque de saignement a été très nettement réduit par l'avènement des AOD en 2008 dont de nombreuses études (7–10) ont démontré la diminution de risque de saignement majeur par rapport aux AVK. Néanmoins, alors que le risque de saignement sous AVK a été étudié très largement, comme le prouvent les nombreux scores d'évaluation de risque hémorragique



établis (*le score ORBI (11), le score de NIETO (7), score HAS-BLED(12)*), les données sur les AOD manquent.

Le taux de prescription des AOD, dont l'AMM a été attribuée pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans l'Arythmie Complète par Fibrillation Atriale (ACFA), le traitement des MTEV et la prévention de leur récurrence, la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) ou encore la prévention des événements thrombo-emboliques veineux post chirurgie de prothèse totale de hanche ou de genou, ne cesse d'augmenter ces dernières années, y compris chez les sujets âgés (13). L'incidence des saignements sous anticoagulants est plus élevée chez le sujet âgé avec un risque six fois plus élevé d'hémorragies majeures (14,15).

Étant donné un contexte polyopathologique, une polymédication ou encore une fragilité accrue, les sujets âgés sont plus à risque de complication grave lors d'un épisode hémorragique (16).

Nous nous sommes donc intéressés au risque de saignement sous anticoagulant oral direct d'un sujet âgé de plus de 75 ans traité pour une maladie thromboembolique veineuse et, plus particulièrement, en objectif principal, à la prévalence des accidents hémorragiques (totaux, majeurs et mineurs). Dans nos objectifs secondaires, nous nous sommes intéressés aux facteurs de risques de saignement mineur et majeur sous AOD et nous avons vérifié la conformité des prescriptions d'AOD (indication, dosage).

## MATERIEL ET METHODE

Cette étude observationnelle descriptive, rétrospective, ciblant des patients âgés de plus de 75 ans sous anticoagulants oraux directs (APIXABAN ou RIVAROXABAN) pour traitement d'une maladie thrombo-embolique veineuse, a été menée du 15 Janvier 2020 au 15 Mai 2020.

Les dossiers analysés provenaient de patients hospitalisés sur la période du 3 mars 2015 au 22 août 2019, au sein du service de médecine post-urgence du CHU Gabriel-Montpied à Clermont-Ferrand. Ces patients avaient été admis pour une embolie pulmonaire symptomatique, associée ou non à une thrombose veineuse profonde et dont le traitement reposait sur les anticoagulants oraux directs (APIXABAN ou RIVAROXABAN). Le dossier de l'hospitalisation initiale mais aussi les courriers des consultations systématiques de suivi, réalisés par les différents médecins du service, ont été considérés pour mener à bien ce projet de recherche.

### Objectifs de l'étude et critères de jugement

La question de recherche de ce travail était d'évaluer les risques de saignements des patients âgés de plus de 75 ans traités par anticoagulant oral direct pour prise en charge d'une MTEV. Pour se faire, l'objectif principal a consisté à déterminer la prévalence des accidents hémorragiques au sein de cette population cible.

Ensuite, les facteurs de risque associés aux saignements sous AOD ont été recherchés et enfin la conformité des prescriptions (molécules et dosage) vérifiée.

## Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion ont été définis ainsi :

- Patient âgé de plus de 75 ans, hospitalisé dans le service de médecine post-urgence et thérapeutique,
- Patient présentant une embolie pulmonaire symptomatique, associée ou non à une thrombose veineuse profonde, datant de moins de 72 heures,
- Patient traité par APIXABAN ou RIVAROXABAN

Les critères d'exclusion retenus ont été les suivants :

- Présence d'un anticoagulant dans le traitement de base,
- Processus hémorragique en cours au moment de l'admission hospitalière et avant l'initiation d'un AOD pour traitement de l'embolie pulmonaire symptomatique,
- Embolie pulmonaire récidivante malgré un traitement anticoagulant bien conduit,
- Suivi impossible ne permettant pas de rechercher des événements hémorragiques iatrogènes

## Méthodologie de l'étude :

A partir de l'analyse des dossiers papiers des patients inclus, comportant les données de l'hospitalisation initiale et des consultations de suivi, une fiche de recueil a été complétée (Annexe 1) afin de relever plusieurs données d'intérêt.

Parmi celles-ci, l'âge du patient, son sexe, et ses principales pathologies ont été recueillis. Le score de comorbidités de Charlson(17) (résultat entre 0 et 6 qui estime la probabilité de survie à 10 ans) a été calculé. Parmi les pathologies listées, l'existence d'un cancer actif a été particulièrement screené puisque les données concernant l'utilisation des AOD dans cette situation ne se recoupent pas : certaines études montrent que l'utilisation d'un AOD majeure

le risque de saignement versus DALTEPARINE(18) alors que d'autres ne déconseillent pas son utilisation(19). L'existence d'une insuffisance hépatique, voire d'une cirrhose, a aussi été relevée. Une étude, publiée en 2019, retrouve une légère diminution du risque de saignement majeur sous AOD versus AVK chez les sujets présentant une cirrhose(20). La présence d'une insuffisance rénale chronique(21), un antécédent hémorragique(22), un antécédent d'accident vasculaire cérébral, (23), ou encore une consommation tabagique (24) ont été d'autres données d'intérêt recueillies. L'analyse bibliographique menée retrouvant ces facteurs associés au risque de saignement sous AOD. Une polymédication, définie par la prise de plus de 5 molécules par jour, ainsi que la prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens ont aussi été colligées(23). Enfin, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) ayant été associés au risque de saignement sous AOD(25), ont été relevés.

D'un point de vue plus gériatrique, ont été recueillis le statut cognitif antérieur et actuel avec calcul du score MMSE (un score inférieur à 26 est pathologique, trouble cognitif à un stade léger entre 26-20, stade modéré entre 20-10, stade sévère inférieur à 10), l'état nutritionnel, l'indépendance fonctionnelle à partir de l'échelle ADL (6 items cotés entre 0 à 1 qui représentent les actes de la vie quotidienne) et le devenir du patient à l'issue de son hospitalisation initiale.

Un intérêt a été porté aux traitements reconnus à risque de saignement lorsqu'ils sont associés aux AOD : anti inflammatoire non stéroïdien, antiagrégant plaquettaire (aspirine, plavix et brilique), inhibiteur du CYP 4A3 et P-gp (amiodarone, quinidine, antifongique, macrolide, diltiazem, verapamil, anticonvulsivants, rifampicine). La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons a également été relevée.

Nous avons également recueilli diverses données biologiques au moment du diagnostic de MTEV, le choix du traitement anticoagulant ainsi que la conformité de la prescription (indication, dosage et respect des critères de réduction de dose)

Enfin, si le saignement survenait lors du suivi du patient, les caractéristiques du saignement étaient collectées : saignement majeur ou mineur, délai de survenue après l'introduction de l'AOD, localisation.

### Considérations statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles, et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et/ou par histogramme. La prévalence des accidents hémorragiques a été exprimée sous forme de taux et intervalles de confiance à 95%. Les comparaisons entre les deux groupes indépendants (absence de saignement vs saignement) concernant des paramètres de nature quantitative, ont été réalisées par le test t de Student ou par le test de Mann-Whitney, si conditions du t-test non respectées (normalité étudiée comme décrit précédemment, et homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor). Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi2 ou par le test exact de Fisher.

## RESULTATS

Sur la période d'étude allant de mars 2015 à août 2019, 191 personnes âgées de plus de 75 ans, traitées par APIXABAN ou RIVAROXABAN pour prise en charge d'une embolie pulmonaire symptomatique et ne présentant aucun des critères d'exclusion sus-cités (traitement habituel par anticoagulant, processus hémorragique en cours ou embolie pulmonaire récidivante), ont été admises dans le service de médecine post-urgence du CHU Gabriel-Montpied.

Parmi celles-ci, 50 n'ont finalement pas été incluses car le traitement par AOD a rapidement été relayé par héparine pour la découverte de néoplasie, 8 autres patients n'ont pas pu être inclus car leurs dossiers médicaux n'étaient pas disponibles au moment du recueil de données.

Au final, 133 dossiers ont été analysés.

### Caractéristiques de la population étudiée

Les données descriptives de la population étudiée sont représentées dans les Tableau I et II.

La moyenne d'âge était de 83.3 ans, avec une proportion plus élevée de femmes (69.9%). Les principaux antécédents médicaux étaient l'hypertension artérielle (72.2%) et l'insuffisance rénale chronique modérée à sévère (48.8%). Le score de Charlson médian était de 2 avec des extrêmes allant de 0 à 8. Soixante-treize personnes, soit 58,4% de l'effectif analysé, présentaient une dénutrition, définie par un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 21kg/m<sup>2</sup> et/ou un taux d'albumine inférieur à 35g/L.

Vingt-neuf personnes, soit 21.8%, avaient un antécédent de troubles cognitifs. Le score MMS a pu être évalué chez 56 d'entre elles au cours de leur séjour hospitalier avec un score médian à 26 [21 ;30] (échelle sur 30, 30 étant la note maximale et signifiant l'absence de troubles neurocognitifs).

Concernant leurs modes de vie, la majorité présentait une indépendance fonctionnelle préservée pour les activités de la vie quotidienne avec un score ADL médian à 6 pour des extrêmes allant de 0 à 6 (score allant de 0 à 6, 0 signant une dépendance totale et 6 une indépendance totale). 41.2 % bénéficiaient d'aides à domicile.

Cent cinq patients (79%) étaient polymédiqués c'est-à-dire qu'ils consommaient plus de 5 molécules différentes dans leurs traitements quotidiens, parmi lesquels les IPP retrouvés chez 61,6% des personnes évaluées. Dix personnes, soit 7.5%, avaient des antiagrégants associés aux anticoagulants.

L'indication du traitement anticoagulant est dans 71.4% une embolie pulmonaire seule, 28.6% ont eu une thrombose veineuse profonde associée. Cent trois, soit 77.6% ont été traités par Apixaban et les autres par Rivaroxaban.

Tableau I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

	<b>Patients inclus (n=133)</b>	<b>Groupe A : « absence de saignement » (n=112)</b>	<b>Groupe B : « saignement » (n=21)</b>	<b>p</b>
Age (années)	83.3 ± 5.3	83.2 ± 5	84 ± 4.9	0.44
Sexe féminin	93 (69.9)	77 (68.7)	16 (76.2)	0.5
Sexe masculin	40 (30.1)	35 (31.2)	5 (23.8)	0.5
Type MTEV				
EP	95 (71.4)	80 (71.4)	15 (71.4)	1.00
EP + TVP	38 (28.6)	32 (28.5)	6 (28.6)	
Type AOD				
Apixaban	103 (77.4)	91 (81.3)	12 (57.2)	<b>0.02</b>
Rivaroxaban	30 (22.6)	21 (18.7)	9 (42.8)	
Score de charlson	2 [1; 3]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0.07
Fumeur	3 (2.3)	2 (1.8)	1 (4.8)	0.41
Alcool	3 (2.3)	2 (1.8)	1 (4.8)	0.41
Trouble cognitif	29 (21.8)	23 (20.5)	6 (28.6)	0.40
Cancer				
Guéri	32 (24)	28 (25)	4 (19)	0.36
Actif	10 (7.5)	7(6.2)	3 (14.3)	
Insuffisance rénale				
Modérée	61 (45.8)	51 (45.5)	10 (47.6)	1.00
Sévère	4 (3.0)	4 (3.6)	0	
ATCD d'infarctus	12 (9.0)	9 (8.0)	3 (14.3)	0.40
Insuffisance cardiaque	27(20.3)	23 (20.5)	4 (19)	1.00
HTA	96 (72.2)	80 (71.4)	16 (76.2)	0.66
ACFA	24 (18.1)	22 (19.6)	2 (9.5)	0.36
Polymédication	105 (79)	89 (79.5)	16 (76.2)	0.77
IPP	82 (61.6)	66 (58.9)	16 (76.2)	0.14
Antiagrégant plaquettaire	10 (7.5)	8 (7.1)	2(9.5)	0.66
Inhibiteur cyt4a3 pgp	13 (9.8)	12 (10.7)	1 (4.8)	0.69
Inducteur cyt4a3 pgp	4 (3.0)	3 (2.7)	1 (4.8)	0.50

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile].

(EP : embolie pulmonaire, TVP : thrombose veineuse profonde, MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse, AOD : anticoagulant oraux direct, HTA : hypertension artérielle, ACFA : fibrillation atriale, IPP : inhibiteur pompe à protons).



Tableau II : EVALUATION GERIATRIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE

	<b>Patients inclus</b>	<b>Groupe A : « pas de saignement »</b>	<b>Groupe B : « saignement »</b>	
MMS (score moyen)	<b>(n=56)</b>	<b>(n=48)</b>	<b>(n=8)</b>	<b>p</b>
	26 [21;30]	27 [20.5; 30]	25 [22; 29]	0.60
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>Total (n=105)</b>	<b>Groupe A (n=90)</b>	<b>Groupe B (n=15)</b>	<b>p</b>
	27.6± 5.0	27.2 ± 4.9	29 ± 5.5	0.08
Dénutrition	<b>Total (n=125)</b>	<b>Groupe A (n=105)</b>	<b>Groupe B (n=20)</b>	<b>p</b>
Non	52 (41.6)	45 (42.9)	7 (35)	0.80
Modérée	64 (51.2)	52 (49.5)	12 (60)	
Sévère	9 (7.2)	8 (7.6)	1 (5.0)	
ADL	<b>Total (n=127)</b>	<b>Groupe A (n=108)</b>	<b>Groupe B (n=19)</b>	<b>p</b>
	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [5; 6]	0.88
Aides au domicile	<b>Total (n=121)</b>	<b>Groupe A (n=105)</b>	<b>Groupe B (n=16)</b>	<b>p</b>
	51 (42.2)	45 (42.9)	6 (37.5)	0.69

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile].

(MMS : Mini Mental state evaluation, ADL : Activities of Daily Living, IMC : indice de masse corporelle, dénutrition modérée : Perte de poids : ≥ 5 % en 1 mois, ou ≥ 10 % en 6 mois, IMC < 21 , Albuminémie < 35 g/l, MNA global < 17 dénutrition sévère : Perte de poids : ≥10%en 1mois ou ≥15% en 6 mois, IMC<18, Albuminémie < 30 g/l)

Tableau III : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION

	<b>Groupe A : « pas de saignement »</b>	<b>Groupe B : « saignement »</b>	<b>p</b>
	<b>(n=112)</b>	<b>(n=21)</b>	
INR	1.08 ± 0.09	1.09 ± 0.09	0.82
Hémoglobine	13.5 ± 1.45	12.8 ± 1.92	0.11
Plaquettes	245 ± 85.4	227 ± 54.4	0.39
Creatinine	84.8 ± 24.0	82.2 ± 19.2	0.65
Clairance rénale	62.5 ± 17.0	61.5 ± 15.5	0.80
CRP	22 [7.6; 60]	27.5 [5.2; 63]	0.99
ALAT	22 [17; 31.5]	18 [12; 26]	0.14
Troponine	0.028 [0.015; 0.112]	0.016 [0.015; 0.086]	0.29

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile].*

*(INR : Ratio normalisé international, ALAT : Alanine aminotransférase, CRP : Protéine C réactive)*

### Prévalence des accidents hémorragiques

Au total, il y a eu 21 saignements observés, ce qui représente 15.8% des patients. Les principales caractéristiques figurent dans le Tableau III. Dix-huit hémorragies sont considérées comme mineures, trois comme majeures (2.3%), 50% sont d'origines digestives, 52,4% sont survenues moins de 1 mois après l'introduction des AOD.

Tableau IV : CARACTERISTIQUES SAIGNEMENTS

Prévalence saignements 21 (15.8)

Gravité :

- Mineure 18 (13.5)
- Majeure 3 (2.26)

Localisation :

- Epistaxis 6 (30)
- Gingivorragie 1 (5)
- Rectorragies 10 (45)
- Hémarthrose 1 (5)
- Hématome psoas 1 (5)
- Intracrânien 1 (5)
- Melena 1 (5)

Délai introduction des AOD :

- Moins de 1 mois 11 (52.4)
- Moins de 3 mois 1 (4.76)
- Moins de 6 mois 1 (4.76)
- Plus de 3 mois 1 (4.76)
- Plus de 6 mois 7 (33.3)

Respect posologie 100%

---

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne  $\pm$  écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. (AOD : anticoagulant oraux direct).*

---

## Facteurs de risque de saignements mineurs et majeurs sous AOD

Les facteurs associés aux saignements sont étudiés dans les tableaux I, II et IV. Il y a significativement plus de patients sous Rivaroxaban qui saignent : 42.2 % vs 18.8% sous apixaban ( $p=0.02$ ).

Il semblerait que les patients avec un score de comorbidités plus élevé (Charlson) ( $p=0.07$ ), des troubles neurocognitifs ( $p=0.40$ ), un cancer actif ( $p=0.36$ ) et dénutris ( $p=0.80$ ) soient plus sujets aux hémorragies. Sur le plan biologique, le taux d'hémoglobine est plus bas dans le groupe qui saigne avec une moyenne à 12.8 g/dl versus 13.5 g/dl dans le groupe contrôle. L'analyse de différents paramètres biologiques n'a, par ailleurs, pas mis en évidence d'association avec le risque de saignement.

Concernant la prescription des AOD, la posologie a été respectée dans 100% des cas.

## DISCUSSION

### Prévalence des accidents hémorragiques

Afin d'évaluer le risque de saignements des patients âgés de plus de 75 ans, traités par anticoagulant oral direct pour prise en charge d'une MTEV, l'objectif principal de cette étude consistait à mesurer la prévalence de survenue de l'événement « saignement ». Parmi les 133 patients inclus, hospitalisés de 2015 à 2019 dans le service de médecine post-urgence du CHU de Clermont-Ferrand, 21 ont présenté un épisode de saignement soit 15,8%. Trois ont présenté une hémorragie dite majeure, définie par une hémorragie grave ou potentiellement grave (présence d'une instabilité hémodynamique, nécessité d'un geste hémostatique urgent ou d'une transfusion sanguine).

Ce taux de survenue de saignement est plus élevé en comparaison à ceux retrouvés dans les études AMPLIFY(26) et EINSTEIN (27) , qui étudient, toutes deux, la non infériorité, respectivement de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN, versus traitement classique associant ENOXAPARINE puis AVK, dans le traitement aigu de la MTEV. Elles concluent à un risque de saignement de 4.3% pour l'Apixaban et 8.1% pour le Rivaroxaban. Une telle différence pourrait en partie s'expliquer par les différences de populations étudiées : nos effectifs comprennent uniquement des personnes âgées de plus de 75 ans, avec une moyenne d'âge de 83.3 ans, et qui présentent au moins 2 comorbidités associées soit une fragilité gériatrique marquée. Dans les études de référence, la moyenne d'âge était de 55.8 ans et 57.2 ans respectivement et les patients avec une atteinte hépatique ou rénale étaient sous représentés.

Une étude d'envergure(28), menée de 2011 à 2016 et publiée en 2019 a comparé le taux de réhospitalisation pour motif de saignement, dans les 180 jours de l'introduction d'un anticoagulant (apixaban, rivaroxaban et warfarine) pour MTEV. Sur les 83985 patients

screenés ayant nouvellement reçu un anticoagulant pour MTEV, 1944 (soit 2,3%) ont été hospitalisés pour saignement. Ceux recevant un traitement par Apixaban sont apparus comme moins à risque de saignement que les patients traités par Rivaroxaban ou Warfarine, ces deux traitements montrant d'ailleurs un risque similaire sur le risque de réhospitalisation pour saignement. Ce taux de saignement est nettement plus bas que celui retrouvé dans notre étude. Une nouvelle fois, leur population d'étude est plus jeune avec une moyenne d'âge à 60.4 ans pour le groupe Apixaban et 56.4 ans pour le groupe Rivaroxaban, la fréquence des comorbidités plus faible avec dans le groupe Apixaban (64,2% d'hypertendus, 17% d'insuffisants cardiaques, 8,5% d'antécédent d'infarctus ...)

Une autre étude publiée en 2018 (29) concernant des patients traités pour une MTEV par Apixaban ou Rivaroxaban visait à étudier la sécurité de ces traitements. 8187 patients ont été inclus. A 180 jours de traitements le taux d'hospitalisations pour saignements représente 1.73% pour le groupe Apixaban et 1.89% pour le Rivaroxaban. Là encore le taux de saignements est moindre, or, mis à part la population qui est plus jeune avec une moyenne d'âge de 70 ans, on retrouve plus d'hommes (49.6%), peu hypertendus (26% vs 72.2 dans notre étude), peu d'insuffisants rénaux chroniques (3% vs 45.8% dans notre étude) et peu de patients ayant un traitement concomitant par Inhibiteur de la pompe à protons (25% versus 61.6% dans notre étude).

Ces différences de population d'étude pourraient expliquer la différence de prévalence de saignement sous AOD dans le cadre du traitement d'une MTEV. Ainsi les sujets âgés et présentant des comorbidités seraient plus à risque de saignement. Néanmoins, si la prévalence de saignements est plus importante, la prévalence d'hémorragies majeures reste faible et finalement similaire aux chiffres retrouvés dans les études précédemment citées et qui étudiaient une population plus jeune et présentant moins de pathologies. Trois patients ont présenté une hémorragie majeure dans notre étude soit 2,2% de notre population. Les

sujets âgés et polyopathologiques ne seraient donc pas plus à risque d'hémorragies graves sous AOD par rapport aux sujets plus jeunes évalués dans les études précédemment citées. L'étude Danoise(29) de 2018, détaillée précédemment, retrouvait sur les 8187 patients inclus, d'une moyenne d'âge de 70 ans, un risque de mortalité toute cause à 180 jours de 5,08% dans le groupe Apixaban et de 4,60% dans le groupe Rivaroxaban, ainsi qu'un risque de récurrence d'une MTEV respectivement de 2,16% et 2,22%. Une étude Suisse(30) menée sur 991 patients âgés de plus de 65 ans et présentant une MTEV aiguë retrouvait un taux de mortalité toute cause à 30 mois de 21% (206 patients). Dans une autre étude(31) conduite chez des patients âgés de plus de 75 ans, les AOD ont considérablement réduit le risque de récurrence de MTEV ainsi que le risque de décès lié à la MTEV.

Rappelons enfin que les études EINSTEIN(26) et AMPLIFY(27) ont confirmé les avantages des AOD versus AVK, il y a désormais plusieurs années, avec notamment une diminution du risque d'hémorragie majeure versus AVK de 69% pour l' Apixaban et 35% pour le Rivaroxaban. Ainsi, l'utilisation d'AVK en initiation de traitement d'une MTEV présente un intérêt moindre par rapport aux AOD, y compris chez le sujet âgé. De nombreuses idées reçues restreignent d'ailleurs encore, malheureusement trop souvent, la prescription d'anticoagulant chez le sujet âgé malgré une indication incontestable. Au premier rang de celles-ci se trouvent les chutes. Une étude prospective réalisée en 2012(32) n'a pas retrouvé de sur-risque de saignement majeur chez des patients traités par AVK et présentant un haut risque de chute par rapport à ceux à faible risque de chute. Une étude de modélisation a même conclu que 295 chutes par an sont requises pour que le risque d'un traitement par AVK dépasse son bénéfice. Ainsi, la prescription d'un AOD chez le sujet âgé polyopathologique pour traitement d'une MTEV paraît sûr et absolument nécessaire avec un risque de saignement majeur semblable à celui d'une population plus jeune et présentant moins de comorbidités

Cette gestion des hémorragies sous AOD dépend du type, mineure ou majeure (33,34)



En cas d'hémorragie mineure sous AOD, la suppression d'une ou deux prises, associée aux techniques courantes d'hémostase locale, est généralement suffisante. Dans les autres cas, le dosage du taux plasmatique de l'AOD s'impose, un geste hémostatique doit être envisagé, s'il est susceptible de contribuer au saignement. Dans le cas particulier des chocs hémorragiques, l'administration de CCP (Concentrés de complexe prothrombinique) ou d'idarucizumab dans le cas du dabigatran est primordiale dans un premier temps.

Il existe des cartes de surveillance et des carnets-conseils à la disposition des patients pour une bonne éducation thérapeutique et donc une meilleure observance(35), à ne pas négliger, quel que soit l'âge de la personne.

#### Facteurs de risque de saignements mineurs et majeurs sous AOD

La recherche des facteurs de risque de saignement sous AOD chez le sujet âgé de plus de 75 ans, traité pour une MTEV, est un des objectifs secondaires de cette étude. Il s'agit de disposer d'éléments qui doivent amener à être vigilant afin de maîtriser le risque de saignement et limiter la survenue d'hémorragie grave sous AOD. Dans l'idéal, ces facteurs de risque pourraient être recherchés à chaque consultation, avec l'instauration d'une surveillance médicale étroite, si l'un d'eux était présent. Cette démarche rejoindrait celle de « l'évaluation gériatrique standardisée » (EGS) ou Comprehensive Geriatric Assessment(36), bien connue des gériatres et dont de nombreuses études ont démontré qu'elle permettait d'apporter une amélioration mesurable dans la prise en charge de la santé des personnes âgées(37,38). L'EGS est une démarche pluridisciplinaire (médecins, infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeute ...) et multidimensionnelle (situation médicale, fonctionnalité, dimension sociale, ...) qui permet d'établir un plan de soin adapté à la personne en fonction de la balance bénéfique/risque.

Du fait d'une puissance faible, plusieurs tendances se sont dessinées dans cette étude mais aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée.

L'antécédent de cancer actif ou guéri semblerait être associé à un risque de saignement plus important ( $p = 0,36$ ). Ces résultats diffèrent par rapport à ceux présentés dans l'étude CARAVAGGIO(39) et l'étude AMPLIFY spécifique à la sous-population atteinte de cancer ou avec un antécédent de cancer.(9) : L'Apixaban aurait une efficacité similaire à la DALTEPARINE sans augmentation du risque de saignement majeur. Une méta-analyse de 3 études incluant des patients présentant une MTEV et un cancer actif retrouve également une diminution du risque de récurrence de MTEV sous AOD versus DALTEPARINE mais un risque de saignement majeur dans les cancers digestifs plus important avec le Rivaroxaban. Selon les dernières recommandations internationales sur le traitement au long cours des thromboses associées aux cancers parues en Août 2020, les AOD sont utilisables en première intention hormis pour les cancers digestifs et les patients insuffisants rénaux(40). D'où l'intérêt de maîtriser les facteurs de risque de saignement pour juger quelle molécule est la plus pertinente à initier.

48.8 % de notre population présente une insuffisance rénale avec un DFG < 60 ml/min, ce taux est équivalent dans les 2 groupes « saignement » et « absence de saignement ». 3% présentent même une atteinte sévère avec un DFG<30 ml /min mais il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque hémorragique dans ce sous-groupe, sous couvert d'une puissance d'étude encore trop faible. Actuellement, les données sont limitées concernant la prescription des AOD chez les insuffisants rénaux, les patients avec une atteinte terminale (DFG<15 ml/min) et les dialysés sont exclus des études de références.

Plusieurs études(41,42) témoignent de l'absence d'augmentation du risque de saignement des AOD chez les insuffisants rénaux au stade léger et modéré dans le traitement de la fibrillation atriale.

Concernant les troubles neurocognitifs, on retrouve une proportion plus grande dans le groupe « saignement » 28.6% contre 20.5%, avec en moyenne 2 points de moins au MMS (25 vs 27). Cela pourrait être lié à une moins bonne observance médicamenteuse (43) , un risque de chute majoré ( trois fois plus important chez les patients Alzheimer(44), et souvent plus graves(45)), ou encore association forte avec la fragilité(46).

79% de notre population est polymédiquées (définie par la présence d'au moins 5 médicaments dans leur traitement de base). 13% ont un traitement inducteur/inhibiteur enzymatique associé à l'anticoagulation. Dans notre étude, il n'y a pas de différence observée de saignements entre les deux groupes. Un traitement concomitant par Inhibiteur de la pompe à protons est quant à lui retrouvé chez 61.6% des patients de notre étude, sans lien retrouvé avec un risque de saignement. Bien que les indications de ces traitements soient bien claires, dont la prescription d'un AOD seul ne fait pas partie, l'utilisation des IPP concerne 29,8 % de la population française avec une augmentation de 27% de leur utilisation entre 2010-2015. Seulement 16-40 % des prescriptions sont conformes à l'AMM.(47,48). Leur utilisation au long cours n'est pas sans conséquence (infection digestive à clostridium difficile et autres, colite microscopique, cancer gastrique, risque fracturaire ...(49,50)). Il semble primordial de réévaluer leur prescription pour éviter l'«overuse ».

Sur le plan nutritionnel, il semblerait y avoir plus de saignements chez les personnes âgées dénutries. 65% des patients sont dénutris (IMC < 21 et/ou albumine < 35 g/L) dans le groupe « saignement » versus 57.1% dans l'autre groupe. Il existe très peu de données concernant le risque hémorragique des AOD et la dénutrition. Dans l'indication de la fibrillation atriale, Hankey et al. ont évalué à partir de l'étude ROCKET-AF(51) les facteurs associés à une augmentation du risque spécifique d'hémorragie intracrânienne. On retrouve l'hypoalbuminémie avec un sur-risque de 39%. Cette hypothèse peut s'expliquer par la pharmacocinétique des AOD : l'Apixaban est lié à 85% à l'albumine et on peut donc considérer

logiquement que l'hypoalbuminémie entraîne une augmentation du taux plasmatique circulant d'anticoagulant et par conséquent du risque hémorragique. Cependant, la relation entre le taux plasmatique et le risque de saignement n'est pas si simple, puisque de nombreux facteurs sont à considérer (52) tels que, la fonction rénale, l'âge, l'observance thérapeutique... Pour toutes ces considérations, une évaluation gériatrique standardisée trouverait donc pleinement sa place dans l'intérêt du patient.

#### Conformité des prescriptions

100% du traitement anticoagulant a été prescrit en accord avec les recommandations. Ce résultat est cohérent par rapport à d'autres études. Une étude menée, par l'assurance maladie sur le dernier trimestre 2012(53), retrouve une mauvaise indication des AOD chez 4% des patients, qui présentent une fibrillation atriale valvulaire. Les données de pharmacovigilance de 2013 retrouvent une indication conforme du Rivaroxaban dans 95% des cas. Entre 2008 et 2013, 26 cas d'erreurs de prescription ont été déclarés en France(54).

#### Limites de l'étude

Le recueil des hémorragies s'est basé sur des dossiers papiers et de façon rétrospective. L'exhaustivité des données reposait donc sur la qualité du rédacteur.

Ensuite, la puissance de l'étude est insuffisante, avec un nombre de patients inclus et de saignement majeur faible, ce qui ne permet pas de conclure notamment quant aux facteurs de risque de saignement.

Par ailleurs, on peut penser que les patients victimes d'hémorragies graves sont sous-représentés car ils n'ont pas été hospitalisés en service conventionnel. De la même manière, les hémorragies peu significatives n'ont pas forcément été systématiquement signalées par les patients (gingivorragies, épistaxis), soit un manque de données possible.

Enfin, les données ayant été recueillies dans un service spécialisé dans les traitements anticoagulants, il n'existe pas d'erreur quant à leur prescription ce qui sous-estime le risque de mésusage en population générale et très probablement aussi le risque d'hémorragie majeure.

### Forces de l'étude

A notre connaissance, aucun travail de recherche sur le risque de saignements des plus de 75 ans traités par AOD pour prise en charge d'une maladie thrombo-embolique veineuse n'a été mené alors qu'il s'agit d'une population fortement concernée par cette pathologie, et ces traitements.

Alors que le recueil s'est étendu de manière rétrospective sur 4 ans, au sein d'un service spécialisé dans la prise en charge des embolies pulmonaires, seules 191 personnes répondaient aux critères d'inclusion et seules 133 ont pu être incluses. Même si ce nombre paraît faible en valeur absolue, il souligne l'effort fourni pour trier les patients répondant strictement aux critères d'inclusion, et permet d'avoir un recul de 4 années sur le risque hémorragique sous AOD des plus de 75 ans.

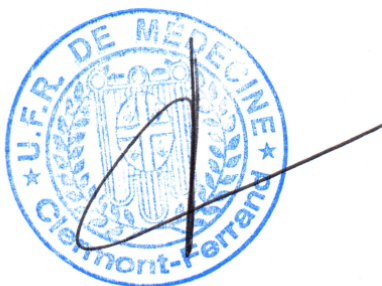
Enfin, les inclusions se sont faites à partir de personnes hospitalisées pour prise en charge initiale d'une embolie pulmonaire avec ou sans TVP et qui ont été suivies pendant plusieurs mois, ceci permettant de recueillir la survenue ou non d'un saignement. L'étude trouve ainsi sa force dans le suivi de cohorte plutôt que dans l'analyse seule de patients consultant pour saignement.

## CONCLUSION

Le risque de saignement sous AOD pour traitement d'une MTEV chez le sujet de plus de 75 ans est important en termes de prévalence mais les hémorragies sont le plus souvent mineures. Ce risque ne doit donc pas représenter un frein à la prescription des AOD, d'autant plus que l'emploi de ce traitement est simple, avec un risque d'hémorragies graves plus bas que sous antivitamines K (AVK). Il est surtout primordial d'« éduquer » le patient sur la survenue de ces saignements pour éviter une inobservance thérapeutique et conserver les bénéfices des AOD.

Une évaluation gériatrique standardisée (EGS) est importante avant leur prescription ainsi qu'une surveillance biologique étroite de la fonction rénale afin de limiter au mieux le risque hémorragique. Le manque de puissance de cette étude n'a pas permis d'identifier de facteurs de risque de saignement dont la découverte pourrait permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients. Enfin, il sera intéressant de réaliser une étude sur la prévalence des saignements sous AOD, chez le sujet de plus de 75 ans, dans l'indication de la fibrillation atriale pour laquelle la prévalence de saignements semble plus importante.

Clermont-Ferrand, le 7/10/2020  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 19/9/20  
Pr COSTES Le Président du Jury  
C.H.U Clermont-Ferrand  
Hôpital Gabriel Montpied  
Service de Médecine du Sport  
et Explorations fonctionnelles  
Professeur Frédéric COSTES  
PU-PH  
N°RPPS : 10003010419

## BIBLIOGRAPHIE

1. Righini PM. La maladie thrombo-embolique veineuse : une -pathologie souvent oubliée. :2.
2. Olie V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *J Mal Vasc.* oct 2013;38(5):308.
3. Spencer FA, Gurwitz JH, Schulman S, Linkins L-A, Crowther MA, Ginsberg JS, et al. Venous Thromboembolism in Older Adults: A Community-based Study. *Am J Med.* juin 2014;127(6):530-537.e3.
4. Spencer FA, Gore JM, Pacifico L. Venous Thromboembolism in the Elderly: A Community-Based Perspective. 2009;17.
5. Les établissements de santé - Edition 2016 [Internet]. Panoramas de la DREES; 2016 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>
6. Schulman S, Kearon C, the SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *J Thromb Haemost.* 4 avr 2005;3(4):692-4.
7. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry: *Fatal bleeding during anticoagulant therapy.* *J Thromb Haemost.* juin 2010;8(6):1216-22.
8. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. *Chest.* juin 2008;133(6):257S-298S.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* déc 2015;13(12):2187-91.
10. Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? *Clin Med.* juin 2017;17(3):233-44.
11. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. :9.
12. 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.
13. Anticoagulants oraux directs. :1.
14. Hutten BA, Lensing AWA, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of Treatment with Oral Anticoagulants in the Elderly: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 1999;14(4):303-12.
15. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, the ISCOAT. Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Risk of Bleeding: A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2001;85(03):418-22.
16. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. :9.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
18. Fuentes HE, McBane RD, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* nov 2019;S0025619619306159.
19. Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. *Am Fam Physician.* 01 2019;100(7):426-34.
20. Lee H-F, Chan Y-H, Chang S-H, Tu H-T, Chen S-W, Yeh Y-H, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant and Warfarin in Cirrhotic Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 05 2019;8(5):e011112.
21. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *Eur J Haematol.* avr 2019;102(4):312-8.

22. Sunaga T, Shimizu T, Nakamura S, Takahashi N, Higashino M, Matsui M, et al. [Analysis of the Risk Factors Associated with Minor Bleeding in Patients with Venous Thromboembolism during Treatment with Direct Oral Anticoagulants]. *Yakugaku Zasshi*. 2019;139(3):461-7.
23. Rohla M, Weiss TW, Pecen L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 30 2019;9(3):e022478.
24. Recio-Boiles A, Veeravelli S, Vondrak J, Babiker HM, Scott AJ, Shroff RT, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparin in gastrointestinal cancer-associated venous thromboembolism. *World J Gastrointest Oncol*. 15 oct 2019;11(10):866-76.
25. Lucijanac M, Jurin I, Jurin H, Lucijanac T, Starcevic B, Skelin M, et al. Patients with higher body mass index treated with direct / novel oral anticoagulants (DOAC / NOAC) for atrial fibrillation experience worse clinical outcomes. *Int J Cardiol*. 15 2020;301:90-5.
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):799-808.
27. 2010 - Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboemb.pdf.
28. Lutsey PL, Zakai NA, MacLehose RF, Norby FL, Walker RF, Roetker NS, et al. Risk of hospitalised bleeding in comparisons of oral anticoagulant options for the primary treatment of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. juin 2019;185(5):903-11.
29. Safety and effectiveness of rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism - a nationwide study.
30. Faller N, Limacher A, Méan M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *Am J Med*. 2017;130(2):198-206.
31. Brenner B, Arya R, Beyer-Westendorf J, Douketis J, Hull R, Elalamy I, et al. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in at-risk patient groups: pregnancy, elderly and obese patients. *Thromb J [Internet]*. 27 déc 2019 [cité 16 sept 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935082/>
32. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. août 2012;125(8):773-8.
33. Pernod G. Gestion des hémorragies lors de traitement par nouveaux anti-coagulants oraux : quel challenge ? :3.
34. Nicolas Gendron et David M. Smadja. Prise en charge d'un évènement hémorragique sous AOD. *Synd Jeunes Biol Synd*. déc 2019;Biologiste infos(103).
35. Rua De Lima C, Léger D, Desmoulière A. Maîtriser la dispensation des anticoagulants oraux directs pour améliorer la qualité de vie des patients. *Actual Pharm*. sept 2015;54(548):41-4.
36. Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment – a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract*. mars 2014;68(3):290-3.
37. Stuck AE, Egger M, Hammer A, Minder CE, Beck JC. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 27 févr 2002;287(8):1022-8.
38. Huss A, Stuck AE, Rubenstein LZ, Egger M, Clough-Gorr KM. Multidimensional preventive home visit programs for community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2008;63(3):298-307.
39. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. :11.
40. Mahé I, Plaisance L, Chapelle C, Laporte S, Planquette B, Bertoletti L, et al. Long-Term Treatment of Cancer-Associated Thrombosis (CAT) Beyond 6 Months in the Medical Practice: USCAT, a 432-Patient Retrospective Non-Interventional Study. *Cancers*. 12 août 2020;12(8):2256.
41. Zou R, Tao J, Shi W, Yang M, Li H, Lin X, et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res*. déc 2017;160:41-50.



42. Loo SY, Coulombe J, Dell’Aniello S, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMJ Open*. janv 2018;8(1):e019638.
43. Petermans J, Suarez AS, Hees TV. Observance thérapeutique en gériatrie. *Rev Med Liège*. :6.
44. Strubel D, Jacquot JM, Martin-Hunyadi C. Démence et chutes. *Ann Réadapt Médecine Phys*. févr 2001;44(1):4-12.
45. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, Marottoli R. Risk Factors for Serious Injury During Falls by Older Persons in the Community. *J Am Geriatr Soc*. nov 1995;43(11):1214-21.
46. Murukesu RR, Singh DKA, Subramaniam P, Tan XV, Mohamd Izhar IA, Ponvel P, et al. Prevalence of Frailty and its Association with Cognitive Status and Functional Fitness among Ambulating Older Adults Residing in Institutions within West Coast of Peninsular Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 26 2019;16(23).
47. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ogmundsdottir MH, Steingrímsson E, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Ther Adv Gastroenterol*. janv 2018;11:175628481877794.
48. Macaigne Gilles, Saint-Laurent Celine, Cuvelier Catherine, Harnois Florence, Loison Brigitte. Évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions des IPP dans un centre hospitalier général. *Congrès Francoph Réf Mal Cancers L’appareil Dig*. 22 avr 2014;
49. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Médicale*. févr 2013;42(2):e53-62.
50. Kwok CS, Yeong JK-Y, Loke YK. Meta-analysis: Risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. avr 2011;48(4):768-76.
51. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Warfarin or Rivaroxaban: The Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *Stroke*. mai 2014;45(5):1304-12.
52. Cheong EJY, Goh JIN, Hong Y, Kojodjojo P, Chan ECY. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. mars 2018;71(12):1395-7.
53. Qrwh I, Vhshwpeuh GG. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l’Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d’une vigilance accrue dans leur utilisation. 2013;11.
54. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance.

ANNEXE 1: FICHE DE RECUEIL

Risque de saignement majeur sous AOD

□□□ / □□□ / □□□

**Maladie thrombo-embolique veineuse**

- Anticoagulant oral direct  RIVAROXABAN  APIXABAN  DABIGATRAN
- Evénement thrombo-embolique :  TVP  EP  Autre :.....
- Date de l'événement thrombo-embolique :  < 1 mois,  entre 1 et 3M,  > 3M,  > 6M

**Saignement :**

- Majeur  Mineur
- Délai depuis l'introduction de l'AOD :  < 1 mois  < 3 mois  < 6 mois  > 6mois
- Respect de la posologie usuelle de l'AOD  Oui  Non  
Si non :  surdosé  sous-dosé  non-respect de la fonction rénale

**Caractéristiques médico-sociales :**

- Age (années) : ..... Sexe.....
- Comorbidités :

**Score de CHARLSON**

<input type="checkbox"/>	Tumeur solide métastatique	6 points
<input type="checkbox"/>	SIDA	4 points
<input type="checkbox"/>	Maladie hépatique modérée à sévère	4 points
<input type="checkbox"/>	N'importe quelle tumeur incluant leucémie et lymphome	2 points
<input type="checkbox"/>	Maladie hépatique légère	2 points
<input type="checkbox"/>	Hémiplégie	2 points
<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque congestive	2 points
<input type="checkbox"/>	Démence	2 points
<input type="checkbox"/>	Maladie chronique pulmonaire	1 point
<input type="checkbox"/>	Maladie rhumatologique	1 point
<input type="checkbox"/>	Maladie rénale	1 point
<input type="checkbox"/>	Diabète avec complications chroniques	1 point

**Score total : ...../24**

- Tabagisme actif       Alcoolisme actif
- Antécédent d'hémorragie
  - ATCD d'hémorragie gastro-intestinale
  - ATCD d'hémorragie cérébrale
  - ATCD d'hémorragie intra-thoracique (hémopéricarde, hémothorax...)
  - ATCD d'hématome musculaire profond
- Antécédent d'AVC ou d'AIT
- Troubles cognitifs
- Cancer solide       actif       guéri
- Hémopathie       SMD     SMP     Leucémie     Lymphome
- Insuffisance rénale :  clairance (CKD) < 60mL / min,     clairance (CKD) < 30mL / min
- Insuffisance hépatique (dont cirrhose hépatique) ; score Child : ....
- Insuffisance cardiaque
- HTA       Troubles de rythme cardiaque       Antécédent d'infarctus       AOMI
- INR instable (si traitement antérieur par AVK)
- Relai HBPM/HNF/AVK → AOD
- Hospitalisation dans les 12 derniers mois

- Traitements

- Antiagrégant plaquettaire :
  - ASPIRINE     PLAVIX     BRILIQUE
- Polymédication ( > 5 molécules différentes)
- AINS
- IPP
- Inobservance thérapeutique

Inhibiteur CYP 4A3 et P-gp :

- Amiodarone       Quinidine
- Antifongique       Macrolide

Inducteur CYP 4A3 et P-gp :

- Carbamazépime       Rifampicine

**Bilan biologique :**

INR :                    TP :                    TCA :

Hb :                    Plaquettes :

Créatininémie :                    Clairance (CKD) :

CRP :

ASAT :                    ALAT :                    Bilirubine totale :

Troponine :

**Evaluation gériatrique :**

**MMS :** ..... / 30

**Nutrition :**  Poids : ..... Kg,  Taille : ..... cm,  IMC : .....

Albumine : ..... g/L

Pas de dénutrition       Dénutrition modérée       Dénutrition sévère

**Fonctionnel :**

Antécédent de chute (date :  < 1 mois    < 3 mois    < 6 mois    < 1 an    > 1 an)

**Dépendance**

- Score ADL : .... / 6

- Aides à domicile :  Oui    Non

**Conformité de la prescription AOD**

Indication présente

Dosage correct      si non :  surdosé    sous-dosé

Critères de restriction de dose respectés

**Devenir du patient :**

Décès       Convalescence       EHPAD       RAS       Transfert autre service

Décompensation d'une pathologie autre       Aggravation dépendance

# SERMENT D'HIPPOCRATE

**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

## **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.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, 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 moeurs 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.

## RISQUES DE SAIGNEMENT DES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS TRAITÉS PAR ANTICOAGULANT ORAUX DIRECT POUR UNE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

**INTRODUCTION :** La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui regroupe thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire, est la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité cardio-vasculaire en France. Son incidence et sa mortalité augmentent avec l'âge. Son traitement repose sur les anticoagulants parmi lesquels les anticoagulants oraux directs (AOD) dont la principale complication est représentée par les hémorragies, réparties en deux catégories : majeures c'est-à-dire menaçant le pronostic vital, et mineures. La survenue d'un saignement sous AOD est plus fréquente et plus grave chez le sujet âgé.

**OBJECTIF :** Évaluer le risque de saignement sous AOD des sujets âgés de plus de 75 ans traités pour une MTEV avec en objectif principal la mesure de la prévalence des accidents hémorragiques.

**MATERIEL ET METHODE.** Étude observationnelle descriptive, rétrospective, réalisée à partir des dossiers médicaux des patients de plus de 75 ans hospitalisés de mars 2015 à août 2019 dans le service de Médecine post-urgence du CHU de Clermont-Ferrand pour prise en charge d'une embolie pulmonaire symptomatique traitée par AOD.

**RESULTATS.** Sur la période d'étude, 133 personnes répondaient aux critères d'inclusion parmi lesquelles 93 (69,9%) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de  $83.3 \pm 5.3$  ans. Le score de Charlson médian était de 2 avec l'hypertension artérielle (72,2%), l'insuffisance rénale chronique (48,8%) et la dénutrition (58,4%) comme antécédents dominants. 21 saignements (15,8%) ont été observés dont 3 majeurs et 18 mineurs. Il semblerait que les patients avec un score de comorbidités plus élevé (Charlson) ( $p=0.07$ ), des troubles neurocognitifs ( $p=0.40$ ), un cancer actif ( $p=0.36$ ), dénutris ( $p=0.80$ ) et traités par RIVAROXABAN soient plus sujets aux hémorragies.

**CONCLUSION :** Le risque de saignement sous AOD pour traitement d'une MTEV chez le sujet de plus de 75 ans est important en termes de prévalence mais les hémorragies sont le plus souvent mineures. Une évaluation gériatrique globale semblerait nécessaire avant leur prescription ainsi qu'une surveillance biologique étroite de la fonction rénale.

**MOTS CLES :** Sujet âgé ; maladie thrombo-embolique veineuse ; hémorragie ; anticoagulants oraux directs