



**HAL**  
open science

# Analyse des évènements hémorragiques en période d'épidémie de COVID19 en service de médecine polyvalente du CH Henri Mondor d'Aurillac

Arthur Bromet

► **To cite this version:**

Arthur Bromet. Analyse des évènements hémorragiques en période d'épidémie de COVID19 en service de médecine polyvalente du CH Henri Mondor d'Aurillac. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04569315

**HAL Id: dumas-04569315**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04569315>**

Submitted on 6 May 2024

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BROMET Arthur

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 2024

ANALYSE DES ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE DE  
COVID19 EN SERVICE DE MÉDECINE POLYVALENTE DU CH HENRI MONDOR  
D'AURILLAC

Directeurs de thèse :

Monsieur MANIA Alexandre, Docteur, CH Aurillac, médecine interne

Monsieur VILANOVA Arnaud, Docteur, CH Aurillac, médecine générale

Président du jury :

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

Membre du jury :

Monsieur LEBRETON Aurélien, Professeur, UFR de Médecine et des professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand, hématologie



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BROMET Arthur

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 2024

ANALYSE DES ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE DE  
COVID19 EN SERVICE DE MÉDECINE POLYVALENTE DU CH HENRI MONDOR  
D'AURILLAC

Directeurs de thèse :

Monsieur MANIA Alexandre, Docteur, CH Aurillac, médecine interne

Monsieur VILANOVA Arnaud, Docteur, CH Aurillac, médecine générale

Président du jury :

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

Membre du jury :

Monsieur LEBRETON Aurélien, Professeur, UFR de Médecine et des professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand spécialité, hématologie



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

**PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

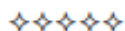
: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

**PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

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

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD** Mathias  
  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOT** Vanessa  
: **PAQUIS** François



## **UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

**DOYENS HONORAIRES**

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

**DOYEN-DIRECTEUR  
DIRECTRICE ADMINISTRATIVE**

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

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LAURICHESSE Henri - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - LUSSON Jean-René - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - PHILIPPE Pierre - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VIALLET Jean-François - VERRELLE Pierre - Mme VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - BIGNON Yves Jean - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - DURIF Franck - ESCHALIER Alain - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - - POULY Jean-Luc - VORILHON Philippe

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
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	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie

M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire

### **1ère CLASSE**

M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
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
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie

### **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.	CORNELIS François	Génétique
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale

M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
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
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. BIAU Julian	Radiothérapie
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. ERIVAN Roger	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. MATHIEU Sylvain	Rhumatologie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### 1ère CLASSE

Mme LAPORTE Catherine Médecine Générale

### 2ème CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène Médecine Générale



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### *1ère CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne      Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. CAMBON Benoît      Médecine Générale  
M. BERNARD Pierre      Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme BOUTELOUP Corinne      Nutrition  
Mme FOGLI Anne      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme GOUAS Laetitia      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. DELMAS Julien      Bactériologie  
M. ROBIN Frédéric      Bactériologie  
M. MARCEAU Geoffroy      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme MINET-QUINARD Régine      Biochimie Biologie Moléculaire

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel      Biophysique et Traitement de l'Image  
Mme GOUMY Carole      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Mme VERONESE Lauren      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Mme MIRAND Audrey      Bactériologie Virologie  
M. OUCHCHANE Lemlih      Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
Mme COSTE Karen      Pédiatrie  
Mme AUMERAN Claire      Hygiène Hospitalière  
Mme NOURRISSON Céline      Parasitologie - Mycologie  
Mme PONS Hanaë      Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction  
M. COLL Guillaume      Neurochirurgie  
M. GODET Thomas      Anesthésiologie-Réanimation et  
Médecine Péri-Opératoire

### **2ème CLASSE**

M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique
M. ANIORT Julien	Néphrologie
M. CLERFOND Guillaume	Cardiologie
Mme DUPUY Claire	Médecine Intensive – Réanimation
Mme JULIAN Valérie	Physiologie
M. LAHAY Clément	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
Mme ROLLAND-DEBORD Camille	Pneumologie
M. ROUANET Jacques	Dermato-Vénérologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BIDET Yannick	Oncogénétique

### **CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
Mme MONIER Florie	Psychologie
Mme POLICARD Florence	Sciences Infirmières

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale
M. MENINI Thibault	Médecine Générale
Mme BŒUF-GIBOT Sylvaine	Médecine Générale
M. HIDALGO BACHS Louis	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS ET DEDICACES

**À Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT.** Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Le regard et l'expertise que vous porterez sur notre travail ne pourra être qu'enrichissant. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**À Monsieur le Professeur Aurélien LEBRETON.** Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. L'évaluation et les commentaires que vous porterez sur notre travail ne pourra être qu'instructif. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**À Monsieur le Docteur Alexandre MANIA.** Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de la diriger. Tes compétences ne sont plus à prouver et tu restes ma boussole dès que j'ai une question sans réponse dans cet océan de connaissances qu'est la médecine.

**À Monsieur le Docteur Arnaud VILANOVA.** Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de la diriger. Les moments passés à tes côtés, en tant qu'étudiant, confrère, ami, ont toujours été riches et ton compagnonnage a été bien plus important que tu ne le penses.

**À mes parents,** merci pour tout. Mes réussites sont les vôtres et chaque jour j'essaie de vous rendre fier.

**À mes grands-parents,** merci d'avoir été et d'être à mes côtés. Vous n'imaginez pas quelle importance vous avez dans ma vie.

**À mon frère,** ta loquacité et ta pétulance sont uniques. Tu restes un exemple pour moi dans bien des domaines.

**À ma famille,** mes oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour votre soutien et votre amour. Même si l'on se voit moins, je ne vous oublie pas.

**À mes amis,** merci d'être là. Partager des moments avec vous est toujours un privilège. De Saint-Simon à Lille, de Nantes à Bully, de Lançon à Bort, de Brive à Clermont, d'Aurillac au Puy, vous avez tous une place particulière dans mes pensées et dans mon cœur.

**À mes maîtres de stages,** merci pour votre compagnonnage. Vous m'avez transmis votre savoir et votre passion de la médecine. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

**À mes collègues et à mon prédécesseur,** merci de votre accueil, de votre confiance, et de votre bienveillance. Je ferai tout pour en être digne.

**À Laurie,** merci pour ton amour. Ton sourire, ton énergie, et ta volonté me sont indispensables pour continuer d'avancer.

## Table des matières

1. Liste des tableaux et figures.....	12
2. Liste des abréviations.....	13
3. Introduction.....	14
4. Matériel et méthodes.....	15
a. Principes de l'étude.....	15
b. Recueil des données.....	15
c. Critères d'évaluation.....	17
d. Analyses statistiques.....	18
5. Résultats.....	20
a. Caractéristiques démographiques générales.....	20
b. Caractéristiques des évènements hémorragiques.....	23
i. Description générale.....	23
ii. Comparaison des anticoagulants prescrits.....	23
iii. Description des relais d'anticoagulants.....	24
iv. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs.....	25
c. Description de la sous-population de patients COVID.....	26
d. Description des évènements hémorragiques chez les patients COVID et non COVID.....	26
e. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs chez les patients COVID.....	27
f. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs chez les patients non COVID.....	28
g. Evaluation des bonnes pratiques sur la prescription des anticoagulants.....	28
i. Adaptation aux recommandations.....	28
ii. Adaptation aux poids.....	29
iii. Adaptation à la fonction rénale.....	29
iv. Conformité des relais d'anticoagulants.....	29
v. Bilan de coagulation au moment de l'évènement hémorragique.....	31
6. Discussion.....	33
7. Conclusion.....	38
8. Bibliographie.....	40
9. Annexes.....	45

## 1. Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Diagramme de flux à l'inclusion.....	21
Figure 2 : Description des relais d'anticoagulants.....	25
Figure 3 : Analyse des relais AOD -> HBPM.....	30
Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population.....	22
Tableau 2 : Comparaison des événements hémorragiques majeurs et non majeurs.....	25
Tableau 3 : Types d'hémorragies selon le site.....	27

## 2. Liste des abréviations

ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation atriale

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AOD : anticoagulant oraux direct

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

BARC : bleeding academic research consensus

CGR : concentré de globule rouge

CH : centre hospitalier

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

COVID : coronavirus disease

CRP : protéine C réactive

GFHT : groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ISTH : international society on thrombosis and haemostasis

IV : intra-veineux

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

OMEDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

ORL : oto rhino laryngologie

SC : sous-cutané

SCA : syndrome coronarien aigu

TCA : temps de céphaline activé

TP : taux de prothrombine

USC : unité de soins continus

VGM : volume globulaire moyen

VVC : voie veineuse centrale

### 3. Introduction

Durant l'hiver 2020/2021, la prise en charge des patients hospitalisés dans le service de médecine polyvalente du CH d'Aurillac a été marquée par la COVID19. Le risque thrombotique accru lié à cette maladie s'est vite révélé. Des protocoles d'anticoagulation curative ou préventive renforcée ont été diffusés rapidement. Chez tous les patients hospitalisés, il était proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD, par une héparinothérapie curative (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses).

Pendant cette période, nous avons pris en charge des épisodes hémorragiques parfois graves. Ces événements nous semblaient inhabituels et d'incidence plus élevée, plus marqués chez les patients qui étaient hospitalisés pour une pneumopathie à COVID19.

La prescription d'anticoagulants repose sur l'appréciation de la balance bénéfique/risque entre thrombose et hémorragie. Or, les protocoles de prévention du risque thrombotique lors du COVID ne tenaient pas compte initialement du risque hémorragique de nos patients. À la vue de la littérature, certains facteurs de risque de saignement sont identifiés tels que le sexe masculin, une insuffisance rénale/hépatique, un antécédent de saignement, une thrombopénie ou la prescription d'un anticoagulant (1, 2). Certains scores existent sans qu'aucun ne soit aujourd'hui formellement recommandé en pratique (3, 4). On peut citer : le score de risque hémorragique IMPROVE (5, 6), le score RIETE chez les patients anticoagulés dans le cadre d'une MTEV (7), ou encore le score HAS-BLED chez les patients traités pour une fibrillation atriale (8).

Nous avons donc décidé de revenir sur ces événements hémorragiques, les caractériser et évaluer les pratiques du service de médecine polyvalente pour vérifier qu'elles étaient en accord avec les recommandations de l'époque concernant la prescription d'anticoagulant. Les objectifs secondaires étaient de rechercher un éventuel facteur favorisant ces événements hémorragiques.

## **4. Matériel et méthodes**

### **a. Principes de l'étude**

Nous avons réalisé une étude quantitative observationnelle rétrospective monocentrique chez les patients hospitalisés dans le service de médecine polyvalente du CH d'Aurillac du 1<sup>er</sup> novembre 2020 au 31 mai 2021. Tout patient présent dans le service le 1<sup>er</sup> novembre 2020 était inclus, et tout patient sorti après le 31 mai 2021 était exclu.

Les patients ont été inclus via les données du département d'informatique médical du centre hospitalier, puis via les dossiers informatiques et papiers des patients.

L'étude a été validée par la CNIL (MR004) avec inscription au registre de l'Université Clermont Auvergne.

### **b. Recueil des données**

Nous avons raisonné en séjour intra-hospitalier. C'est-à-dire que tout patient transféré dans un autre service puis réadmis constituait un même séjour, dit fusionné. En revanche, tout patient sorti de l'hôpital et réadmis constituait deux séjours distincts.

Premièrement, une lecture de chaque dossier informatique a été réalisée et deux critères ont été relevés : la survenue d'une infection à COVID19 et/ou la survenue d'un évènement hémorragique pendant le séjour.

Pour retenir une infection à COVID19, nous cherchions la mention dans le dossier de pneumopathie à COVID19 ou test positif à COVID19 qui nécessitait un isolement et/ou un traitement.

Nous avons inclus tous les séjours où nous pouvions suspecter ou confirmer un évènement hémorragique (par exemple « anémie », « transfusion », « méléna » etc.).



Deuxièmement, la lecture de chaque dossier a permis d'exclure certains évènements hémorragiques : survenue avant l'hospitalisation (sans lien avec les pratiques du service), cause d'anémie ou de transfusion évidente autre qu'une hémorragie (anémie inflammatoire bilantée, anémie chronique par insuffisance rénale chronique, effet secondaire d'une chimiothérapie, anémie connue et non majorée pendant le séjour, etc.).

S'il persistait un doute, le dossier était discuté avec 2 séniors de médecine polyvalente et médecine interne, et la décision d'inclure ou d'exclure un dossier a été à chaque fois prise à l'unanimité des trois voix.

Troisièmement, chaque dossier informatique où était survenu un évènement hémorragique a été repris pour approfondir différentes données : sexe, âge, antécédents (HTA, AVC, cancer, pathologie rhumatismale, antécédent d'hémorragie, anémie, immobilisation récente, chute, insuffisance rénale chronique, cirrhose, cardiopathie, démence, diabète, exogénose, tabagisme actif), traitement habituel par AINS ou aspirine, traitement habituel par un anticoagulant, INR instable, présence d'une VVC, présence d'une thrombose distale, présence d'un ulcère gastro-duodéal à l'entrée, type d'anticoagulant prescrit avec posologie et adaptation à la fonction rénale et au poids (à l'entrée dans le service et au moment de l'évènement hémorragique), autres traitements prescrits (AINS, anti-agrégants plaquettaires, corticoïdes, IPP), infection à COVID19 (traitement par oxygénothérapie, transfert en USC ou réanimation), conséquences de l'évènement hémorragique (embolisation, transfert en USC ou réanimation, transfusion CGR, décès).

Le poids retenu était celui réalisé à l'entrée du patient, ou à défaut la mesure la plus proche de la date de séjour du patient.

La taille retenue était celle réalisée à l'entrée ou pendant le séjour ou à défaut la mesure la plus grande récupérée dans le dossier du patient.

Concernant les données biologiques, celles retenues correspondaient au bilan d'entrée du patient (fait dans le service de médecine polyvalente ou non) sur lequel s'était basé le médecin pour prescrire les traitements du patient : hémoglobinémie, VGM, plaquettes, créatininémie, clairance Cockcroft et CKD EPI, CRP, albuminémie, fibrinogénémie, Ddimères, TP, INR.

L'albuminémie retenue était la plus basse pendant le séjour ou dans les trente jours précédant le séjour (demi-vie de 20 à 30 jours), et n'a pas été corrigée à la CRP.

Nous avons aussi recherché les bilans de coagulation au moment de l'évènement hémorragique (plaquettes, TP, INR, TCA, antiXa, fibrinogénémie).

Le nombre de CGR retenus était le nombre total perfusés en rapport avec l'évènement hémorragique dans le service de médecine polyvalente et tous les autres lieux où le patient avait pu être pris en charge, grâce au logiciel EDITAL.

Lorsque le patient avait été traité par HNF, l'adaptation du dosage à la clairance de la créatinine était jugée adaptée par défaut dès lors que celle-ci était inférieure à 30 mL/min (clairance Cockcroft) ou mL/min/1.7m<sup>2</sup> (clairance CKD-EPI).

Chaque dossier papier où avait eu lieu un évènement hémorragique a été repris pour trouver le score de Norton et vérifier la concordance des poids et tailles par rapport aux dossiers informatiques. L'échelle de Norton, détaillée en annexe 1, est un outil recommandé et utilisé pour prédire le risque d'ulcère de pression des patients hospitalisés (9, 10).

Enfin, nous avons calculé les 3 scores de risque hémorragiques les plus utilisés actuellement : le score RIETE (7) détaillé en annexe 2, le score HAS-BLED (8) détaillé en annexe 3, et le score IMPROVE bleeding (6) détaillé en annexe 4.

### **c. Critères d'évaluation**

Le critère de jugement principal était la conformité des pratiques professionnelles aux recommandations des sociétés savantes sur la gestion des anticoagulants (choix de la molécule

avec l'indication et la fonction rénale, adaptation de la posologie au poids réel/fonction rénale, chronologie du relai). Concernant la prescription d'anticoagulant dans la prévention du risque thrombotique des patients hospitalisés, nous nous sommes appuyés sur les recommandations de l'Afssaps de décembre 2009 et du Vidal mises à jour en juin 2019 (11, 12). Concernant l'anticoagulation curative des patients ayant une MTEV ou un trouble du rythme cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant, nous nous sommes basés respectivement sur les recommandations de la Société de pneumologie de langue française datant de 2019 (13) et de la Société européenne de cardiologie datant de 2020 (14). Pour les patients hospitalisés pour une infection à COVID19, nous nous sommes basés sur les propositions du GIHP et du GFHT d'avril 2020 (15). Pour les relais d'anticoagulants, selon les cas, nous nous sommes appuyés sur les recommandations du GIHP révisées en 2016 (16) et un OMEDIT Centre datant de 2019, associés au RCP des médicaments (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Les évènements hémorragiques ont été classés en majeur ou non majeur selon la classification de l'ISTH (26), détaillée en annexe 5. De plus, nous avons classé les évènements hémorragiques non majeurs en évènement hémorragique cliniquement significatif ou mineur qui correspondent respectivement au type 2 ou type 1 de la classification BARC (27), détaillée en annexe 5.

Le critère de jugement secondaire était la recherche de facteur en lien avec un surrisque d'évènement hémorragique. Pour cela, nous avons recherché les différentes comorbidités et relevé plusieurs paramètres biologiques retrouvés dans la littérature comme pouvant favoriser la survenue d'un évènement hémorragique (1, 2, 28, 29).

Les critères de dénutrition étaient ceux de l'époque, datant de 2019 (30), détaillés en annexe 6.

#### **d. Analyses statistiques**

Tous les tests statistiques ont été considérés pour un risque d'erreur de 1ère espèce bilatéral de 5%. Les données catégorielles sont exprimées en effectifs et fréquences associées tandis que

les données quantitatives sont présentées par la moyenne  $\pm$  écart-type au regard de la distribution statistique. La comparaison entre groupes indépendants concernant les paramètres catégoriels a été réalisée via le test du Chi2 ou le test exact de Fisher si approprié. Les données quantitatives ont été comparées entre groupes par le test t de Student.

## **5. Résultats**

### **a. Caractéristiques démographiques générales**

Du 1<sup>er</sup> novembre 2020 au 31 mai 2021, 455 séjours de patients ont été comptabilisés en médecine polyvalente au CH d'Aurillac. Parmi eux, 11,0 % présentés un évènement hémorragique durant leur séjour (N=50).

Parmi les patients hospitalisés pour une infection à COVID19 (N=260), 13,1% ont eu un évènement hémorragique (N=34), et 8,2% des patients n'ayant pas eu d'infection à COVID19 (N= 195) ont eu un évènement hémorragique (N=16) (p 0,14).

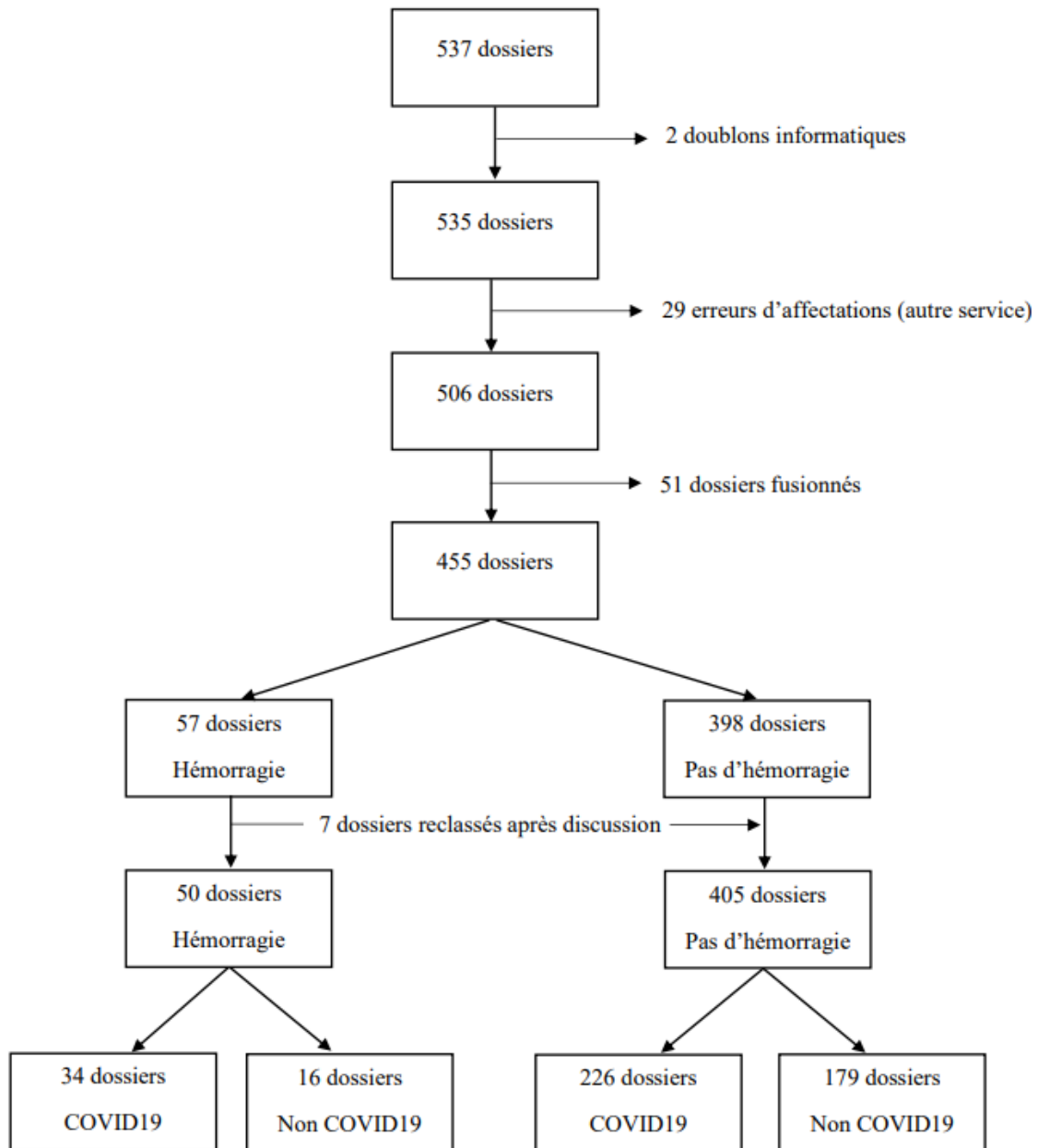


Figure 1. Diagramme de flux à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques de la population, avec les principaux antécédents, les données du bilan biologique à l'entrée, ainsi que les principales thérapeutiques prescrites, sont repris dans le tableau ci-dessous. Une majorité des patients avaient plus de 75 ans, une comorbidité cardio-vasculaire, et étaient dénutris.

	Tous patients	N = effectifs	Données manquantes
Âge (année)	80,18+/-11,04	50	0
Âge > 75 ans	74%	37	0
Genre (% femme)	44%	22	0
IMC (Kg/m2)	27,69+/-6,34	49	1
Obèse (IMC ≥ 30)	31%	15	1
Echelle de Norton	13,63+/-3,32	48	2
Norton ≤ 14	58%	27	2
Antécédents :			
HTA	60%	30	0
AVC	12%	6	0
Cancer	40%	20	0
Antécédent d'hémorragie	26%	13	0
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	36%	18	0
Insuffisance rénale chronique sévère	14%	7	0
Cardiopathie	76%	38	0
Démence	26%	13	0
Diabète	40%	20	0
Exogénose chronique	14%	7	0
Tabagisme actif	10%	5	0
Pneumopathie à Covid19	68%	34	0
Dénutrition	84%	42	0
Dénutrition sévère	70%	35	0
Anémie à l'entrée	58%	29	0
Microcytose à l'entrée	8%	4	0
Thrombopénie à l'entrée	24%	12	0
Créatininémie (µmol/L)	140,74	50	0
Clairance Cockcroft (mL/min)	54,73	50	0
Clairance CKD EPI (mL/min/1,7m²)	52,18	50	0
CRP (mg/L)	92,72	49	1
Albuminémie (g/L)	25,05	41	9
Fibrinogénémie (g/L)	5,27	22	28
Ddimères (ng/mL)	1740,48	23	27
TP (%)	71,82	39	11
INR	1,66	39	11
Evènement hémorragique majeur	56%	28	0
Anticoagulant prescrit à l'entrée :			
Anticoagulation préventive	38%	19	0
HBPM	28%	14	0
HNF	10%	5	0
Anticoagulation curative	60%	30	0
HNF	14%	7	0
HBPM	26%	13	0
AVK	4%	2	0
AOD demi dose	8%	4	0
AOD pleine dose	8%	4	0
Pas d'anticoagulation	2%	1	0
Intéractions :			
IPP	68%	34	0
Antiagrégant plaquettaire	40%	20	0
AINS	0%	0	0
Corticoïdes	54%	27	0
Riete score	2,79	50	0
Riete score > 4	12%	6	0
HAS-BLED score	2,32	50	0
HAS-BLED score > 3	12%	6	0
Improve bleeding score	5,91	50	0
Improve bleeding score ≥ 7	38%	19	0

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population

## **b. Caractéristiques des évènements hémorragiques**

### **i. Description générale**

Il y a eu 56% d'évènements hémorragiques majeurs (N=28), 38% d'évènements hémorragiques cliniquement significatifs (N=19), et 6% d'évènements hémorragiques mineurs (N=3).

Les évènements hémorragiques sont survenus dans 32% des cas sous anticoagulation préventive (N=16), dans 66% des cas sous anticoagulation curative (N=33), et dans 2% des cas sous aucune anticoagulation (N=1).

Les évènements hémorragiques ont eu pour conséquences le décès dans 16% des cas (N=8), une embolisation dans 2% des cas (N=1), un transfert en USC ou réanimation dans 12% des cas (N=6), une transfusion de CGR dans 54% des cas (N=27), et une transfusion d'au moins 2 CGR dans 46% des cas (N=23).

Il y a eu 68% des séjours hémorragiques qui concernaient des patients COVID (N=34). Parmi eux, 82% ont nécessité une oxygénothérapie aux lunettes (N=28), 18% ont été traités par oxygénothérapie nasale à haut débit (Optiflow®) (N=6), 21% ont été hospitalisés à la suite d'un séjour en USC ou réanimation (N=7), et 12% ont été transférés en USC ou réanimation (N=4).

Les patients COVID qui présentaient un événement hémorragique avaient plus de 75 ans dans 76% des cas, 59% d'entre eux étaient des hommes, 36% étaient obèses, 74% avaient une comorbidité cardio-vasculaire, 47% avaient une insuffisance rénale chronique modérée ou sévère, et 44% étaient diabétiques.

### **ii. Comparaison des anticoagulants prescrits**

A l'entrée dans le service, 60% des patients ont reçu une anticoagulation curative (N=30) : 87% étaient déjà en cours avant l'hospitalisation (N=26) et 13% ont été initiées (N=4) (2 thromboses, 1 SCA, 1 hypercoagulabilité COVID). Au moment de l'évènement hémorragique, 66% des



patients étaient sous anticoagulation curative (N=33), des traitements anticoagulants ayant été adaptés devant des suspicion ou des cas confirmés de MTEV.

Au moment de l'évènement hémorragique, la même proportion de patients était sous anticoagulation curative, qu'ils présentaient un COVID ou non (71% vs 63%, p 0,8) et la proportion d'évènement hémorragique chez des patients sous anticoagulation curative était la même, que l'hémorragie soit majeure ou non majeure (71% vs 64%, p 0,78).

Par contre, les patients avec un COVID ayant présenté un évènement hémorragique majeur avaient tendance à avoir plus souvent une anticoagulation curative, que les patients non COVID (78% vs 40%, p 0,12).

Au moment de l'évènement hémorragique, 38% des patients avaient une co-prescription d'antiagrégant plaquettaire (N=19), dont 11% avaient une bithérapie antiagrégante (N=2) (évènement cardiologique récent).

### **iii. Description des relais d'anticoagulants**

Pendant leur hospitalisation, 54% des patients ont eu un relais d'anticoagulant (N=27), et 74% de ces relais ont eu lieu chez des patients COVID (N=20).

Pour les patients COVID, le relai avait lieu généralement avant l'évènement hémorragique (76 %). Pour les patients non COVID, le relai avait lieu plutôt après l'évènement hémorragique (86 %).

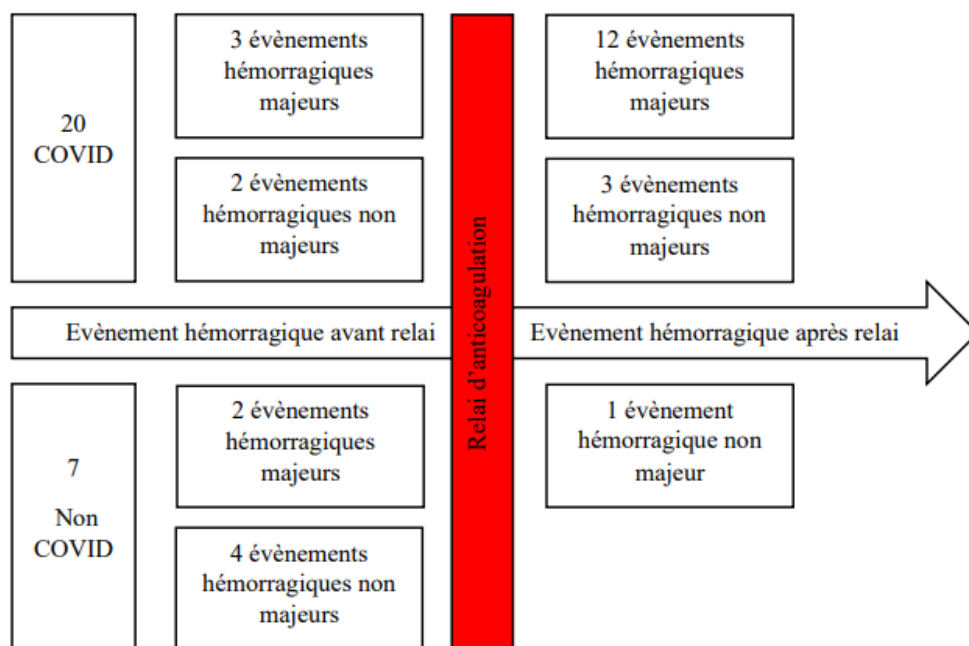


Figure 2. Description de relais d'anticoagulants

#### iv. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs

Il existe un lien significatif entre la survenue d'évènements hémorragiques majeurs et la présence d'une obésité, d'une dénutrition peu importe la sévérité, d'une démence et/ou d'avoir un score de Norton inférieur ou égale à 14.

	Hémorragies majeures (N=28)	Autres hémorragies (N=22)	p	Données manquantes
Âge > 75 ans	71%	77%	0,89	0
<b>Obèse (IMC &gt; 30)</b>	<b>44%</b>	<b>14%</b>	<b>0,03</b>	<b>1</b>
<b>Norton ≤ 14</b>	<b>75%</b>	<b>35%</b>	<b>0,01</b>	<b>2</b>
Antécédents :				0
HTA	61%	59%	0,88	0
Antécédent d'hémorragie	29%	23%	0,89	0
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	46%	27%	0,27	0
<b>Démence</b>	<b>39%</b>	<b>9%</b>	<b>0,02</b>	<b>0</b>
Diabète	46%	32%	0,45	0
Cardiopathie	86%	68%	0,25	0
<b>Dénutrition</b>	<b>100%</b>	<b>64%</b>	<b>0,0006</b>	<b>0</b>
<b>Dénutrition sévère</b>	<b>89%</b>	<b>45%</b>	<b>0,001</b>	<b>0</b>
Anémie à l'entrée	71%	41%	0,06	0
Thrombopénie à l'entrée	18%	32%	0,42	0

Tableau 2. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs

Le score de Riete était supérieur à 4 dans 11% des cas d'évènements hémorragiques majeurs (N=3), et dans 14% des cas d'évènements hémorragiques non majeurs (N=3) (p = 1). Le score HAS-BLED était supérieur à 3 dans 18% des cas d'évènements hémorragiques majeurs (N=5), et dans 5% des cas d'évènements hémorragiques non majeurs (N=1) (p 0,21).

Le score IMPROVE bleeding était supérieur ou égal à 7 dans 43% des cas d'évènements hémorragiques majeurs (N=12), et dans 32% des cas d'évènements hémorragiques non majeurs (N=7) (p 0,61).

Les autres analyses sont en annexe 7.

### **c. Description de la sous-population de patients COVID**

Les patients COVID avaient, de manière significative, davantage un antécédent d'hémorragie (35% vs 6%, p 0,04), de démence (35% vs 6%, p 0,04), et/ou ont davantage bénéficié d'une corticothérapie (71% vs 19%, p 0,0008) que les patients non COVID.

La prescription d'anticoagulant (quel que soit la classe et l'indication) a mieux été adaptée à la clairance CKD EPI chez les patients COVID (97% vs 63%, p 0,003).

Les évènements hémorragiques chez les patients COVID étaient significativement plus souvent majeurs que chez les patients non COVID (68% vs 31%, p 0,03).

Il y avait un nombre significativement moins important de tabagique actif chez les patients COVID que non COVID (3% vs 25%, p 0,03).

Parmi les évènements hémorragiques majeurs, un nombre significativement plus élevé de patients COVID étaient sous corticothérapie en comparaison aux patients non COVID (64% vs 20%, p 0,04), et un nombre significativement moins élevé de patients COVID avaient une thrombopénie à l'entrée (9% vs 60%, p 0,03).

Les autres analyses sont en annexe 8 et 9.

#### d. Description des évènements hémorragiques chez les patients COVID et non COVID

Chez les patients COVID, 53% des hémorragies étaient des hémorragies digestives hautes, des hématomes spontanés de cuisse ou de psoas, ou une hémorragie post geste alors que cela ne concerne que 13% des évènements hémorragiques non COVID.

Type d'hémorragie	Covid (N=34)	Non Covid (N=16)
Digestive	haute	8
	basse	0
	non précisée	2
Spontanée	urinaire	4
	ORL	4
	cuisse	4
	psoas	1
	articulaire	0
	gynécologique	1
Post-acte	urinaire	2
	ORL	1
	post-opératoire	2
Post chute	3	1
Autres	2	2

Tableau 3. Types d'hémorragies selon le site

Parmi les autres types d'hémorragies, on retrouvait :

- Un patient qui présentait des saignements cutanés importants en cours de bilan avec suspicion de saignement digestif associé, sans preuve formelle
- Une anémie d'origine multifactorielle avec carence martiale et suspicion de saignement digestif transfusée de 4 CGR
- Un épisode de déglobulisation avec perte de 2 points d'hémoglobine en 48h transfusée d'1 CGR
- Une hématurie macroscopique sur prostatite chez un patient pour lequel il était suspecté un syndrome myélodysplasique, transfusé de 3 CGR au cours du séjour.

**e. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs chez les patients COVID**

Chez les patients COVID, il y avait un nombre significativement plus important de patients obèses (50% vs 9%, p 0,03), de patients avec un score de Norton  $\leq$  14 (78% vs 40%, p 0,049), et/ou dénutris sévères (96% vs 45%, p 0,002) dans le groupe hémorragie majeure.

Il y avait une tendance forte à un nombre plus important de patients déments (48% vs 9%, p 0,053) dans le groupe hémorragie majeure.

Il y avait un nombre significativement moins important de patients qui présentaient une thrombopénie à l'entrée dans le service dans le groupe hémorragie majeure (9% vs 45%, p 0,02).

Les autres analyses sont en annexe 10.

**f. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs chez les patients non COVID**

Les effectifs trop faibles des 2 groupes n'ont pas permis de réaliser une analyse pertinente.

**g. Evaluation des bonnes pratiques sur la prescription des anticoagulants**

**i. Adaptation aux recommandations**

L'anticoagulation prescrite à l'entrée dans le service pour chaque patient était en accord avec les recommandations (choix de la molécule et de l'indication préventive ou curative avec adaptation à la clairance Cockcroft et/ou CKD EPI et adaptation au poids réel) dans 72% des cas (N=36). Concernant les motifs de non-conformité (N=14), l'héparine était sous dosée dans 71% des cas (N=10), un relais AVK-HBPM n'a pas été réalisé chez 1 patient (7% des cas), de

l'héparine sodique à dose préventive a été prescrite chez 1 patient (7% des cas), une HNF a été prescrite avec une clairance de la créatinine selon Cockcroft et selon CKD-EPI >30 mL/min chez 1 patient (7% des cas), et une anticoagulation curative a été prescrite sans indication chez 1 patient (7% des cas).

## **ii. Adaptation aux poids**

La posologie d'anticoagulation préventive et curative à l'entrée était adaptée au poids réel dans 78% des cas (N=39), adaptée au poids ajusté dans 8% des cas (N=4), et adaptée à aucun poids dans 14% des cas (N=7).

Parmi les 22% des posologies non adaptées au poids réel, 45% concernaient des patients en surpoids (N=5) et 55% des patients obèses (N=6).

## **iii. Adaptation à la fonction rénale**

La posologie d'anticoagulation préventive et curative à l'entrée était adaptée à la clairance de la créatinine selon la formule Cockcroft dans 88% des cas (N=44) et selon la formule CKD EPI dans 86% des cas (N=43).

## **iv. Conformité des relais d'anticoagulants**

Parmi tous les relais, 33% ont été jugés en désaccord avec les recommandations (N=9). Parmi les patients COVID, 40% étaient non conformes (N=8) contre 14 % (N = 1) pour les patients non COVID (p 0,67).

Il y a eu 10 relais AOD vers HBPM, et 30% de ces relais étaient non conformes (N=3),

Sur les 6 relais ayant été réalisés avant l'évènement hémorragique, 5 ont été associés à un évènement hémorragique majeur.

Les relais conformes étaient alors ceux réalisés le plus proche de l'évènement hémorragique.

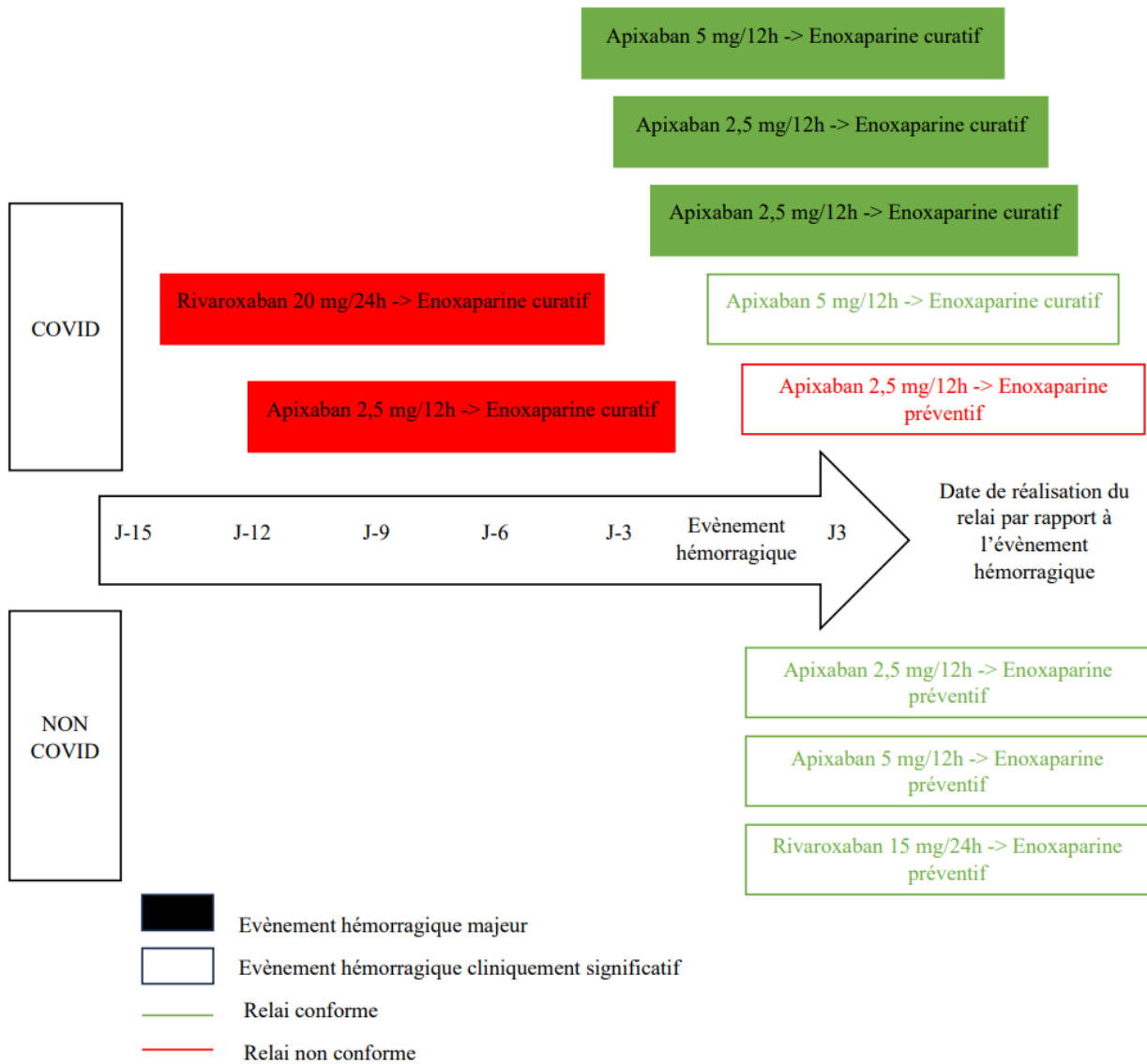


Figure 3. Analyse des relais AOD -> HBPM

- 100% des relais AOD vers HNF étaient non conformes (N=2),
- 33% des relais HNF vers AVK étaient non conformes (N=1),
- 67% des relais HBPM vers HNF étaient non conformes (N=2),
- 50% des relais HBPM vers AOD étaient non conformes (N=1).

Les relais AVK vers HNF (N=1), HNF vers AOD (N=1), HNF SC vers HNF IV (N=1), et HNF vers HBPM (N=4) ont tous été jugés conformes.

Concernant les motifs de non-conformité des relais, 2 ont été jugés non conformes car l'anticoagulation aurait dû être stoppée, 2 car l'anticoagulant était surdosé, 3 car le relais était trop long, 1 car le relais était trop court, 1 car le relais n'était pas indiqué.

Parmi les relais non conformes, 78% ont précédé l'évènement hémorragique (N=7), et 86% d'entre eux concernait des patients COVID (N=6). Concernant celui du patient non COVID, il a précédé un évènement hémorragique non majeur. Parmi les 7 relais non conformes ayant eu lieu avant un évènement hémorragique, 43% des patients étaient en insuffisance rénale aigue ou chronique sévère (N=3), et 57% des patients étaient sous anti-agrégants plaquettaires (N=4).

#### **v. Bilan de coagulation au moment de l'évènement hémorragique**

A plus ou moins 24 heures de l'évènement hémorragique, 98% des patients ont eu un dosage de plaquettes (N=49), dont 18% avaient une thrombopénie (N=9) et 4% une thrombopénie < 50 G/L (N=2).

Concernant le TP. 48% des patients ont eu un dosage (N=24), dont 13% étaient inférieurs à 50% (N=3), et 100% des patients sous AVK ont eu un dosage d'INR (N=2), respectivement de 2,9 et 4,41.

Le TCA a été dosé chez 44% des patients (N=22), dont 45% étaient supérieurs à 1,2 (N=10).

Le fibrinogène était dosé chez 20% des patients (N=10), dont 60% étaient supérieurs à 4 g/L (N=6)

Au moment du saignement, 75% des patients sous HNF à dose curative ont eu un dosage d'anti-Xa (N=6), et 25% des patients sous HNF à dose préventive ont eu un dosage d'anti-Xa (N=1).

Concernant les taux d'anti-Xa chez les patients sous HNF à dose curative, 67% étaient >0,7 UI/mL (N=4), 17% étaient compris entre 0,3 et 0,7 UI/mL (N=1), et 17% étaient <0,3 UI/mL



(N=1). Les 4 dosages > 0,7 UI/mL correspondent à 2 évènements hémorragiques majeurs et 2 évènements hémorragiques non majeurs.

Au moment du saignement, 29% des patients sous HBPM à dose curative ont eu un dosage d'anti-Xa (N=4), et 17% des patients sous HBPM à dose préventive ont eu un dosage d'anti-Xa (N=2).

Concernant les taux d'anti-Xa chez les patients sous HBPM à dose curative, 80% étaient >1,10 UI/mL (N=4) ce qui correspond à 2 évènements hémorragiques majeurs et 2 évènements hémorragiques non majeurs, et 100% étaient >0,7 UI/mL (N=5), ce qui rajoute 1 évènement hémorragique majeurs.

Concernant le taux d'anti-Xa chez le patient sous HBPM à dose préventive, il était <0,10 UI/mL.

## 6. Discussion

Notre étude retrouvait une incidence de 11,0% d'évènements hémorragiques chez les patients hospitalisés en médecine polyvalente sur la période donnée. Ce chiffre est bien supérieur à ceux de la littérature, confirmant l'impression initiale. L'étude IMPROVE retrouvait 3,2% d'hémorragies au bout de 14 jours d'hospitalisation (31). Pour d'autres études, chez des patients avec néoplasie active ou ACFA, l'incidence était de 2,1% (32, 33). L'incidence d'évènements hémorragique chez les patients COVID était de de 13,1%, également supérieure aux données de la littérature : 4,8% dans une étude multicentrique de 2020 (34) et 7,8%, dans une méta-analyse de 2021 (35).

En plus de leur fréquence inhabituelle, la présentation était également différente. Ces évènements hémorragiques étaient majoritairement majeurs chez les patients COVID, contrairement aux patients non COVID (p 0,03). Cette proportion élevée d'hémorragie grave associée au COVID est retrouvée dans la littérature (50 % des évènements hémorragies) (34, 35).

La localisation des hémorragies chez les patients COVID était également singulière avec 53% des hémorragies expliquées par les hémorragies digestives hautes, les hématomes du psoas/cuisse et les hémorragies post actes. Les hémorragies digestives hautes sont bien représentées dans notre étude à hauteur de 24%, mais elles sont aussi très bien décrites dans la littérature, où certaines études retrouvent jusqu'à 3,1% d'hémorragies digestives hautes dans des cohortes de patients COVID hospitalisés (36, 37, 38). Ce qui nous a davantage surpris, ce sont les hématomes du psoas ou de la cuisse qui sont aussi très représenté avec 15%. La littérature rapporte ces complications à type hématomes spontanés, notamment au niveau ilio-psoas et ilio-fémoral, favorisés par la prise d'anticoagulant, la toux, les atteintes de la micro-vascularisation liées au COVID (39, 40, 41). Une autre hypothèse pour expliquer les hématomes de cuisse serait la technique d'injection SC d'héparine par les infirmières du service, dont

certaines purgeaient la bulle d'air de la seringue, et qui aurait pu favoriser des hématomes localement.

Concernant le suivi des recommandations dans notre étude, l'anticoagulation prescrite à l'entrée dans le service pour chaque patient était en accord avec les recommandations dans 72% des cas, ce qui est comparable à la littérature concernant la prescription d'anticoagulation à l'hôpital (42, 43) mais insuffisant pour un médicament à risque comme celui-ci. La multiplicité des indications et des situations particulières augmente ce risque. D'ailleurs, les recommandations sont mieux suivies dans les situations de prescription d'indication précise, comme on peut le voir dans cette étude américaine parue en 2015 qui a retrouvé une conformité de 95% des prescriptions d'anticoagulants à la phase initiale d'une MTEV à l'hôpital (44).

Pour les relais d'anticoagulation, le suivi des recommandations n'était que de 67 %. La littérature présente de nombreux protocoles en situation per-opératoire (16, 45, 46), mais elle est beaucoup moins fournie pour les relais en services de médecine (17).

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, c'est une étude rétrospective monocentrique. De plus, le recueil de certaines données a possiblement été biaisé par le caractère incomplet de certains dossiers, notamment pour les antécédents de tabagisme actif et d'exogénose qui sont souvent omis, et que l'on a souvent considéré comme absent par défaut. En outre, la présence fréquente pendant cette période (environ 30% des patients pris en charge) de médecins intérimaires, qui ne connaissent pas forcément les outils, les méthodes et les protocoles du service, a pu favoriser l'hétérogénéité de la prise en charge des patients.

Par ailleurs, nous avons déterminé l'état de nutrition des patients selon les critères de l'époque, qui ont depuis été mis à jour. Nous avons aussi décidé de relever le taux d'albuminémie le plus bas jusqu'à 30 jours avant le début d'hospitalisation, et nous nous sommes permis, pour certains

patients, de poser le diagnostic de dénutrition à partir de l'albuminémie, le critère phénotypique étant difficile à objectiver à partir du seul dossier du patient. Cela a potentiellement majoré le nombre total de patients dénutris. Pour être tout à fait exhaustif, rappelons que l'albuminémie n'a pas été corrigée à la CRP.

On retrouve dans les caractéristiques de la population de patients COVID ayant eu une hémorragie les principales comorbidités connues des patients à risque de contracter une pneumopathie à COVID19 : genre mâle, âge élevé, obésité, diabète, antécédent de cancer, insuffisance rénale chronique, pathologies cardio-vasculaires dont HTA (47, 48, 49) et une surreprésentation de la corticothérapie, qui fait partie du traitement conventionnel de la pneumopathie à COVID19 oxygénodépendante. Ces éléments sont potentiellement des facteurs de confusion dans la réflexion. Nous n'avons donc pas étudié ces éléments précisément faute de groupe contrôle sans hémorragie.

Pour expliquer ces épisodes hémorragiques fréquents et inhabituels, nous avons soulevé plusieurs pistes de réflexion.

La gestion de l'anticoagulation, principal facteur de risque, est indispensable. Nous avons un nombre élevé de patient sous anticoagulant et notamment à dose curative (71 % pour les patients COVID). Cette anticoagulation curative semble plus à risque de provoquer des événements hémorragiques majeurs, chez des patients COVID par rapport aux patients non COVID (78 % des patients COVID avec événement hémorragique majeur étaient sous anticoagulation curative vs 40% pour les patients non COVID, p 0,12). L'amélioration de la compréhension de cette maladie avec le temps a permis de montrer que la COVID présentait un risque thrombotique important mais que les complications hémorragiques, qui surviennent plus tardivement, existaient et étaient apparues comme une limite à l'anticoagulation à dose majorée (50), avec un changement des recommandations en rapport (51), qui prenaient en compte le risque hémorragique, totalement absent initialement.

Les relais anticoagulants nous interpellent, réalisés pour 54% des patients, principalement chez les patients COVID (74 % des relais). La pandémie de COVID19 a changé les pratiques, les recommandations nous conseillaient en effet de relayer les anticoagulants oraux, notamment pour limiter les interactions médicamenteuses (15). A notre connaissance, très peu de données sont présentes et peu d'études ont analysé la conformité des relais aux recommandations en pratique courante, notamment pour les relais AOD-HBPM qui sont les plus fréquents désormais. Nous n'avons pas de donnée de comparaison du groupe sans hémorragie mais 5 des 6 patients ayant eu un saignement après un relai AOD-HBPM ont eu un saignement majeur, ce qui questionne. Les recommandations conseillent de switcher la dose d'AOD directement par une dose d'HBPM sans prendre en compte le risque hémorragique. Dans les recommandations pré-opératoires, seuls les patients à risques thrombo-embolique très élevé sont éligibles à un relai AOD-HBPM en commençant 12 à 24 heures après la dernière prise (13, 16).

Les autres facteurs de risque hémorragique ont été analysés.

Avec un âge moyen de 80 ans, nous avons une population âgée, supérieure à de nombreuses données de la littérature.

Notre étude retrouve un lien significatif entre l'obésité, la dénutrition, la démence, un score de Norton abaissé et le risque d'évènements hémorragiques majeurs. L'échelle de Norton utilisée initialement pour prédire le risque d'ulcère de pression des patients hospitalisés (9, 10), a été étudiée dans d'autres situations et révélé un lien avec la mortalité à court et long terme des patients hospitalisés (52, 53). Les 5 items étudiées (condition physique, état mental, activité, mobilité, incontinence) rappellent les critères de fragilité. La dénutrition, les troubles cognitifs ou encore la sédentarité chez un patient de plus de 65 ans hospitalisé sont des critères de fragilité reconnus (54, 55).

Malgré cet impact des marqueurs de fragilité, les scores actuels de prédiction du risque hémorragique (RIETE, HASBLED et IMPROVE) se sont avérés à postériori non concluants. La plupart des patients n'avaient pas un score élevé et les scores n'ont pas permis de différencier les patients ayant eu un évènement hémorragique majeur ou non majeur.

Une attention particulière doit être portée à ces patients fragiles (patients âgés, dénutris avec comorbidités dont la démence). Il paraît nécessaire de mieux évaluer la fragilité des patients, en poursuivant le développement d'outils de dépistage pratique de la fragilité. La prescription d'une anticoagulation doit toujours se faire après évaluation du bénéfice/risque mais chez ces patients, une attention toute particulière doit être portée sur ce risque hémorragique non codifié pour l'instant. Il apparaît aussi primordial de surveiller les premiers signes cliniques d'évènements hémorragiques, notamment dans l'infection à COVID19 où des sites anatomiques particuliers sont à risque, et de s'aider des outils à notre disposition, notamment les protocoles thérapeutiques et la biologie, qui peut être très utile pour anticiper et/ou traiter une complication hémorragique.

## 7. Conclusion

Cette étude confirme notre impression initiale qu'un nombre important de patients ont eu des complications hémorragiques dans le service de médecine polyvalente du CH d'Aurillac, avec une incidence supérieure à celles rencontrées dans la littérature chez les patients COVID et non COVID hospitalisés en médecine. Nous n'avons pas constaté davantage de saignements chez les patients COVID, mais par contre plus de saignements majeurs que chez les patients non COVID. Ces saignements avaient une topographie différente avec davantage d'évènements hémorragiques digestifs hauts ainsi que des hématomes spontanés de cuisse ou du psoas. La présence de comorbidités cardio-vasculaires, la toux, la prise d'anticoagulant et/ou de corticoïdes, et les atteintes de la micro-vascularisation liées à la COVID19 sont des pistes d'explications.

Deux-tiers des patients étaient sous anticoagulation curative lors de l'évènement hémorragique, et plus de la moitié des patients ont fait l'objet d'un relai d'anticoagulant. Un tiers de ces prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations en vigueur. Ce manque de conformité s'explique par la complexité de certaines prises en charge, l'abondance des recommandations, ou encore par la présence régulière de médecins intérimaires, qui a favorisé l'hétérogénéité des prises en charge. Les relais AOD-HBPM conformes ou non conformes semblent associés à un surrisque d'hémorragie majeure.

La recherche de facteurs favorisant aux hémorragies majeures a mis en évidence l'impact de de la nutrition (dénutrition ou obésité), de la dépendance via le score de Norton et de la démence, associés à l'âge moyen élevé (80,18 ans) des patients. Tous ces marqueurs de fragilité doivent être mieux évalués pour améliorer la prise en charge globale de nos patients, notamment l'évaluation du risque hémorragique. Les scores habituels de risque hémorragique sont encore ici insuffisants.

L'exemple de la COVID19 nous a rappelé l'importance de la prescription raisonnée des anticoagulants, avec l'évaluation clinique de la balance bénéfice-risque pas toujours simple à estimer.

La recherche d'un score fiable prédictif du risque hémorragique doit probablement se calquer sur l'évaluation de la fragilité des patients. La prise en compte clinique du risque hémorragique doit également se développer davantage dans les protocoles d'anticoagulation, et en particulier pour les relais AOD-HBPM.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pierre CLAVELOU



Le Président du Jury,

Jeannot SCHMIDT

*Cl. Fer, le 18 décembre 2023*



## 8. Bibliographie

1. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients: Findings From the IMPROVE Investigators. *CHEST*. 1 janv 2011;139(1):69-79.
2. Darzi AJ, Karam SG, Charide R, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Cushman M, Gould MK, et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 14 mai 2020;135(20):1788-810.
3. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 1 févr 2016;41(2):312-20.
4. Junod PA. Les scores cliniques dans la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Une aide dans la décision diagnostique et thérapeutique ? *Revue médicale suisse*. 2016;
5. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost*. 2016;116(09):530-6.
6. The IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score [https://practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formulae%20code%20and%20formulae/Formulae/Bleeding-Risk-Assessment-Score/Improve\\_bleeding\\_risk\\_assessment\\_score.html](https://practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formulae%20code%20and%20formulae/Formulae/Bleeding-Risk-Assessment-Score/Improve_bleeding_risk_assessment_score.html)
7. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. août 2013;132(2):175-9.
8. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. avr 2012;5(2):312-8.
9. Édition professionnelle du Manuel MSD. Table: Echelle de Norton pour prédire le risque d'ulcère de pression. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/echelle-de-norton-pour-pr%C3%A9dire-le-risque-dulc%C3%A8re-de-pression>
10. Qaseem A, Mir TP, Starkey M, Denberg TD. Risk Assessment and Prevention of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 3 mars 2015;162(5):359-69.
11. Afssaps Reco bonnes pratiques : prévention et traitement de la MTEV en médecine <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf>
12. VIDAL Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en milieu médical. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-prophylaxie-en-milieu-medical-2707.html>

13. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti 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. Revue des Maladies Respiratoires. févr 2019;36(2):249-83.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 1 févr 2021;42(5):373-498.
15. Traitement anticoagulants patients COVID-19 Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. <https://sfar.org/download/traitement-anticoagulants-patients-covid-19/>
16. Rouillet DS. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs : Propositions du GIHP. :7.
17. Recommandations pour les relais d'anticoagulants [Prévenir les erreurs liées aux médicaments Anticoagulants Oraux Directs - « Never Events AOD »] [http://www.omedit-centre.fr/AOD/co/Recommandations\\_pour\\_les\\_relais\\_de\\_traitements\\_anticoagulants.html](http://www.omedit-centre.fr/AOD/co/Recommandations_pour_les_relais_de_traitements_anticoagulants.html)
18. RCP LOVENOX 10 000 UI (100 mg)/1 ml sol inj en seringue préremplie. <https://www.vidal.fr/medicaments/lovenox-10-000-ui-100-mg-1-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-10308.html>
19. RCP ANSM Calciparine <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69636132&typedoc=R&ref=R0403314.htm>
20. RCP ANSM Heparine sodique <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65822577&typedoc=R&ref=R0402902.htm>
21. RCP ELIQUIS 5 mg cp pellic. <https://www.vidal.fr/medicaments/eliquis-5-mg-cp-pellic-124227.html>
22. RCP XARELTO 15 mg cp pellic. <https://www.vidal.fr/medicaments/xarelto-15-mg-cp-pellic-113988.html>
23. RCP PREVISCAN 20 mg cp quadriséc. <https://www.vidal.fr/medicaments/previscan-20-mg-cp-quadrisecc-13706.html>
24. RCP SINTROM 4 mg cp quadriséc. <https://www.vidal.fr/medicaments/sintrom-4-mg-cp-quadrisecc-15070.html>
25. RCP ANSM Coumadine <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631925&typedoc=R&ref=R0396807.htm>
26. Schulman S, Kearon C, Scientific the SOCOAOT, Thrombosis SC of the ISO,

Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692-4.

27. Blondon M, Righini M. Evaluation du risque hémorragique en cas de maladie thromboembolique veineuse : état des lieux en 2012. *Rev Med Suisse*. 8 févr 2012;327(5):320-3.
28. Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: A cohort study. *Thrombosis Research*. 1 oct 2017;158:38-43.
29. Mahan CE, Spyropoulos AC, Fisher MD, Fields LE, Mills RM, Stephenson JJ, et al. Antithrombotic Medication Use and Bleeding Risk in Medically Ill Patients After Hospitalization. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1 sept 2013;19(5):504-12.
30. Haute Autorité de Santé Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte)
31. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. janv 2011;139(1):69-79.
32. Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: A cohort study. *Thromb Res*. oct 2017;158:38-43.
33. Amin AN, Robinson SB, Bowdy BD, Jing Y, Johnson BH, Wiederkehr DP. Relationship of hospital-associated bleeding with length of stay and total hospitalization costs in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Journal of Medical Economics*. 3 mai 2016;19(5):490-6.
34. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 23 juill 2020;136(4):489-500.
35. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. mars 2021;159(3):1182-96.
36. Melazzini F, Lenti MV, Mauro A, De Grazia F, Di Sabatino A. Peptic Ulcer Disease as a Common Cause of Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Gastroenterol*. 22 mai 2020;10.14309/ajg.0000000000000710.
37. Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, Penagini R, Frego R, Ardizzone S, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mai 2021;45(3):101521.
38. Makker J, Mantri N, Patel HK, Abbas H, Baiomi A, Sun H, et al. The Incidence and Mortality Impact of Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clin Exp Gastroenterol*. 8 oct 2021;14:405-11.

39. López-Martínez L, Molina-Nuevo JD, Pedrosa-Jiménez MJ, Juliá-Mollá E. Spontaneous Haematomas in Anticoagulated Covid-19 Patients: Diagnosis and Treatment by Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(7):1001-6.
40. Otero-Rodriguez S, Guillen C, Mataix M, Gonzalez-de-la-Aleja P, Cruces-Fuentes E, Mantilla-Pinilla AJ, et al. Severe Spontaneous Hematomas in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2023;2023:6668475.
41. Rogani S, Calsolaro V, Franchi R, Calabrese AM, Okoye C, Monzani F. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr.* 22 déc 2020;20(1):539.
42. Kandemir EA, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S. Assessment of adherence to cancer-associated venous thromboembolism guideline and pharmacist's impact on anticoagulant therapy. *Support Care Cancer.* 1 mars 2021;29(3):1699-709.
43. Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llinás A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res.* mai 2016;141:163-70.
44. Clinical Outcomes and Adherence to Guideline Recommendations During the Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism - Kerri Martinez, Emily Kosirog, Sarah J. Billups, Nathan P. Clark, Thomas Delate, Daniel M. Witt, 2015 [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028015583892>
45. Eijgenraam P. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. 2014;72(3).
46. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, Cherng YG, Tam KW, Tai YH. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* mai 2020;43(5):441-9.
47. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio.* 9 févr 2021;12(1):e03647-20.
48. Adab P, Haroon S, O'Hara ME, Jordan RE. Comorbidities and covid-19. *BMJ.* 15 juin 2022;377:o1431.
49. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* mars 2021;93(3):1449-58.
50. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Gruel Y, Susen S, Godier A, et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 1 avr 2021;40(2):100857.
51. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Anesthésie & Réanimation.* nov 2021;7(6):467-76.

52. Silber H, Shiyovich A, Gilutz H, Ziedenberg H, Tailakh MA, Plakht Y. Decreased Norton's functional score is an independent long-term prognostic marker in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project. *International Journal of Cardiology*. 1 févr 2017;228:694-9.
53. Natanzon SS, Maor E, Klempfner R, Goldenberg I, Shaviv E, Massalha E, et al. Norton score and clinical outcomes following acute decompensated heart failure hospitalization. *J Cardiol*. oct 2020;76(4):335-41.
54. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires)
55. Bonnefoy M. Définition et Concept de Fragilité.

## 9. Annexes

Échelle d'évaluation de NORTON*									
Condition physique		État mental		Activité		Mobilité		Incontinence	
Bonne	4	Alerte	4	Marche normalement	4	Normale	4	Aucune	4
Moyenne	3	Apathique	3	Marche avec une aide	3	Diminuée	3	Occasionnelle	3
Mauvaise	2	Confus	2	Assis au fauteuil	2	Très limitée	2	Urinaire	2
Très mauvaise	1	Inconscient	1	Alité/totalement aidé	1	Immobile	1	Urinaire et fécale	1
<b>Score total :</b>									

Annexe 1. Echelle de Norton

Caractéristiques du sujet	Points
Âge > 75 ans	1
Cancer métastatique	2
Immobilisation ≥ 4 jours	1
Hémorragie majeure récente (< 30 jours)	1,5
TP allongé	1
Clairance de la créatinine < 30 mL/min	1
Plaquettes < 100 G/L	1
Anémie (H : Hb < 13 g/dL, F : Hb < 12 g/dL)	1
Thrombose veineuse distale	-1

Annexe 2. Score de Riete

Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatinémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

INR : international normalized ratio

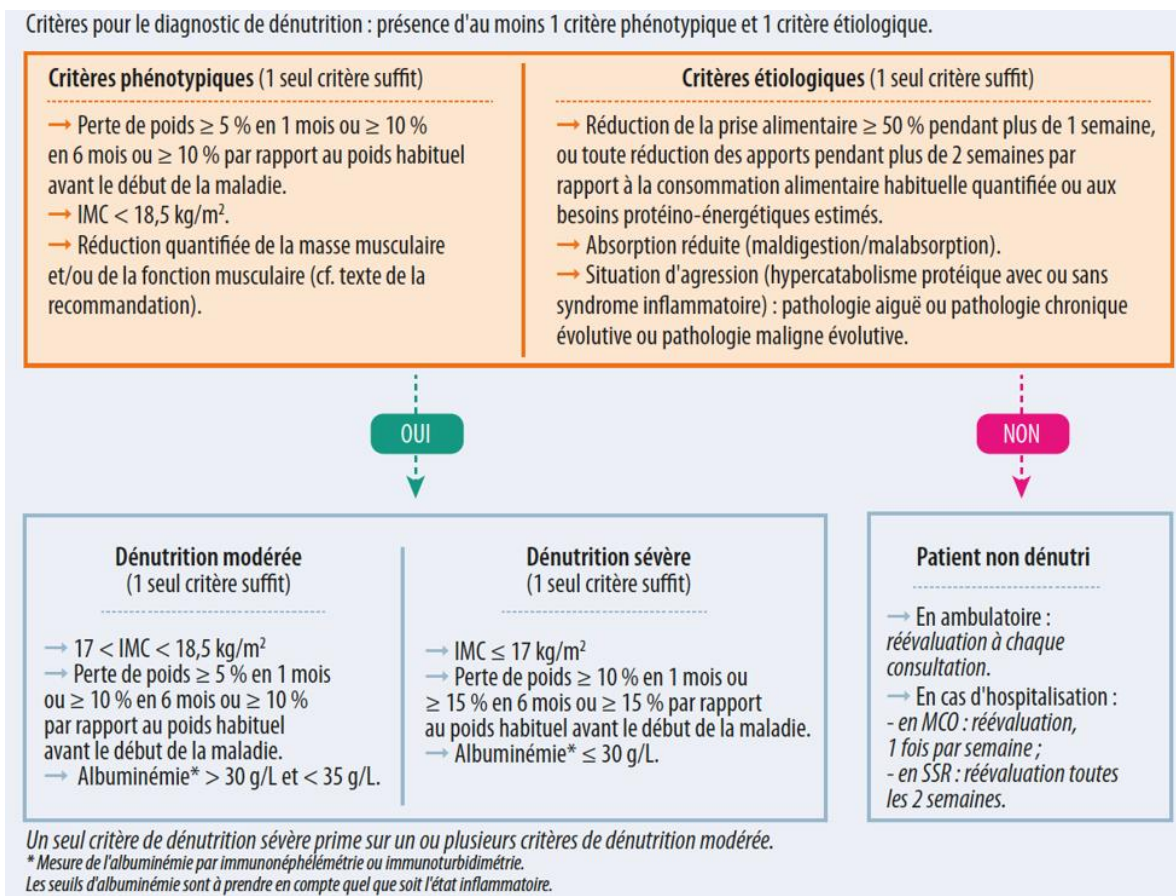
Annexe 3. Score HAS-BLED

<b>Age</b>		
≥85 yrs	<input type="radio"/>	3.5 Points
40-84 yrs	<input type="radio"/>	1.5 Points
<40 yrs	<input type="radio"/>	0 Points
<b>Gender</b>		
Male	<input type="radio"/>	1 Point
Female	<input type="radio"/>	0 Points
<b>Renal Function</b>		
Normal Renal Function [GFR ≥60 ml/min/m <sup>2</sup>	<input type="radio"/>	0 Points
Moderate Renal Failure [GFR 30-59 ml/min/m <sup>2</sup>	<input type="radio"/>	1 Point
Severe Renal Failure [GFR <30 ml/min/m <sup>2</sup>	<input type="radio"/>	2.5 Points
<b>Liver Function</b>		
Normal Liver Function [INR ≤ 1.5]	<input type="radio"/>	0 Points
Liver Failure [INR > 1.5]	<input type="radio"/>	2.5 Points
<b>Platelet Count</b>		
≥50 x 10 <sup>9</sup> /L	<input type="radio"/>	0 Points
<50 x 10 <sup>9</sup> /L	<input type="radio"/>	4 Points
<b>Admission to ICU or CCU</b>		
	<input type="radio"/>	2.5 Points
<b>Central Venous Catheter</b>		
	<input type="radio"/>	2 Points
<b>Active Gastric or Duodenal Ulcer</b>		
	<input type="radio"/>	4.5 Points
<b>Prior Bleeding within previous 3 months</b>		
	<input type="radio"/>	4 Points
<b>Rheumatic Disease</b>		
	<input type="radio"/>	2 Points
<b>Active Malignancy</b>		
	<input type="radio"/>	2 Points

#### Annexe 4. Improve Bleeding score

ISTH	BARC
<b>Critères</b>	
<b>Hémorragie majeure :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatale</li> <li>• Symptomatique dans un organe critique : rétropéritonéal, péricardique, intra-oculaire, intracrânien</li> <li>• Baisse d'hémoglobine de &gt; 20 g/l</li> <li>• Transfusion de ≥ 2 culots érythrocytaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 1 : hémorragie sans conséquence ne nécessitant aucune prise en charge</li> <li>• Type 2 : hémorragie non classée ailleurs, mais nécessitant une prise en charge médicale, une hospitalisation ou une évaluation rapide</li> <li>• Type 3 : hémorragie avec baisse d'hémoglobine de ≥ 30 g/l nécessitant une transfusion, un traitement vasoactif ou une chirurgie/hémorragie intracrânienne, intraoculaire, tamponnade cardiaque</li> <li>• Type 4 : hémorragie après pontage coronarien</li> <li>• Type 5 : hémorragie fatale</li> </ul>

Annexe 5. Types d'hémorragies selon les classifications ISTH et BARC



Annexe 6. Critères de dénutrition



	Hémorragies majeures (N=28)	Autres hémorragies (N=22)	p	Données manquantes
Âge > 75 ans	71%	77%	0,89	0
<b>Obèse (IMC &gt; 30)</b>	<b>44%</b>	<b>14%</b>	<b>0,03</b>	<b>1</b>
<b>Norton ≤ 14</b>	<b>75%</b>	<b>35%</b>	<b>0,01</b>	<b>2</b>
Antécédents :				0
HTA	61%	59%	0,88	0
Antécédent d'hémorragie	29%	23%	0,89	0
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	46%	27%	0,27	0
Insuffisance rénale chronique sévère	18%	9%	0,44	0
<b>Démence</b>	<b>39%</b>	<b>9%</b>	<b>0,02</b>	<b>0</b>
Diabète	46%	32%	0,45	0
Cardiopathie	86%	68%	0,25	0
<b>Dénutrition</b>	<b>100%</b>	<b>64%</b>	<b>0,0006</b>	<b>0</b>
<b>Dénutrition sévère</b>	<b>89%</b>	<b>45%</b>	<b>0,001</b>	<b>0</b>
Anémie à l'entrée	71%	41%	0,06	0
Microcytose à l'entrée	11%	5%	0,62	0
Thrombopénie à l'entrée	18%	32%	0,42	0
Clairance Cockcroft (mL/min)	6345%	6046%	0,83	0
Albuminémie (g/L)	2459%	2592%	0,5	9
CRP (mg/L)	9811%	8610%	0,62	1
Anticoagulation adaptée à l'entrée :				
Poids réel	75%	82%	0,73	0
Poids ajusté	63%	64%	1	1
Intéractions :				
Antiagrégant plaquettaire	39%	41%	1	0
Corticoïdes	64%	41%	0,17	0
IPP	68%	68%	1	0
Riete > 4	11%	14%	1	0
HAS-BLED > 3	18%	5%	0,21	0
Score Improve bleeding ≥ 7	43%	32%	0,61	0

Annexe 7. Comparaison des évènements hémorragiques majeurs et non majeurs

	COVID (N=34)	Non COVID (N=16)	P	Données manquantes
Âge (année)	80,41 +/-11,45	79,69 +/-10,45	0,83	0
Âge > 75 ans	76%	69%	0,81	0
Genre (% femme)	41%	50%	0,78	0
IMC (Kg/m2)	28,37 +/-6,83	26,29 +/-5,09	0,29	1
Obèse (IMC > 30)	36%	19%	0,33	1
Echelle de Norton	13,06 +/-3,44	14,87 +/-2,77	0,08	2
Norton ≤ 14	67%	40%	0,16	2
Antécédents :				
HTA	68%	44%	0,19	0
AVC	13%	13%	1	0
Cancer	44%	31%	0,58	0
<b>Antécédent d'hémorragie</b>	<b>35%</b>	<b>6%</b>	<b>0,04</b>	<b>0</b>
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	47%	19%	0,07	0
Insuffisance rénale chronique sévère	18%	6%	0,41	0
Cardiopathie	74%	88%	0,47	0
<b>Démence</b>	<b>35%</b>	<b>6%</b>	<b>0,04</b>	<b>0</b>
Diabète	44%	31%	0,58	0
Exogénose chronique	9%	25%	0,19	0
<b>Tabagisme actif</b>	<b>3%</b>	<b>25%</b>	<b>0,03</b>	<b>0</b>
Dénutrition	91%	69%	0,09	0
Dénutrition sévère	79%	50%	0,07	0
<b>Evènement hémorragique majeur</b>	<b>68%</b>	<b>31%</b>	<b>0,03</b>	<b>0</b>
Conséquence évènement hémorragique :				
Décès	21%	6%	0,41	0
Embolisation	6%	0%	1	0
Transfert en USC/réanimation	12%	13%	1	0
Transfusion CGR	65%	31%	0,06	0
Transfusion ≥ 2 CGR	53%	31%	0,26	0
Anémie à l'entrée	56%	63%	0,69	0
Microcytose à l'entrée	6%	13%	0,58	0
Thrombopénie à l'entrée	21%	31%	0,49	0
Créatininémie (µmol/L)	154	112	0,14	0
Clairance Cockroft (mL/min)	53	59	0,6	0
Clairance CKD EPI (mL/min/1.7m2)	50	57	0,44	0
CRP (mg/L)	77	124	0,07	1
Albuminémie (g/L)	25	25	0,97	9
Fibrinogénémie (g/L)	5,47	4,56	0,32	28
Ddimères (ng/mL)	1480	2676	0,06	27
TP (%)	70%	76%	0,48	11
INR	1,86	1,29	0,19	11
Anticoagulation adaptée à l'entrée :				
Recommandations	71%	75%	1	0
Clairance Cockroft	94%	75%	0,07	0
<b>Clairance CKD EPI</b>	<b>97%</b>	<b>63%</b>	<b>0,003</b>	<b>0</b>
Poids réel	76%	81%	1	0
Poids ajusté	64%	69%	1	1
Intéractions :				
IPP	68%	69%	1	0
Antiagrégant plaquettaire	35%	50%	1	0
AINS	0%	0%	0,5	0
<b>Corticoïdes</b>	<b>71%</b>	<b>19%</b>	<b>0,0008</b>	<b>0</b>
Score Riete	2,87	2,62	0,63	0
Riete > 4	12%	12,50%	1	0
Score HAS-BLED	2,18	2,63	0,18	0
HAS-BLED > 3	12%	12,50%	1	0
Score Improve bleeding	6,23	5,22	0,21	0
Score ≥ 7	44%	25%	0,23	0

Annexe 8. Comparaison des évènements hémorragiques chez les patients COVID et non COVID

	Hémorragies majeures COVID (N=23)	Hémorragies majeures non COVID (N=5)	P	Données manquantes
Âge > 75 ans	74%	60%	0,6	0
Obèse (IMC > 30)	50%	20%	0,34	1
Norton ≤ 14	78%	60%	0,57	0
Antécédents :				
HTA	65%	40%	0,35	0
Antécédent d'hémorragie	35%	0%	0,28	0
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	52%	20%	0,33	0
Insuffisance rénale chronique sévère	22%	0%	0,55	0
Démence	48%	0%	0,12	0
Diabète	52%	20%	0,33	0
Cardiopathie	83%	100%	1	0
Dénutrition	100%	100%	1	0
Dénutrition sévère	96%	60%	0,07	0
Anémie à l'entrée	65%	100%	0,28	0
Microcytose à l'entrée	9%	20%	0,46	0
<b>Thrombopénie à l'entrée</b>	<b>9%</b>	<b>60%</b>	<b>0,027</b>	<b>0</b>
Clairance Cockcroft (mL/min)	47,8	61,33	0,63	0
Albuminémie (g/L)	24,7	24,11	0,86	1
CRP (mg/L)	94,8	112,74	0,74	1
Anticoagulation adaptée à l'entrée :				
Poids réel	78%	60%	0,57	0
Poids ajusté	64%	60%	1	1
Intéractions :				
Antiagrégant plaquettaire	39%	40%	1	0
<b>Corticoïdes</b>	<b>74%</b>	<b>20%</b>	<b>0,04</b>	<b>0</b>
IPP	65%	80%	1	0
Riete > 4	9%	20%	0,46	0
HAS-BLED > 3	17%	20%	1	0
Score Improve bleeding ≥ 7	43%	40%	1	0

Annexe 9. Comparaison des événements hémorragiques majeurs chez les patients COVID et non COVID

	Hémorragies majeures (N=23)	Autres hémorragies (N=11)	p	Données manquantes
Âge > 75 ans	74%	82%	0,64	0
<b>Obèse (IMC &gt; 30)</b>	<b>50%</b>	<b>9%</b>	<b>0,03</b>	<b>1</b>
<b>Norton ≤ 14</b>	<b>78%</b>	<b>40%</b>	<b>0,049</b>	<b>1</b>
Antécédents :				
HTA	65%	73%	1	0
Antécédent d'hémorragie	35%	36%	1	0
Insuffisance rénale chronique modérée ou sévère	52%	36%	0,48	0
Insuffisance rénale chronique sévère	22%	9%	0,64	0
Démence	48%	9%	0,053	0
Diabète	52%	27%	0,16	0
Cardiopathie	83%	55%	0,11	0
Dénutrition	100%	73%	0,27	0
<b>Dénutrition sévère</b>	<b>96%</b>	<b>45%</b>	<b>0,002</b>	<b>0</b>
Anémie à l'entrée	65%	36%	0,15	0
Microcytose à l'entrée	9%	0%	1	0
<b>Thrombopénie à l'entrée</b>	<b>9%</b>	<b>45%</b>	<b>0,02</b>	<b>0</b>
Clairance Cockroft (mL/min)	47,8	62,59	0,33	0
Anticoagulation adaptée à l'entrée :				
Poids réel	78%	73%	1	0
Poids ajusté	64%	55%	0,9	1
Intéractions :				
Antiagrégant plaquettaire	39%	27%	0,7	0
Corticoïdes	74%	63%	0,44	0
IPP	65%	73%	1	0
Riete > 4	9%	18%	0,58	0
HAS-BLED > 3	17%	0%	0,28	0
Score Improve bleeding ≥ 7	43%	45%	1	0

Annexe 10. Comparaison des événements hémorragiques majeurs et non majeurs chez les patients COVID

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé 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 mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MA. TRES, 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.

# **ANALYSE DES ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE DE COVID19 EN SERVICE DE MÉDECINE POLYVALENTE DU CH HENRI MONDOR D'AURILLAC**

## **Résumé :**

**CONTEXTE :** Plusieurs cas d'événements hémorragiques, parfois graves, sont survenus en médecine polyvalente lors de l'hiver 2020/2021, notamment chez des patients hospitalisés pour une pneumopathie à COVID19 sous anticoagulant, avec une fréquence qui semblait plus importante que les années précédentes.

**OBJECTIF :** Evaluer les pratiques du service de médecine polyvalente pour vérifier qu'elles étaient en accord avec les recommandations de l'époque concernant la prescription d'anticoagulant. Caractériser puis rechercher un éventuel facteur expliquant ces événements hémorragiques.

**MÉTHODE :** Cette étude quantitative observationnelle rétrospective monocentrique étudiait la population de patients hospitalisés dans le service de médecine polyvalente du CH Henri Mondor d'Aurillac du 1<sup>er</sup> novembre 2020 au 31 mai 2021 ayant eu un événement hémorragique. Le critère de jugement principal était la conformité des pratiques professionnelles aux recommandations des sociétés savantes sur la gestion des anticoagulants. Le critère de jugement secondaire était la recherche de facteur en lien avec un surrisque d'évènement hémorragique.

**RÉSULTATS :** 455 séjours de patients ont été comptabilisés. Parmi eux, 11% ont présenté un évènement hémorragique (N=50 avec 2/3 de patients COVID et 1/3 de patients non COVID). Plus de la moitié des événements hémorragiques chez les patients COVID concernaient des hémorragies digestives hautes, des hématomes spontanés de cuisse ou de psoas, ou une hémorragie post geste.

Ils étaient également plus souvent majeurs (68 % des saignements vs 31% chez les non COVID, p 0,03). Ces saignements majeurs chez les patients COVID survenaient significativement plus fréquemment chez les patients dénutris, les obèses, les patients avec un score de Norton inférieur à 14, et avec une tendance forte chez les patients déments.

Deux-tiers des patients étaient sous anticoagulation curative lors de l'évènement hémorragique, et plus de la moitié des patients ont fait l'objet d'un relai anticoagulant. 28 % des prescriptions d'anticoagulants et 33 % des relais n'étaient pas conformes aux recommandations en vigueur. Sur les 10 relais AOD-HBPM, 6 ont eu lieu avant l'évènement hémorragique, pour 5 saignements majeurs.

**CONCLUSION :** Cette étude confirme notre impression initiale d'un surrisque hémorragique par rapport à la littérature. Nous avons constaté davantage de saignements majeurs chez les patients COVID, et la recherche de facteurs favorisants a mis en évidence des marqueurs de fragilités (nutrition, dépendance, démence, âge). Cette étude rappelle l'importance de la prescription raisonnée des anticoagulants, et la recherche d'un score fiable prédictif du risque hémorragique. La fragilité et la prise en compte clinique du risque hémorragique doit également se développer davantage dans les protocoles d'anticoagulation, en particulier pour les relais AOD-HBPM.

**Mots-clés :** Hémorragies / Risque hémorragique / Recommandations / Fragilité / Relais d'anticoagulant / Anticoagulation / COVID19