

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2017

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**ROUE Estelle :**  
Née le 6 Novembre 1988 à Landerneau

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le : 14 Février 2017*

\_\_\_\_\_

**Accidents hémorragiques sévères sous association  
de traitements antithrombotiques :  
Étude épidémiologique rétrospective chez des patients hospitalisés  
à Longjumeau, Groupe Hospitalier Nord Essonne**

**Président de thèse : Professeur LOGEART Damien**

**Directeur de thèse : Docteur DURUP Florence**

**DES de médecine générale**

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur Damien Logeart, merci pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude. Je vous remercie de votre disponibilité, votre aide tout au long de cette expérience.

À Monsieur Le Professeur Drouet, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

À Monsieur le Professeur Aubert, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

À ma Directrice de thèse, Madame le docteur Florence Durup, je ne sais pas si tu imaginais dans quel projet tu te lançais en me proposant de diriger mon travail ! Merci de ta présence et ta disponibilité, ton exigence et ton souci du détail m'ont été d'une grande aide. Je n'aurais pu rêver de meilleure directrice.

À Monsieur le docteur Jean Philippe Palliser et au département d'information médicale de Longjumeau. Je vous remercie pour votre aide logistique, votre disponibilité et l'intérêt porté à mon travail.

À Monsieur le docteur Sztrymf, je te remercie de tes conseils et de la grande aide apportée en particulier sur l'analyse statistique.

À Madame le docteur Marbot, je te remercie d'avoir été à mes côtés dans ma découverte de la pratique médicale libérale.

Aux membres des services hospitaliers où j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont permis de grandir et de progresser dans ma pratique médicale.

À Sonia, Morgan, merci de de votre soutien au cours de mon parcours d'interne tant au sein de mon stage aux urgences et de votre aide dans l'élaboration mon mémoire de DESC. Vous m'avez montré l'intérêt de ces travaux de recherches et je vous en remercie.

À Madame le docteur Grandpierre, ma tutrice depuis le début de mon internat. Merci de votre aide et de votre soutien dans mon travail universitaire.

À ma famille, mes parents, merci de m'avoir soutenu dans mes choix et merci pour votre présence, vos encouragements et votre amour et votre soutien dans tous les moments de ma vie.

À mes grands-parents, ma marraine et mon parrain et toute ma famille, merci de votre gentillesse et de votre écoute. Merci Monique pour ton aide dans la relecture.

À mon frère et ma sœur, merci pour votre implication, votre présence et vos encouragements tout au long de mes études. Merci Eléonore pour ton aide précieuse dans la relecture de mon travail.

À ma belle-famille, je vous remercie de votre présence durant ces années d'internat et de votre soutien. Merci à ma belle-sœur Nolwenn pour ta relecture et pour ton soutien depuis le début de mon internat.

A mes supers co-internes, aux Longjumettes, Coline, Amel, Khadi, Nadine, Clémence, et mes amis de DESC. Ces années d'internat m'ont fait grandir à vos côtés et m'ont permis de profiter de ces belles années d'internat.

À mes amies de toujours, Aurélie, Maelle et Pauline, je vous remercie de votre présence de votre soutien et tout simplement d'être là. Je souhaite que l'on puisse continuer de pouvoir partager tous ces moments pendant encore de longues années au sein de nos grandes familles.

À mes co-externes brestois, Virginie, Marie Charlotte, Antoine, Pierre Maxime Domitille et tous les autres. Merci de votre présence a cours de cet externat et de ces premières années de médecine. Vous m'avez fait apprécier la vie Brestoïse, en espérant que certains de ces moments seront bientôt renouvelés.

A Quentin, pour ton aide précieuse, ton amour, ton soutien sans faille et ta patience à toute épreuve ; sans toi cette thèse n'aurait pu être menée jusqu'à son terme. Merci d'avoir été là, d'avoir participé à ce travail en particulier sur le plan informatique et merci de ton soutien dans les moments de doute et de stress.

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INDEX .....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>III. CONTEXTE .....</b>	<b>8</b>
A. EPIDÉMIOLOGIE .....	8
B. PHYSIOPATHOLOGIE .....	9
1. <i>Rappel sur les mécanismes de formation d'un thrombus</i> .....	9
2. <i>Pharmacologie des différents antithrombotiques</i> .....	10
C. PLACE DES ANTITHROMBOTIQUES .....	13
1. <i>Indication des antiagrégants plaquettaires</i> .....	13
2. <i>Indication des anticoagulants</i> .....	15
D. LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES .....	19
1. <i>Iatrogénie et antithrombotiques</i> .....	19
2. <i>Identification et définition des accidents hémorragiques graves</i> .....	20
E. EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE ET EMBOLIQUE .....	21
1. <i>Risque embolique</i> .....	22
2. <i>Risque hémorragique</i> .....	23
F. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE HÉMORRAGIQUE INDUIT PAR LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES .....	25
1. <i>Les recommandations reconnues d'association de traitements antithrombotiques</i> .....	25
<b>IV. PROBLÉMATIQUE DE CETTE ÉTUDE .....</b>	<b>26</b>
<b>V. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>26</b>
A. CRITÈRES D'INCLUSION .....	27
B. MÉTHODE .....	27
C. ANALYSE STATISTIQUE .....	28
<b>VI. RÉSULTATS .....</b>	<b>29</b>
A. EPIDÉMIOLOGIE .....	29
B. ORIGINE DES SAIGNEMENTS OBSERVÉS .....	30
C. TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES .....	31
D. ÉTUDE DES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES EN FONCTION DE L'ORIGINE DU SAIGNEMENT .....	33
E. PATHOLOGIES AYANT MENÉ À LA PRESCRIPTION DE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE .....	35
F. PATHOLOGIES À L'ORIGINE D'UNE DOUBLE PRESCRIPTION D'ANTITHROMBOTIQUES .....	36
G. ANTECÉDENT HÉMORRAGIQUE ET ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE ET EMBOLIQUE .....	38
H. TRAITEMENTS ENTREPRIS .....	39
I. PATHOLOGIES ASSOCIÉES .....	40
J. TRAITEMENTS ASSOCIÉS .....	41
K. BIOLOGIE .....	42
1. <i>Mesure du TCA et de l'héparinémie</i> .....	42
2. <i>Mesure de l'INR</i> .....	42
L. ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES ET DURÉE D'HOSPITALISATION .....	43
M. ÉVÈNEMENTS HÉMORRAGIQUES EXTRA OU INTRA HOSPITALIERS .....	44
<b>VII. DISCUSSION .....</b>	<b>45</b>
A. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE .....	45
B. COMPARAISON AVEC LES DONNÉES EXISTANTES .....	46
1. <i>Age et accidents hémorragiques</i> .....	46
2. <i>Nombre de traitements antithrombotiques</i> .....	47
3. <i>Place des différentes associations</i> .....	48
4. <i>Impact de la prescription des anticoagulants</i> .....	52

5. Score de risque.....	53
6. Distribution des accidents hémorragiques .....	54
7. Augmentation du risque hémorragique en fonction des pathologies et thérapeutiques associées ....	54
8. Antécédent hémorragique .....	58
9. Déprescription : rôle du médecin généraliste .....	59
C. LIMITATION ET FORCE DE CETTE ÉTUDE .....	60
1. Mode de recueil des données .....	60
2. Taille de l'échantillon et type de population incluse .....	61
D. LES ALTERNATIVES DANS LE FUTUR.....	62
<b>VIII. CONCLUSION .....</b>	<b>63</b>
<b>IX. ANNEXES.....</b>	<b>65</b>
<b>X. TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>68</b>
<b>XI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>69</b>
<b>XII. PERMIS D'IMPRIMER .....</b>	<b>77</b>
<b>XIII. RÉSUMÉ .....</b>	<b>78</b>

## I. INDEX

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AOD : Anticoagulant Oraux Direct

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AT : Antithrombine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

DAAP : Double Antiagrégation Plaquettaire

DIM : Département d'Information médicale

ESC : European Society of Cardiology

FT : Facteur Tissulaire

FA : Fibrillation auriculaire

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

MTEV: Maladie Thromboembolique Veineuse

PC : Protéine C

PESI : Pulmonary Embolism Severity Index

sPESI : simplified Pulmonary Embolism Severity Index

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PS : Protéine S

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

TFPI : Inhibiteur de la Voie du Facteur Tissulaire

TTR : Time in Therapeutic Range

## II. INTRODUCTION

Première cause de mortalité, les maladies cardiovasculaires représentent un problème de santé publique tant sur le plan national que mondial.

En 2012 on estimait à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, 7,4 millions sont dus aux coronaropathies et 6,7 millions à un AVC. De plus, la plupart des décès imputables aux maladies cardiovasculaires surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Enfin, l'incidence de ces pathologies augmente notablement avec l'âge. Dans ce contexte, on note une utilisation croissante des antithrombotiques, traitement de référence en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires .

En effet, depuis de nombreuses années, l'indication de ces traitements augmente dans le but principal de diminuer la morbi-mortalité de chacune de ces pathologies.

Les antiagrégants plaquettaires sont prescrits traditionnellement dans les atteintes athéromateuses micro et macro vasculaires comme les coronaropathies, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'athérosclérose des troncs supra aortiques mais aussi, plus récemment, deviennent recommandés dans le traitement de la néphropathie diabétique et en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires chez les sujets diabétiques.

Parallèlement les traitements anticoagulants s'inscrivent comme traitement de référence préventif et curatif des événements thromboemboliques. C'est pourquoi, de nombreux patients traités pour une fibrillation auriculaire, une maladie veineuse thromboembolique ou une cardiopathie valvulaire possèdent dans leur traitement au moins un anticoagulant.

Ainsi, du fait du vieillissement de la population et du caractère poly-pathologique de certains patients, des associations de traitements antithrombotiques se sont développées et ont parfois été à l'origine d'accidents hémorragiques majeurs.

Certes, les nombreuses indications de ces différents traitements antithrombotiques ont permis de diminuer la morbi-mortalité de nombreuses pathologies cardiovasculaires mais elles sont aussi à l'origine de nombreux événements hémorragiques.

Ces complications hémorragiques parfois sévères voire mortelles, incitent à pondérer l'utilisation de ces médicaments par une prescription individualisée en tenant compte des facteurs de risque que sont l'âge, les pathologies et traitements associés, les qualités d'observance du patient, l'existence d'une insuffisance rénale et hépatique.

Notre étude a eu pour objectif d'analyser d'une part les critères épidémiologiques et thérapeutiques relatifs aux accidents hémorragiques survenant sous association de traitements antithrombotiques, d'autre part d'étudier les pathologies, les traitements et les facteurs environnementaux et biologiques associés.

### III. Contexte

#### A. EPIDÉMIOLOGIE

Les pathologies cardiovasculaires représentent un enjeu de santé publique français et international. En effet il s'agit de la première cause de mortalité non traumatique dans le monde.

L'étude Global Burden Disease, étude épidémiologique mondiale réalisée en 2010, rapportait environ 15.6 millions de décès annuels directement liés à une pathologie cardiovasculaire soit 29.6% de la totalité des décès.

En 2014, une étude européenne publiée dans le European Heart Journal rapporte que les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en Europe et sont alors responsables de 4.1 millions de décès par an dans cette même population (1).

De plus il s'agit d'une des premières sources de dépense du système de santé français, à l'origine de près d'un million d'hospitalisations chaque année, et de la première source de handicap du fait des complications engendrées par les accidents vasculaires cérébraux.

Entre 2000-2002 et 2008-2010, les études épidémiologiques menées par l'INVS ont observé une diminution de 21,7% de la mortalité prématurée pour l'ensemble des pathologies cardiovasculaires. Ce chiffre peut être expliqué par l'amélioration des pratiques, du dépistage et des traitements permettant ainsi une nette diminution de la morbi-mortalité de ces maladies.

Les recommandations actuelles incitent à la prescription de traitements antithrombotiques en prévention primaire ou secondaire de nombreuses pathologies, comme par exemple la coronaropathie, la fibrillation auriculaire ou la maladie veineuse thromboembolique, du fait de leur bénéfice thérapeutique majeur.

Si l'on étudie plus particulièrement la prévalence de certaines prescriptions en France, on remarque que 12,2 % des sujets de plus de 50 ans sont traités par aspirine à faible dose, soit 2,4 millions de personnes, dont 5 % en bithérapie avec le clopidogrel et 1 % en bithérapie par un autre antiagrégant plaquettaire (AAP) ou un antivitamine K (AVK), chiffres en constante augmentation.

Commenté [ER1]: biblio

En 2015, environ 600 000 patients en France étaient traités par AVK, soit près de 1 % de la population. Une grande partie de cette prescription est liée à la fibrillation auriculaire, pathologie à l'origine de nombreux accidents vasculaires cérébraux. La prévalence de ce trouble du rythme est estimée à environ 10% des sujets de plus de 80 ans.

D'après une enquête réalisée en 1998 par le Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques des AVK viennent au 1er rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, soit environ 17 000 hospitalisations/an (2).

Ces traitements, s'ils ont un bénéfice certain sur la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires graves, exposent à une augmentation du risque hémorragique, notamment en cas de geste invasif ou de chirurgie.



## B. PHYSIOPATHOLOGIE

### 1. Rappel sur les mécanismes de formation d'un thrombus

La phase initiale de l'hémostase primaire débute par le recrutement des plaquettes sur le sous-endothélium exposé lors d'une brèche vasculaire ou d'une rupture de plaque d'athérome.

Il en résulte une phase d'activation plaquettaire après fixation de la plaquette sur le collagène du sous-endothélium par un pont entre le Facteur de Von Willebrand et son récepteur GPIb. À cet instant commence le mécanisme d'activation plaquettaire, la dégranulation des plaquettes permettant la libération d'ADP, la synthèse et la libération de Thromboxane A2.

Les phospholipides (PL) chargés négativement à la surface des plaquettes activées constituent le support de l'activité pro-coagulante des plaquettes sur lequel vont s'activer les complexes enzymatiques de la coagulation.

La coagulation consolide l'agrégat plaquettaire grâce à la génération de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. Elle est initiée par la formation du complexe TF-FVIIa qui génère les premières traces de thrombine.

Celles-ci amplifient la réaction en activant les plaquettes, le FV, le FVIII et le FXI. Le complexe FT-FVIIa active simultanément le FIX et le FX fixés sur les phospholipides de la membrane des plaquettes activées. Le FIXa et le FXa activent ensuite leurs substrats respectifs, les FX et FII. Le FII devient thrombine (IIa) pour transformer le fibrinogène en fibrine.

Les principaux inhibiteurs de la coagulation, l'AT et le système PC/PS et le TFPI sont les régulateurs négatifs de la coagulation. L'AT inhibe à la fois les FIXa, Xa, XIa, IIa et le TFPI inhibe le facteur F VIIa lié au FT.

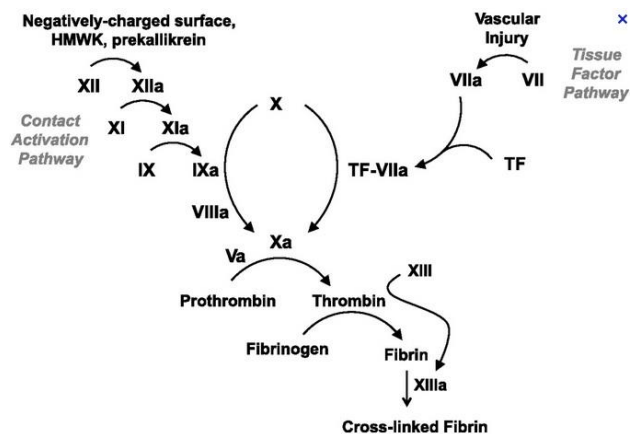


Figure 1 Schéma de la coagulation après activation plaquettaire

## 2. Pharmacologie des différents antithrombotiques

Les traitements antithrombotiques sont par définition des substances créées dans le but de prévenir ou de limiter la formation ou l'extension d'un thrombus. En pratique courante, les antithrombotiques les plus utilisés sont les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants. On peut citer aussi les thrombolytiques non abordés dans ce travail de par leur utilisation limitée au milieu hospitalier et leur administration en une seule dose dans des indications particulières (IDM, AVC, EP). Les antiagrégants agissent au niveau de l'hémostase primaire et empêchent l'activation et l'agrégation plaquettaire. Les anticoagulants ont une action plus complexe principalement expliquée par les phénomènes suivants : inhibition de l'action de la thromboplastine sur la prothrombine, inhibition de la formation de fibrine et de l'agrégation plaquettaire.

### a) Les antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances dont les mécanismes d'action différent, mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Ainsi, on distingue 3 catégories :

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX), dont le chef de file est l'aspirine, qui inhibent la voie du thromboxane A2.
- Les inhibiteurs de la voie de l'ADP comme le clopidogrel, le prasugrel ou le ticagrelor.
- Les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa.

En s'intéressant plus particulièrement aux inhibiteurs de la cyclooxygénase 1 (COX), on remarque qu'il existe deux types d'inhibiteurs :

- Des inhibiteurs dont l'action est irréversible : l'aspirine.
- Des inhibiteurs dont l'action est réversible comme le flurbiprofène par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Au niveau des plaquettes, l'inhibition provoquée par l'utilisation d'inhibiteurs de la cyclo oxygénase 1 non réversible tels que l'aspirine, bloque la synthèse de thromboxane A2 et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes, dépourvues de noyau ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera donc le temps de la durée de vie des plaquettes c'est-à-dire 7 jours en moyenne.

Les inhibiteurs de la voie de l'ADP comme le clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) et le prasugrel (Effient<sup>®</sup>), sont des thiényridines qui inhibent la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur l'un de ses trois récepteurs plaquettaires (P2Y12) par un mécanisme compétitif et irréversible. Le clopidogrel et le prasugrel sont des pro-drogues qui doivent être métabolisées par le foie pour devenir actives. Il faut 3 à 4 jours de traitement pour atteindre l'équilibre mais une dose de charge permet de réduire ce délai. Le prasugrel a cependant une biotransformation plus efficace et plus rapide.

Le ticagrelor (Brilique®) inhibe de façon réversible non pas la fixation de l'ADP à P2Y12 mais la transduction du signal de ce récepteur, il s'agit d'un traitement actif directement et métabolisé par le foie.

**b) Les anticoagulants**

Les anticoagulants agissent de manière différente suivant leur cible. En effet, on distingue trois types d'anticoagulants :

- Les anticoagulants agissant directement sur la coagulation mais en ciblant la formation de thrombine, comme par exemple les héparines.
- Les anticoagulants agissant directement sur la coagulation mais en ciblant la formation de prothrombine avec comme chef de file les anti-vitamine K.
- Les anticoagulants oraux directs agissant directement sur certains facteurs de la coagulation ( facteur II ou facteur X).

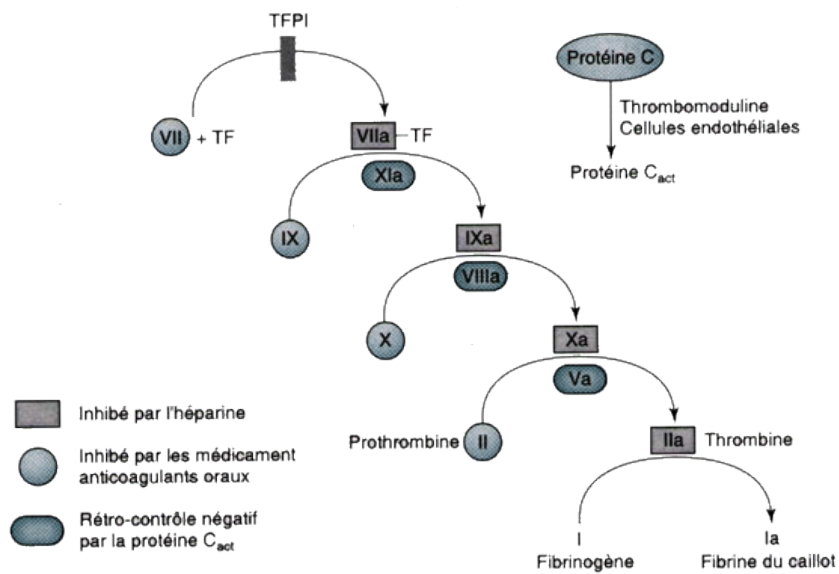


Figure 2 Mécanisme d'action des AVK et des héparines

- **Les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaires**

Les héparines sont constituées d'une structure pentasaccharidique associée à une chaîne polysaccharidique dont la longueur varie en fonction des héparines. Par la séquence pentasaccharidique, l'HNF se fixe à l'ATIII, modifie sa conformation et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation.

Les héparines à chaînes polysaccharidiques longues (héparines non fractionnées) ont une action d'inactivation à la fois du facteur II et anti X, alors que les héparines à chaînes polysaccharidiques plus courtes (HBPM) ont une action essentiellement anti X. Leur demi-vie, fonction de la molécule utilisée et de la dose, varie de 3 à 6 heures.

L'héparine non fractionnée en injection IV a une demi-vie moyenne d'environ 90±30 minutes, d'autant plus courte que la dose administrée est faible. Cette caractéristique explique l'absence de proportionnalité entre la dose et l'effet biologique.

Il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse dose-effet, résultant de plusieurs facteurs :

- Variation de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine en raison d'une liaison à d'autres protéines que l'ATIII.
- Variation de la demi-vie (entre 30 et 120 minutes).

- **Les antivitamine K**

Les facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, X, IX, PC et PS) deviennent actifs dans le foie grâce à l'activité d'une carboxylase qui les rend efficaces pour agir sur la cascade de la coagulation. Cette enzyme a pour cofacteur la vitamine K réduite. Les AVK inhibent donc l'action de cette enzyme.

Du fait de cette pharmacodynamie, les anti-vitamines K ont une efficacité retardée expliquée par la décroissance progressive des facteurs actifs de coagulation (facteurs II, VII, IX et X) dont la synthèse dépend de la vitamine K. Ce délai est généralement compris entre 2 et 4 jours.

- **Les anticoagulants oraux directs**

Ils sont tous obtenus par synthèse chimique et ont des cibles spécifiques, soit anti-Xa sélectif (rivaroxaban et apixaban), soit anti-IIa (dabigatran).

Ils ont une action directe et ne nécessitent pas de liaison à l'AT. Ils sont absorbés par voie orale et ont une action immédiate. Après administration orale, le dabigatran éxétilate est converti en dabigatran.

L'élimination est essentiellement rénale pour le dabigatran (80%), mais moindre pour les autres AOD : 35% pour le rivaroxaban, et 25% pour l'apixaban. Ils ont été comparés aux AVK dans plusieurs grands essais randomisés et se sont révélés supérieurs ou non inférieurs aux AVK pour la prévention des AVC et des embolies systémiques dans la FA, et surtout avec une nette diminution des hémorragies intracrâniennes (3–6). Parallèlement, plusieurs études cliniques ont retrouvé une efficacité semblable des AOD par rapport aux AVK dans le traitement de la MTEV. L'essai EINSTEIN comparant l'utilisation du rivaroxaban au schéma habituel HBPM/AVK a retrouvé une non infériorité du rivaroxaban concernant la récurrence des événements thromboemboliques et une diminution significative des saignements majeurs dans le groupe rivaroxaban (7).

Ils sont plus faciles d'utilisation (dose fixe, absence de contrôle sanguin, hormis une surveillance de la fonction rénale). Par contre ils sont plus coûteux et seul le dabigatran possède un antidote. Ils ne sont pas indiqués en cas de prothèse valvulaire mécanique, de rétrécissement mitral modéré à sévère ou en cas d'insuffisance rénale avec clairance Cockcroft inférieure à 30 ml/min. Lors de la prescription d'AOD, la surveillance biologique doit être régulière, la cadence sera adaptée à l'âge du patient, et sera augmentée en cas de survenue d'événements intercurrents.

## **C. PLACE DES ANTITHROMBOTIQUES**

### **1. Indication des antiagrégants plaquettaires**

Dès 1980, de nombreuses études ont rapporté les bénéfices de l'utilisation de l'aspirine en prévention secondaire des événements cardiovasculaires. Ces résultats ont été soulignés dans une méta-analyse publiée en 1994 confirmant une diminution de 25% du risque annuel d'événements cardiovasculaires sévères grâce à l'utilisation à long terme d'un traitement par aspirine (8).

De ce fait, les sociétés savantes recommandent l'utilisation des antiagrégants plaquettaires à long terme en prévention secondaire des syndromes coronariens aigus traités ou non par angioplastie.

Une méta-analyse a même montré l'intérêt de l'instauration d'un traitement par antiagrégants plaquettaires en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose, avec une diminution du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs de 10% (9).

Dans cette méta-analyse, une analyse a été réalisée dans le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 et montre un bénéfice à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire, mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs dans ce sous-groupe (10). Ils contredisent ainsi plusieurs autres études indiquant le bénéfice majeur des antithrombotiques en prévention primaire chez ce type de patients (11).

Un consensus semble exister et recommande l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque selon le score de Framingham (Annexe 1). L'attitude à adopter est moins claire pour les patients à risque cardiovasculaire moyen ou faible car le bénéfice n'est pas clairement établi du fait de l'augmentation des événements hémorragiques induits par la prise d'aspirine (12,13).

Ainsi, une méta-analyse portant sur 100.000 patients ne retrouvait pas de bénéfice sur la mortalité mais seulement une diminution des infarctus non fatals, contrebalancée par un risque accru de saignement digestif (14).

L'utilisation des antiagrégants plaquettaires est aussi recommandée depuis de nombreuses années en prévention secondaire des accidents vasculaires ischémiques. Leur utilisation permet, dans le cas où le bilan étiologique retrouve de l'athérosclérose, une diminution de 30% des récurrences d'AVC ischémique (15).

Parallèlement à ces résultats, lorsque le bilan d'AVC ischémique ne rapporte pas d'étiologie, une étude américaine a montré sur plus de 11.000 patients, que le rapport bénéfice-risque lié à l'utilisation d'un agent antithrombotique en prévention secondaire semble être défavorable (16).

De la même façon, des études se sont intéressées à l'intérêt des antithrombotiques dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Ainsi une méta-analyse de 195 essais, incluant 135.000 patients dont 921 présentant une AOMI, a mis en évidence une diminution de 23% du risque d'IDM et d'AVC ou de décès cardiovasculaires dans le groupe de patients recevant de l'aspirine. Ce bénéfice était observé quel que soit le stade d'AOMI symptomatique (8).

Dans ce contexte, les recommandations de l'ACCP 2012 ont même étendu l'usage de l'aspirine aux patients présentant une AOMI non symptomatique en ciblant le risque d'IDM chez ce type de patient.

Dans cette même indication, l'essai randomisé CAPRIE, retrouve une efficacité accrue du clopidogrel par rapport à l'aspirine, chez les patients ayant une AOMI, permettant d'éviter un accident ischémique de plus pour 200 patients traités pendant 1 an ( $p < 0,05$ ). Cependant cet essai publié il y a plus de 12 ans n'a jamais été confirmé dans d'autres études, ce qui rend discutable la supériorité du clopidogrel dans cette indication (17).

Enfin, il est possible de voir s'étendre dans le futur les recommandations concernant l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire de certains cancers comme le cancer colorectal ou encore le cancer de l'ovaire, à la lecture de certaines études récentes (18,19).

## 2. Indication des anticoagulants

Deux étiologies dominent par leur fréquence : les troubles du rythme supra ventriculaire et la maladie thromboembolique veineuse.

### a) Les troubles du rythme supra ventriculaire

Les troubles du rythme supra ventriculaires figurent parmi les pathologies fréquentes en médecine générale car leur prévalence augmente avec l'âge (Figure 3). Parmi ces troubles du rythme on distingue la fibrillation auriculaire, la tachycardie atriale et le flutter auriculaire.

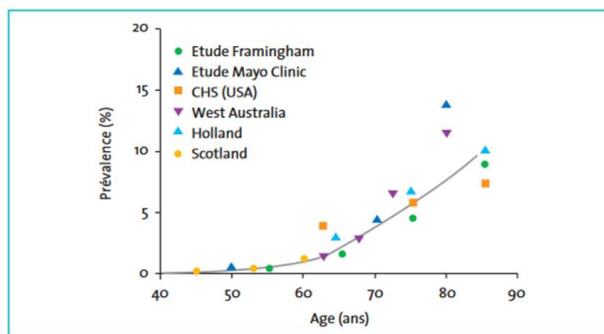


Figure 3 Prévalence de la Fibrillation auriculaire en fonction de l'âge dans la littérature (20)

Toutes ces pathologies sont à l'origine de complications thromboemboliques avec en premier lieu l'AVC ischémique qui majore le risque de handicap sévère et la mortalité.

L'efficacité des anticoagulants a été le sujet de nombreuses études dans le traitement de la FA qui soulignent toutes le bénéfice majeur de ces traitements. Ainsi, une méta-analyse publiée en 2007 s'est intéressée à la mortalité et aux complications thromboemboliques liées à la FA non valvulaire et rapporte une diminution de 64% du risque d'AVC et de 26% du risque de mortalité grâce à l'utilisation de la warfarine (21).

Dans ces circonstances des recommandations ont été créées afin de guider le clinicien dans la prise en charge de cette pathologie. En 2014, l'ESC indique la nécessité de mise en place d'un traitement anticoagulant pour tous les patients présentant une fibrillation auriculaire, exception faite des patients présentant un faible risque thromboembolique (22).

Le risque thromboembolique lié à la fibrillation auriculaire est différent selon qu'il s'agisse d'une FA valvulaire ou non valvulaire. Cependant la définition du caractère valvulaire ou non valvulaire de la fibrillation auriculaire n'est pas consensuelle. En effet, si les recommandations européennes et françaises définissent la fibrillation auriculaire valvulaire par la présence d'une prothèse valvulaire ou d'un rétrécissement mitral modéré à sévère, les recommandations américaines associent la plastie mitrale aux étiologies précédentes pour définir la FA valvulaire.

L'évaluation du risque embolique dans la FA non valvulaire est parfaitement encadrée dans les dernières recommandations, basée sur le calcul simple du score CHA2DS2 VASc. En 2016, l'ESC a modifié les recommandations concernant la prise en charge thérapeutique de la FA non valvulaire en conseillant la mise en place d'un traitement anticoagulant en cas de score CHA2DS2 VASc supérieur ou égal à 2 chez l'homme et à 3 chez la femme, du fait d'éléments de preuve forts. Concernant les scores CHA2DS2 VASc de 1 chez l'homme et de 2 chez la femme, la prescription d'un anticoagulant doit être personnalisée en s'adaptant aux types de facteurs de risque observés. En cas de FA valvulaire, l'anticoagulation par AVK est recommandée quel que soit le score de risque embolique. En revanche, l'évaluation du risque hémorragique est plus difficile car plurifactorielle et basée d'une part sur des scores mais également sur des aspects cliniques éventuellement curables ou modifiables (HTA, anémie, consommation excessive d'alcool, etc...).

Les recommandations indiquent la nécessité d'évaluer le risque hémorragique dans la prise en charge thérapeutique de la fibrillation auriculaire non valvulaire par l'utilisation des scores de risques suivants : HASBLED, ORBIT ou ABC. Elles insistent sur la nécessité d'analyse des facteurs de risque potentiellement modifiables : le texte indique alors qu'un score de risque hémorragique élevé devrait contre-indiquer la prescription d'un traitement anticoagulant sans noter de valeur seuil après prise en charge de ces facteurs de risque.

En pratique clinique, plusieurs problèmes se posent : on remarque d'une part une mauvaise observance des traitements anticoagulants, d'autre part une sous-utilisation ou une prescription d'arrêt prématuré des anticoagulants, en particulier des AVK. Cet arrêt prématuré est le plus souvent lié à la survenue récente ou récidivante d'évènements hémorragiques de sévérité variable ou de surdosages (23).

Historiquement les recommandations préconisent l'usage des AVK en cas de troubles du rythme supra ventriculaire du fait du bénéfice majeur sur des critères de jugement « solides » comme la mortalité, le handicap, les évènements thromboemboliques.

Cependant le bénéfice clinique des AVK est limité par la difficulté d'obtenir une dose thérapeutique anticoagulante optimale. L'efficacité du traitement par AVK dépend directement du temps passé dans la zone thérapeutique (TTR). Plus le TTR est élevé, moins il y a d'évènements indésirables. Ainsi on considère que les patients traités par AVK et vivant le plus longtemps sans faire d'AVC (ischémique ou hémorragique) sont ceux présentant un TTR calculé à plus de 61% (24). Un score prédictif d'évaluation de la qualité de cette anticoagulation a été proposé et validé en 2014 par l'équipe de Lip (25). Ce score nommé SAME TT2R2 répertorie les critères suivants : âge, sexe, catégories ethniques, consommation tabagique, comorbidités, traitements associés. Un travail récent publié en 2015 a évalué ce score en pratique clinique et rapporte qu'un score SAME TT2R2 élevé, est associé à un TTR bas et donc à un risque d'évènement indésirable élevé (26). Ainsi, l'équilibration des INR sera d'autant plus difficile à obtenir que le patient possède les critères suivants : âge avancé, introduction des AVK datant de moins de 3 mois, pathologies intercurrentes, éducation insuffisante du patient ou de son entourage (23,27).



Dans ce contexte, dès 2001, les recommandations des sociétés savantes posaient l'aspirine comme alternative aux AVK en cas de risque thromboembolique faible à modéré afin de diminuer le risque hémorragique lié à l'usage des AVK. Puis une étude menée en 2002, a montré l'infériorité de l'aspirine par rapport à la warfarine, dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Elle fait apparaître que le traitement de 1000 patients en fibrillation auriculaire par AVK (plutôt que par aspirine) engendrera une diminution de 23 cas d'AVC ischémiques mais 9 hémorragies majeures supplémentaires (28). Au vu de l'infériorité manifeste de l'aspirine par rapport aux AVK, les recommandations depuis 2012 contre-indiquent l'usage des antiagrégants plaquettaires dans le traitement de la fibrillation auriculaire car ils augmentent de manière significative le risque hémorragique sans prendre en charge de manière adaptée le risque embolique lié à la fibrillation auriculaire.

Depuis 2007 l'évaluation du bénéfice des AOD par rapport aux AVK a été réalisée à de nombreuses reprises chez les patients en arythmie. La méta-analyse de Ruff publiée en 2014 totalisait 42411 patients recevant des AOD et 29272 patients recevant de la warfarine. Les résultats rapportaient une diminution significative du nombre d'AVC et d'embolies systémiques par utilisation des AOD (RR=0.81, IC95% : 0.73 -0.91) mais surtout une diminution majeure du nombre d'AVC hémorragiques (RR=0.49, IC95% : 0.38-0.64) associé à une augmentation du nombre de saignements digestifs (RR=1.25 ; IC95% : 1.01-1.55) (29).

Citons néanmoins une étude récente rapportant une majoration de la mortalité des patients présentant une hémorragie intracrânienne et traités par rivaroxaban par comparaison à ceux sous aspirine ou ceux sous AVK (30). Cette étude reste de faible puissance incluant seulement 70 patients.

En 2016, au décours des recommandations remaniées par l'ESC, les AOD représentent désormais le traitement de référence de la FA non valvulaire par rapport aux AVK chez les patients éligibles à une telle prescription du fait d'une réduction du risque hémorragique, en particulier des localisations intracrâniennes, tout en conservant au moins la même efficacité concernant la prise en charge du risque d'embolie systémique.

L'un des principaux avantages de ces traitements est l'obtention d'une activité anticoagulante « stable » sans nécessité de monitoring biologique. En pratique clinique, ils semblent améliorer l'observance du traitement, et dans une étude de grande ampleur américaine, on rapporte une observance à un an de 49.5% des AOD et de seulement 40.2% en cas de prescription des AVK (31).

Enfin, l'antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab vient d'être commercialisé. L'antidote des anti-Xa (andexanet alpha) est lui toujours en cours de développement.

Commenté [ER2]: AVK+ WARFARINE

Aspirine versus rien du tout

b) *La maladie thromboembolique veineuse*

Comme la fibrillation auriculaire, la maladie thromboembolique veineuse voit son incidence augmenter avec l'âge de façon exponentielle. Il s'agit d'une pathologie fréquente ayant un impact fort sur la mortalité et les coûts de santé.

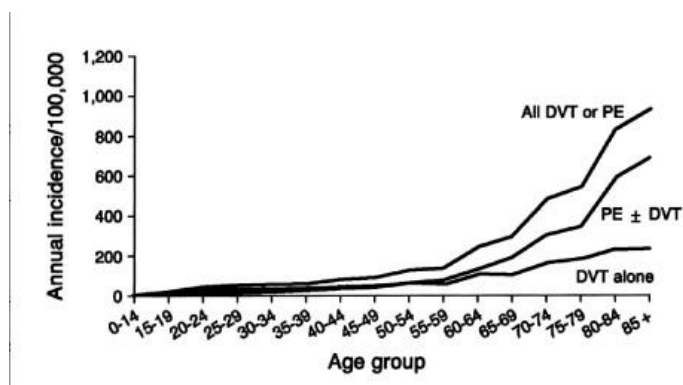


Figure 4 Prévalence de la MTEV en fonction de l'âge (32)

Les anticoagulants jouent un rôle pivot dans le traitement de cette pathologie. La nécessité d'une instauration rapide d'un traitement anticoagulant est notée dès 1960 par une étude prouvant les bénéfices de l'utilisation de l'héparine non fractionnée par comparaison à l'absence de traitement (33).

La pathologie thromboembolique veineuse représente un problème de santé publique en Europe et est responsable d'environ 1 million d'évènements par an et de près de 543000 décès dans les 25 pays de l'union européenne chaque année (34).

Les objectifs principaux du traitement anticoagulant associent la prévention de l'extension de la thrombose, la diminution du risque de récurrence et de décès de cause embolique, mais pas la reperméabilisation vasculaire pulmonaire, apanage de la fibrinolyse (physiologique ou médicamenteuse) (35).

L'utilisation initiale d'un traitement anticoagulant par héparine semble préférable en cas d'embolie pulmonaire associée à un choc ou une hypotension en permettant d'atteindre un intervalle thérapeutique efficace en moins de 24 heures et en améliorant ainsi le pronostic (36). Par la suite, une anticoagulation orale doit être initiée rapidement, l'utilisation conjointe du traitement par AVK et par héparine sera poursuivie 5 jours au minimum. Un arrêt du traitement par héparine est possible après obtention de 2 INR, espacés de 24 h en zone thérapeutique.

Dans les cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire sans choc ni hypotension, les recommandations placent les AOD comme une alternative efficace à l'association anticoagulant injectable-AVK (37).

Cette large utilisation des AOD dans le traitement curatif de la MTEV est licite depuis la publication de plusieurs études comparant l'efficacité des anticoagulants oraux directs à la warfarine dont le critère de jugement principal était la récurrence d'un évènement thromboembolique à 6 mois. Ainsi l'étude EINSTEIN concernant l'usage du rivaroxaban, l'étude AMPLIFY concernant l'apixaban et l'étude HOKUSAI concernant l'edoxaban ont prouvé la non infériorité de ces molécules par rapport à la warfarine sans majoration des évènements hémorragiques dans le traitement des MTEV sans choc ni hypotension (7,38,39). L'étude RECOVER de grande ampleur s'est penchée sur l'utilisation du dabigatran en traitement curatif de la MTEV et a montré les mêmes résultats que les études précédentes. Cependant, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont l'AMM à ce jour dans le traitement de cette pathologie.

En pratique clinique, l'usage préférentiel des AOD est lié à leur rapidité d'action, leur facilité d'utilisation et au faible nombre d'interactions médicamenteuses chez des patients souvent âgés et présentant de nombreuses comorbidités. Dans l'embolie pulmonaire, ils permettent un retour rapide au domicile voir un traitement ambulatoire dans les formes sans gravité.

Une fois le diagnostic établi, un bilan étiologique doit être réalisé visant à identifier les facteurs de risque de MTEV. Le traitement anticoagulant doit être poursuivi pendant 3 mois en cas de facteur de risque transitoire. En revanche dans les cas d'embolie pulmonaire non provoquée la durée minimale de traitement anticoagulant est de 3 mois et sera prolongée dans la majorité des cas à 6 mois voire 12 mois (37).

Cependant, en cas de récurrence de MTEV non provoquée ou en présence de facteurs de risque persistant, un traitement anticoagulant prolongé est recommandé. Enfin en cas de néoplasie active, une anticoagulation curative par HBPM en injections sous cutanées est conseillée pendant 3 à 6 mois. Par la suite, une anticoagulation par AVK ou AOD doit être envisagée jusqu'à la guérison du cancer (37).

L'utilisation des AOD en cas de néoplasie est actuellement le sujet de plusieurs études. Ainsi, un travail récent rétrospectif monocentrique s'était intéressé à l'utilisation du rivaroxaban chez ce type de patient rapportant un taux de récurrence de 3.25% (40). L'étude multicentrique prospective CASTA-DIVA menée jusqu'en 2016, a évalué l'efficacité du rivaroxaban chez les patients atteints d'un cancer actif par comparaison à l'héparine de bas poids moléculaire dans les deux mois suivant le diagnostic de MTEV. Les résultats de cette étude sont en attente.

Commenté [ER3]: Aod et cancer et ep b

Commenté [ER4]: Étude dont l'inclusion s'est terminée en juillet 2016 mais résultats non disponibles  
Une étude multicentrique prospective menée depuis 2016 nommée CASTA-DIVA étudie l'efficacité du rivaroxaban chez les patients atteints d'un cancer actif par comparaison à l'héparine de bas poids moléculaire dans les deux mois suivant le diagnostic de MTEV

## D. LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

### 1. Iatrogénie et antithrombotiques

L'incidence annuelle des accidents hémorragiques en pratique quotidienne est peu connue. Plusieurs explications sont possibles : variabilité des définitions, évènements mineurs non rapportés, déclarations à la pharmacovigilance trop rares...

En 2001, on estimait l'incidence des hémorragies graves sous AVK entre 3 et 5 %, et celle des accidents mortels à environ 0,6 % (41).

En 1998 une étude prospective a été réalisée au sein de plusieurs services d'urgences. L'objectif principal de cette étude était de déterminer à l'admission la prévalence de la iatrogénie. Dans cette étude, 5 % des admissions étaient liées à un effet secondaire des médicaments, ce chiffre atteignait 10 % chez les sujets de plus de 65 ans. Les AVK étaient responsables de 13 % de ces admissions pour effets adverses (2).

De façon analogue, une étude de pharmacovigilance menée par l'AFSSAPS de janvier 1995 à juin 1999, a rapporté que 30 % des accidents hémorragiques déclarés étaient liés à une interaction médicamenteuse impliquant les AVK.

## **2. Identification et définition des accidents hémorragiques graves**

Les critères de définition des accidents hémorragiques graves peuvent varier en fonction des études et des pays.

En France, la définition la plus utilisée est celle de la Haute Autorité de Santé. Elle définit un accident hémorragique grave comme un accident hémorragique potentiellement grave et possédant au moins l'un de ces critères :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- L'existence d'une instabilité hémodynamique définie soit par une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg, soit par une diminution de plus de 40 mmHg de la PAS habituelle, soit par une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg, ou enfin par l'existence d'un signe de choc.
- La nécessité de réalisation d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, endoscopie, radiologie interventionnelle...
- La nécessité de transfusion globale
- L'existence d'une menace du pronostic fonctionnel du fait de la localisation du saignement (hémorragie intracrânienne, intra-spinale, intraoculaire, hémothorax, hémopéritoine, hémorétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond, syndrome des loges).
- L'existence d'une hémorragie digestive aiguë
- L'existence d'une hémarthrose

D'autres classifications ont été créées et validées afin de classer la sévérité des hémorragies dans le syndrome coronarien aigu. Il s'agit du score TIMI, GUSTO ou encore le score BARC. Cependant ces scores ne sont validés que dans le syndrome coronarien aigu.

Lorsque l'on s'intéresse au score TIMI, il classe les saignements en 3 stades :

- Les hémorragies majeures qui comprennent les hémorragies intracérébrales ou une chute de plus de 5g/dl d'hémoglobine ou une perte de plus de 15% d'hématocrite.
- Les hémorragies mineures qui comprennent les chutes de plus de 3 g/dl d'hémoglobine ou de plus de 10% d'hématocrite.

- Les hémorragies minimales qui comprennent les signes cliniques ou d'imagerie de saignement et les chutes de moins de 3 g/dl d'hémoglobine ou de moins de 10% d'hématocrite.

Parmi les autres définitions, on note la classification GUSTO, elle aussi basée sur les complications hémorragiques iatrogènes secondaires au traitement des syndromes coronariens aigus. Les saignements sont classés en 3 stades : sévère ou vital, modéré et discret.

Le stade sévère comprend tout saignement intracérébral, ou à l'origine d'une conséquence hémodynamique ou nécessitant une intervention.

Le stade modéré comprend quant à lui tout saignement nécessitant une transfusion mais sans conséquence hémodynamique.

Enfin le stade discret de la classification GUSTO est constitué de tout saignement non compris dans les définitions précédentes.

Du fait des définitions extrêmement différentes et de la diversité des classifications utilisées, l'épidémiologie des saignements majeurs varie de façon importante dans les études. En effet, les accidents hémorragiques chez les patients traités pour un syndrome coronarien aigu ST- par enoxaparine varient de 9.7 % en utilisant la classification TIMI à seulement 2.7% en utilisant la classification GUSTO.

La classification BARC, basée sur une population de patients traités pour un SCA a été établie sur des critères cliniques (présence d'ecchymoses, saignement identifié, utilisation d'amines vasoactives, gestes d'hémostase) et des critères biologiques (chute d'hémoglobine, localisation).

Enfin, on peut citer une classification établie par la Société internationale de thrombose et hémostase (ISTH) Il s'agit de la classification la plus communément retrouvée, au cours des études princeps des AOD (42)

#### **E. EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE ET EMBOLIQUE**

Depuis les trois dernières décennies, on note une prescription croissante des antithrombotiques, en rapport avec la multiplication de leurs indications.

Devant l'importance du service médical rendu, associé cependant à une augmentation de l'incidence des accidents hémorragiques, plusieurs scores prédictifs ont été créés, afin de mieux évaluer la balance bénéfique/risque des traitements antithrombotiques et en particulier des traitements anticoagulants.

Globalement, l'incidence des AVC ischémiques augmente de façon significative avec l'âge (p inférieur à 0,01), passant de 1,5% pour les 50-59 ans à 23,5% au-delà de 89 ans. Au vu de ce risque embolique important, un traitement par anticoagulant est donc recommandé (43). Parallèlement à ces résultats, le risque de saignement sous anticoagulant augmente aussi avec l'âge.

Différents scores de risque existent, en particulier dans la FA. Ils permettent d'évaluer le risque embolique et le risque hémorragique et donc d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

## 1. Risque embolique

Devant la nécessité d'un score de risque unifié, B.F.Gage et al ont proposé en 2001 une nouvelle entité, le score CHADS2. Le score CHADS2 est né de la combinaison des 2 anciennes classifications : AFI (Atrial Fibrillation Investigators) et SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) (44).

Le score CHADS2 est calculé selon la méthode suivante, 1 point étant attribué en présence de l'un des caractères suivants : insuffisance cardiaque congestive, âge supérieur ou égal à 75 ans, diabète, hypertension artérielle (même contrôlée), et 2 points en cas d'antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

En 2010 Lip et al publient un score initialement appelé score de Birmingham puis renommé score CHA2DS2 VASc plus performant avec une meilleure valeur prédictive globale mais aussi permettant de diminuer à 15% le nombre de patient dans la zone de risque intermédiaire (45).

Élément	Score
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age $\geq$ 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, vasc. périph. ou plaque de l'aorte)	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Figure 5 Score CHA2DS2 VASc

Ainsi dans l'étude validant le score CHA2DS2 VASc on retrouvait un risque d'évènement thromboembolique pour 100 personne-année de 0,11 en cas de faible risque ( CHADS2 VASc a 0), il augmentait progressivement à 0,35 en cas de risque intermédiaire ( CHA2DS2 VASc a 1) jusqu'à atteindre 3,62 en cas de risque élevé ( CHA2DS2 VASc supérieur à 2 ) (45).

Les recommandations concernant la prescription d'une anticoagulation ont été récemment modifiées par l'ESC en 2016. Elles indiquent la nécessité de débiter une anticoagulation en cas de score supérieur ou égal à 2 chez l'homme et à 3 chez la femme. Dans les cas de score inférieur à ces seuils, la prescription sera laissée à la discrétion du clinicien après évaluation du rapport bénéfice/risque et selon les préférences du patient. Cette modification découle de l'attribution d'un point pour le sexe féminin alors que ce facteur n'apparaît pas comme significatif dans les dernières études chez les femmes de moins de 65 ans.

## 2. Risque hémorragique

Parallèlement à la nécessité de calculer le risque embolique des patients en fibrillation auriculaire, le risque hémorragique doit être pris en compte avant de prescrire un traitement antithrombotique. Plusieurs scores se sont ainsi développés visant à évaluer le risque hémorragique induit par ces traitements.

Les facteurs de risque hémorragique mis en évidence dans la littérature sont nombreux, notamment : l'âge élevé, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale ou hépatique, le diabète, un traitement par AVK ou aspirine, l'antécédent de saignement gastro-intestinal, l'antécédent d'AVC ischémique. Afin de stratifier ce risque hémorragique plusieurs scores ont été créés notamment le score HASBLED, le score HEMORR2HAGES encore le score ORBIT ou ABC.

### a) Score HASBLED

Ce score est établi dans le but d'évaluer le risque hémorragique lié aux anticoagulants, chez les patients traités pour une FA. Il est recommandé depuis 2010 et a été validé dans de nombreuses cohortes de grandes ampleurs (46,47). Le score HAS-BLED comprend sept critères, et peut prendre une valeur comprise entre 0 et 9.

Il se base sur le recueil des données suivantes : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, antécédent d'AVC, antécédents de saignement, existence de troubles de l'hémostase ou antécédent d'INR labile, âge supérieur à 65 ans, consommation active d'alcool ou de médicaments altérant l'hémostase.

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 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

Figure 6 Score HASBLED

L'évaluation de ce score repose sur des données cliniques mais aussi biologiques (fonction rénale et hépatique). Il doit être régulièrement évalué, car il évolue en fonction de l'âge, des traitements et comorbidités associés. Il s'agit du score le plus efficace avant l'âge de 75 ans.

Un score supérieur à 3 est associé à un risque hémorragique élevé et doit conduire à réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement antithrombotique. Il est à noter que plusieurs des critères indiquant une augmentation du risque hémorragique sont aussi des critères indiquant une augmentation du risque embolique et qu'un choix simple n'est pas permis dans de nombreux cas.

Dans le texte de recommandations de l'ESC 2016, il n'a pas été proposé de valeur de score au-delà duquel l'arrêt des anticoagulants s'impose, mais il est tout de même noté qu'un score de risque hémorragique élevé ne devrait pas aboutir à la prescription d'un anticoagulant. Les recommandations insistent sur la nécessité de rechercher tous les facteurs de risques potentiellement modifiables qui après correction pourraient permettre de diminuer le risque hémorragique (hypertension artérielle, consommation de traitement interférant avec l'hémostase, consommation excessive d'alcool, anémie). Cette évaluation des facteurs de risque nécessite parfois une prise en charge multidisciplinaire.

#### *b) Score HEMORR2HAGES*

En 2006, un nouveau score a été créé, le score HEMORR2HAGES créé par la même équipe à l'origine du score CHADS2. Ce score a été validé sur une population de plus de 392 patients en fibrillation auriculaire, traités soit par AVK soit par antiagrégants plaquettaires (48).

Deux points sont attribués en cas d'antécédent d'hémorragie majeure :

- Hémorragie : intracrânienne, intra spinale, intraoculaire, rétro péritonéale, intra articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de loge, et/ou
- Hémorragie entraînant une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Un point est attribué pour chacun des autres items :

- Insuffisance rénale chronique (clairance < 15 ml/min ou créatininémie > 221 µmol/l) ou hépatique (insuffisance hépatique terminale ou cirrhose).
- Éthylisme.
- Néoplasie.
- Âge supérieur à 75 ans.
- Trouble de la crase sanguine (plaquettes < 150 000 ou > 450 000, diminution de fonction plaquettaire, leucémie, maladie de Willebrand) ou utilisation d'aspirine.
- HTA (même équilibrée).
- Anémie.
- Facteurs génétiques.
- Risque excessif de chute : démence, maladie neuropsychiatrique (dont Parkinson), syndrome vertigineux.
- AVC ou AIT.



L'incidence des accidents hémorragiques augmente progressivement avec la valeur du score jusqu'à atteindre 12.5% par an chez les patients traités par AVK et dont le score est supérieur ou égal à 5. Dans cette étude les auteurs soulignent la validité de ce test tant pour les patients traités par aspirine que pour les patients traités par AVK.

Score HEMORR2HAGES total	Nombre d'hémorragie (/100 pts-années)
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
>=5	12,5

Figure 7 : Nombre d'hémorragies majeures en fonction du score HEMORR2HAGES (49)

## **F. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE HÉMORRAGIQUE INDUIT PAR LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES**

### **1. Les recommandations reconnues d'association de traitements antithrombotiques.**

Malgré l'augmentation du risque hémorragique lié à la prescription des traitements précédemment cités, on note qu'environ 20% des patients traités par AVK possèdent dans leur traitement un autre antithrombotique (50). Cette coprescription engendre par conséquent une majoration significative du risque hémorragique.

Des études anciennes ont mis en évidence un bénéfice de l'association AVK-AAP sur le risque thromboembolique dans les cas suivants :

- Patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique cardiaque (51).
- Patient précédemment traité par AVK et ayant bénéficié de la pose d'un stent dans l'année (52).
- Patient traité pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et ayant une indication à un traitement par anticoagulant.

Cependant dans toutes ces indications, ces mêmes études ont montré une augmentation du risque hémorragique malgré leur efficacité sur le risque thromboembolique.

Ainsi l'administration d'un traitement anti vitamine K associé à un traitement antiagrégant plaquettaire augmente le risque d'hémorragie majeure avec un risque relatif de 1.58 (IC 95%, 1.02, 2.44) tout en diminuant la mortalité avec un risque relatif de 0.43 (IC 95%. 0.23, 0.81) (53).

Chez les patients ayant bénéficié de la pose d'un stent, les associations thérapeutiques comportent parfois deux ou trois antithrombotiques. Ces associations sont souvent recommandées dans l'année suivant un syndrome coronarien aigu ou au décours de la réalisation d'une angioplastie. Les recommandations de l'ESC 2016 indiquent la nécessité de réduire au maximum la durée de la trithérapie en cas de risque hémorragique élevé chez les patients récemment stentés, pour la relayer par une bithérapie qui sera poursuivie pendant une durée d'1 an. La durée de traitement est adaptée au type de stent utilisé et au risque hémorragique calculé pour chaque patient (54) .

#### **IV. Problématique de cette étude**

Depuis plusieurs années, on assiste une multiplication des indications des traitements antithrombotiques tant en prévention primaire que secondaire, chez des patients souvent âgés et polymédiqués.

L'intérêt thérapeutique de ces différentes molécules, mis en avant dans de très nombreuses études cliniques, a augmenté leur prescription mais en reléguant parfois au second plan leur iatrogénie.

Ainsi malgré l'augmentation de ces associations, peu d'études évaluent précisément le risque hémorragique sous association de traitements antithrombotiques et leur épidémiologie.

Connaître les associations antithrombotiques les plus à risque et repérer de manière plus efficace les patients risquant de développer un accident hémorragique grave étaient les objectifs principaux de cette étude.

De plus, le repérage de ces patients basé sur la connaissance des facteurs de risque d'accidents hémorragiques graves doit permettre d'individualiser le traitement et ainsi diminuer les risques hémorragiques.

#### **V. Matériel et méthodes**

L'objectif de cette étude était de recueillir les données épidémiologiques des patients pris en charge au Groupe Hospitalier Nord Essonne sur le site de Longjumeau dans le cadre d'hémorragies graves chez des patients traités par une association d'au moins deux antithrombotiques. L'objectif primaire de cette étude était de réaliser une analyse de ces accidents hémorragiques graves, permettant alors de repérer les associations les plus à risque, les facteurs de sévérité de ces événements hémorragiques. Le critère de jugement secondaire analysé dans cette étude était la durée d'hospitalisation et les facteurs de risque de mortalité.

Il s'agit donc d'une étude descriptive transversale monocentrique rétrospective sur les dossiers médicaux des patients correspondant aux critères d'inclusion.

## **A. CRITÈRES D'INCLUSION**

La phase initiale de cette étude consistait à repérer tous les patients répondant aux critères d'inclusion et ayant consulté ou été hospitalisés au centre hospitalier de Longjumeau dans la période de janvier 2014 à mars 2016.

Les patients inclus dans cette étude devaient répondre aux critères suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Patients ayant été traités par au moins deux antithrombotiques.
- Patients hospitalisés au centre Hospitalier de Longjumeau dont au moins l'un des diagnostics posés au cours de l'hospitalisation concernait une hémorragie grave selon les critères de l'OMS.

La définition de l'hémorragie grave utilisée dans cette étude correspondait à toute hémorragie ayant comme conséquence :

- La perte d'au moins 2 points d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 2 culots globulaires.
- Un choc hémorragique.
- Un saignement dans site critique.
- Un saignement nécessitant la réalisation d'un geste d'hémostase.

## **B. MÉTHODE**

La première partie du recueil a été réalisée avec l'aide du département d'information médicale (DIM) grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information médicale (PMSI).

Les hémorragies graves ont été repérées grâce aux codages réalisés au cours de l'hospitalisation et avec l'aide du PMSI et du logiciel CORA.

Ainsi les codes utilisés concernaient donc les hémorragies intracrâniennes qu'elles soient spontanées codées I60, I61 et I62 ou post traumatiques codées S062, S063, S064, S066, S067, les hémorragies d'origine digestives par saignement sur varices œsophagiennes codées I850 ou par saignement dont l'origine est ulcéreuse codées K25-0, K25-2, K25-4, K25-6, K26-0, K26-2, K26-4, K26-6., K27, K28, K29.

Les hémorragies digestives basses sont représentées par les codes K62-5 et K92 et les saignements d'origine pulmonaire représentés par le code R04.

Une fois ces codes utilisés, un deuxième criblage a eu lieu afin d'affiner la sélection en utilisant les différents codes suivants :

- Code relatif à la transfusion de produits sanguin FELF011, FELF003.
- Code relatif à l'hypovolémie, au remplissage volémique, à l'état de choc, à l'utilisation d'amines vasoactives : E86, R57-1, EQLF002, EQLF003.
- Code associé à l'anémie : D500, D62, R58.
- Code relatif au coma : R4028.

Ce screening a permis d'identifier 498 patients.

Dans un second temps, le travail fut d'analyser la présence ou non des critères d'inclusion de chaque patient par lecture du dossier médical relatif à son hospitalisation et de son compte rendu d'hospitalisation. En effet tous les patients inclus dans cette étude possédaient un dossier médical informatisé au sein du logiciel DxCare.

Les critères d'exclusions utilisés dans cette étude étaient les suivants :

- Patient dont le traitement comporte strictement moins de 2 antithrombotiques.
- Hémorragie compliquant directement un acte chirurgical qu'il soit programmé ou non.
- Patient ne répondant pas aux critères d'hémorragies graves précédemment décrits

L'objectif primaire de cette étude rétrospective était de réaliser une analyse des accidents hémorragiques graves sous association de traitements antithrombotiques.

### **C. ANALYSE STATISTIQUE**

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type. Les variables quantitatives ont été exprimées en pourcentages d'appartenance à une classe de valeur. Des tests statistiques de comparaison ont été utilisés : le test de Student et dans certains cas le test exact de Fisher ainsi que la régression logistique uni variée pour la comparaison des variables quantitatives.

Pour le calcul des Odds ratio concernant les variables qualitatives, le test de Mann Whitney a été préféré. Enfin l'analyse multivariée visant à rechercher les facteurs de risque de mortalité des patients inclus dans l'étude a été réalisée grâce à une régression logistique multivariée.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% ( $p \leq 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été conduites via le logiciel Open Epi en ligne et grâce au logiciel Statview. Les représentations graphiques des résultats ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel.

## VI. Résultats

Sur ces 498 patients screenés par le département d'information médicale, 73 patients ont été inclus. Les 425 patients restants ont été exclus pour les raisons suivantes : accidents hémorragiques survenus sous un seul traitement antithrombotique, accidents hémorragiques survenant en post chirurgical immédiat ou impossibilité d'accès au dossier médical.

### A. EPIDÉMIOLOGIE

	Population Générale N = 73	(Pourcentage)
<b>Sexe</b>		
Femmes	28	(38,35 %)
Hommes	45	(61,64 %)
<b>Age</b>		
Moyenne (écart-type)	77,20 ( $\pm 10.7$ )	
<b>Poids</b>		
Moyenne (écart-type)	70,91 ( $\pm 13.02$ )	
<b>Durée d'Hospitalisation</b>		
Moyenne (écart-type)	20,63 ( $\pm 23.8$ )	
Décès	16	(21,91 %)

Figure 8 Accidents hémorragiques et critères démographiques

On compte ainsi vingt-huit femmes et quarante-quatre hommes. L'âge moyen des patients est de  $77,2 \pm 10.7$  ans.

Parmi les 73 patients répondant aux critères d'inclusion, on compte 16 patients décédés.

La durée d'hospitalisation moyenne des patients hospitalisés avec ce diagnostic était de  $20.6 \pm 23.8$  jours. Cet écart type important est expliqué par la grande variabilité des durées d'hospitalisation dans cette étude variant de 2 à 154 jours.

## B. ORIGINE DES SAIGNEMENTS OBSERVÉS

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N' = 16
Pulmonaire	9 (12,33%)	4 (25%)
Digestif	53 (72,6%)	5 (31,25%)
Intracrânien	9 (12,33%)	8 (50%)
ORL	4 (5,48%)	0
Urinaire	4 (5,48%)	1 (6,25%)

Figure 9 Distribution des origines des hémorragies observées

Les principaux saignements observés au cours de notre étude étaient des hémorragies d'origine digestive (72.6% des cas). En deuxième position, on retrouve les hémorragies d'origine pulmonaire et intra crânienne représentant pour chaque catégorie 12.33 % des patients inclus.

Enfin dans cette étude, la prévalence des saignements ORL et urinaires est la plus faible avec 5.48% des patients inclus.

Dans le sous-groupe des patients décédés, on retrouve une prévalence importante des saignements intracrâniens représentant 50% des évènements hémorragiques létaux, c'est-à-dire présents chez 8 des 16 patients décédés.

Les saignements d'origine pulmonaire et digestive sont moins fréquents dans ce sous-groupe représentant respectivement 25 et 31,3% des évènements hémorragiques mortels. Enfin, un seul patient des patients décédés présentait un saignement urinaire mais aucun ne présentait un saignement ORL.

Après réalisation d'un test statistique de régression logistique univariée, on remarque ainsi une différence significative concernant la prévalence des saignements intracrâniens entre le groupe de la population générale des patients inclus et le groupe des patients décédés ( $p=0.0004$ ).

On remarque aussi une différence significative de prévalence des évènements hémorragiques d'origine digestive avec un Odds ratio estimé à 0.04 soit un effet protecteur de ce type de saignement sur la mortalité ( $p=0.0006$ ).

Concernant la prévalence des saignements urinaires, ORL et pulmonaires, il n'existe pas de différence significative de mortalité entre ces 2 groupes après analyse univariée.

### C. TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N' = 16
Nombre moyen de traitements (écart type)	8,88±0.707	7,86±1.412
Nombre moyen de traitements antithrombotiques	2,164	2,125
Nombre de patients avec bithérapie antithrombotique	61 (83,56%)	14 (87,5%)
Nombre de patients avec trithérapie antithrombotique	12 (16,44%)	2 (12,5%)
Antiagrégants plaquettaires	68 (93,1%)	14 (87,5%)
- Antiagrégation simple	38 (52,05%)	10 (62,5%)
- Antiagrégation double	33 (45,2%)	4 (25%)
- Acétylsalicylate seul	36 (49,32%)	10 (62,5%)
- Clopidogrel seul	2 (2,74%)	0
- Association Acétylsalicylate-Clopidogrel	30 (41,1%)	4 (25%)
- Prasugrel	2 (2,74%)	0
- Ticagrelor	1 (1,37%)	0
Héparine	27 (36,98%)	12 (75%)
- HBPM	13 (17,8%)	5 (31,25%)
- HNF SC	9 (12,33%)	3 (18,75%)
-HNF IV	5 (6,85%)	4 (25%)
-Association AVK -héparine	5 (6,84%)	2(12.5%)
AVK	24 (32,88%)	4 (25%)
Association AVK – AAP	12 (16,43%)	2 (12.5%)
Association AVK-2 AAP	4 (5,48%)	0
AOD	6 (8,21%)	0
Association AOD-AAP	4 (5,48%)	0
Association AOD-2 APP	2 (2,74%)	0

Figure 10 Distribution des associations de traitements antithrombotiques prescrits à l'inclusion

Dans cette étude on note une polymédication importante des patients inclus dont l'ordonnance comportait en moyenne 8.9 traitements.

La majorité des patients inclus soit 83.56% étaient traités par deux antithrombotiques. On comptait 12 patients dont le traitement comportait 3 antithrombotiques soit environ 16.4 %.

En isolant le sous-groupe des patients décédés, on n'observe pas de différence significative concernant le nombre de traitements antithrombotiques prescrits.

Lors d'une analyse plus approfondie, on remarque que 93% des patients inclus suivaient un traitement avec au moins un antiagrégant plaquettaire. Les héparines sont les anticoagulants les plus fréquemment retrouvés dans cette étude, en effet elles sont présentes dans 36.98% des ordonnances des patients inclus de cette étude.

Les AVK sont quant à eux prescrits chez 32.8 % de la population. Enfin seulement 6 patients ont été inclus avec une ordonnance comportant un traitement par AOD.

En analyse statistique univariée après réalisation d'un test de Fisher exact, on remarque une différence significative dans la prévalence de la prescription des héparines en comparant le sous-groupe des patients décédés à la population initialement incluse ( $p < 0.0006$ ). Cette différence statistique n'est pas retrouvée en analyse multivariée.

Aucune différence statistique de mortalité n'est retrouvée concernant la prescription d'anticoagulant par AVK ou par AOD.



**D. ETUDE DES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES EN FONCTION DE L'ORIGINE DU SAIGNEMENT**

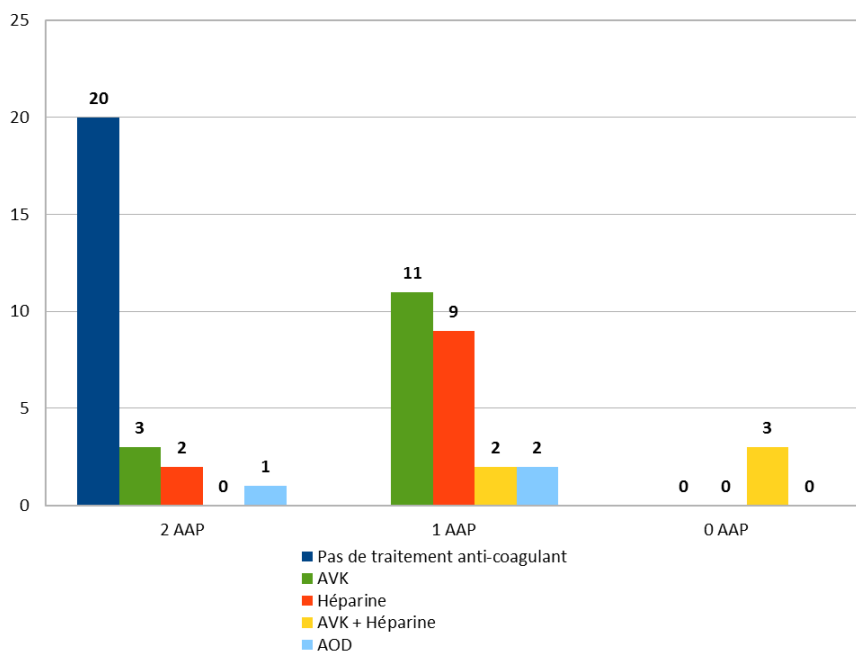


Figure 11 Description des associations antithrombotiques chez les patients pris en charge pour une hémorragie digestive

Dans notre étude, 53 cas d'hémorragies majeures d'origine digestive ont été repérées. L'étude des associations de traitements antithrombotiques a retrouvé une importante prévalence de la double antiagrégation plaquettaire (20 cas soit 37.7% des cas).

L'association AAP – anticoagulant est retrouvée dans 30 cas. On note l'administration d'une trithérapie dans 6 cas, elle est alors composée de 2 AAP et d'un anticoagulant (héparine, AVK ou AOD).

Lorsqu'un seul antiagrégant est administré, le traitement anticoagulant qui lui est associé est, dans 11 cas un traitement AVK (20.7% des cas), dans 9 cas de l'héparine (16.9% des cas), dans 2 cas un AOD et dans 2 cas un relai héparine-AVK est en cours.

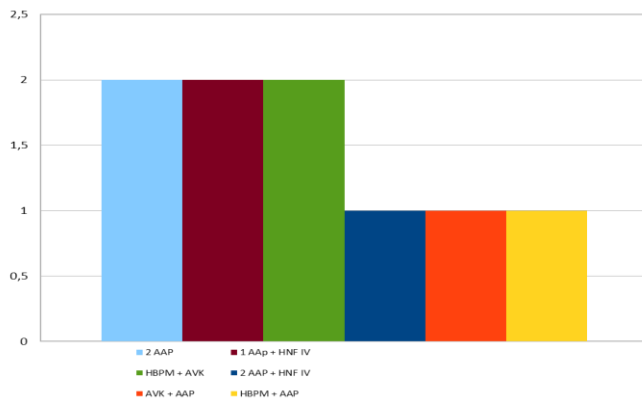


Figure 12 Description des associations antithrombotiques en présence d'une hémorragie intracrânienne

Concernant les 9 hémorragies intracrâniennes notées dans notre étude, on remarque qu'il n'existe qu'un seul cas de trithérapie. L'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire est utilisée dans 6 cas soit 66.6% des cas.

Enfin la double antiagrégation plaquettaire est moins fréquente en cas d'hémorragie intracrânienne, présente ici chez 2 patients soit 22.2% des cas.

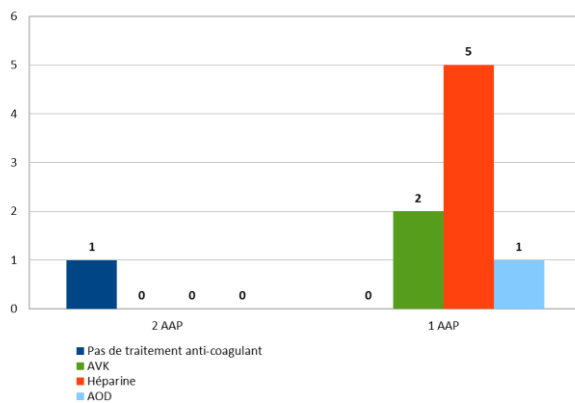


Figure 13 Description des associations antithrombotiques en présence d'une hémorragie d'origine pulmonaire

Dans cette étude incluant 9 cas d'hémorragies d'origine pulmonaire, l'association antithrombotique la plus fréquemment observée est l'association d'un antiagrégant et d'un traitement par héparine (55.5% des cas). Les autres traitements responsables en association avec un antiagrégant plaquettaire sont les AVK dans deux cas et les AOD dans 1 cas. Chez 6 de ces patients, le traitement était instauré dans un contexte de syndrome coronarien aigu -.

**E. PATHOLOGIES AYANT MENÉ À LA PRESCRIPTION DE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE**

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N ' = 16
Cardiopathie ischémique	49 (67,127%)	8 (50%)
Angioplastie	48 (65,75%)	7 (43,75%)
Angioplastie de moins d'un an	25 (34,25%)	5 (31,25%)
FA, autres troubles du rythme cardiaque	32 (43,84%)	4 (25%)
MTEV	7 (9,59%)	3 (37,5%)
Prothèse valvulaire	5 (6,85%)	2 (12,5%)
Thrombus intra VG	2 (2,74%)	0
Traitement préventif de la MTEV	3 (4,11%)	1 (6,25%)
AOMI	15 (20,54%)	2 (12,5%)
Athérome des gros vaisseaux	5 (6,85%)	2 (12,5%)
AVC	11 (15,07%)	3 (37,5%)
Insuffisance cardiaque	17 (23,29%)	1 (6.25%)
Diabète	21 (28,76%)	3 (37,5%)

Figure 14 Distribution des pathologies à l'origine de la prescription d'antithrombotiques

Lorsque l'on étudie les différentes pathologies ayant mené à la prescription des antithrombotiques, on remarque qu'il existe une différence statistique concernant la prévalence de l'angioplastie entre les deux groupes suivants : population générale et sous-groupe des patients décédés ( $p=0.03$ ). Cette différence est notée après analyse univariée et réalisation d'un test de Chi 2, la présence de ce facteur semblant avoir un effet protecteur sur la mortalité.

De même, en analyse multivariée, on remarque une différence statistique significative ( $p =0.003$ ) concernant la prévalence de l'insuffisance cardiaque entre les deux groupes avec un aspect protecteur de cette pathologie. On note cependant que ces différences statistiques ne sont pas retrouvées en analyse multivariée.

Concernant les autres pathologies à l'origine de la prescription de traitements antithrombotiques, on n'observe aucune différence significative entre les deux groupes (diabète, arythmie cardiaque, maladie thromboembolique veineuse, cardiopathie ischémique, angioplastie de moins d'un an, AVC, athérome des gros vaisseaux, AOMI, prothèse valvulaire ou thrombus intra VG).

## **F. PATHOLOGIES A L ORIGINE D'UNE DOUBLE PRESCRIPTION D' ANTITHROMBOTIQUES**

L'administration d'une double antiagrégation plaquettaire était fréquente dans notre travail, observée chez 33 patients, soit 45.2% des cas, associée ou non à un anticoagulant. Elle était administrée seule c'est-à-dire sans anticoagulant dans 24 cas.

L'étude des antécédents chez ces 33 patients rapportait l'existence d'une cardiopathie ischémique dans 30 cas et d'une angioplastie de moins d'un an dans 16 cas. Les autres indications de cette prescription sont détaillées dans le diagramme ci-dessous.

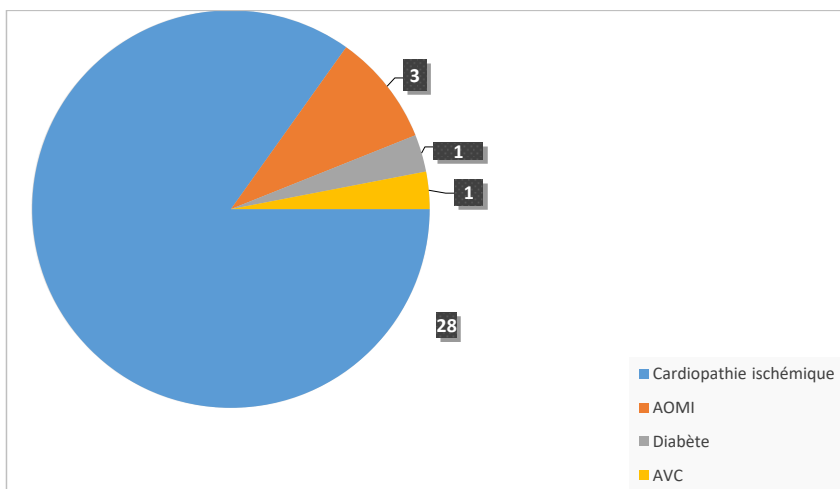
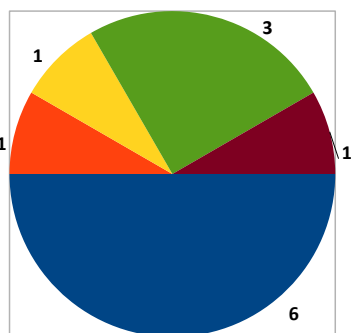


Figure 15 Pathologies à l'origine d'une prescription de double antiagrégation plaquettaire

L'association d'un unique antiagrégant plaquettaire et d'un AVK est présente chez 12 de nos patients suivant cette association. Parmi eux seulement 6 ont un antécédent de cardiopathie ischémique. L'antécédent est récent datant de moins d'un an pour 4 de ces 12 patients. Mais un grand nombre de données sont manquantes quant à l'existence ou l'ancienneté d'une angioplastie. La prescription des AVK était rapportée à l'existence d'une FA dans 10 cas et d'une MTEV dans 2 cas.

L'antiagrégant plaquettaire était prescrit dans 50% des cas (6 patients) pour une coronaropathie, dans 25% des cas (3 patients) en raison d'un AVC et chez un patient (8.3% de cas) pour un diabète ou une AOMI. L'indication de cette prescription d'AAP n'avait pas été retrouvée chez l'un des patients.



■ Cardiopathie ischémique ■ AOMI ■ Diabète ■ AVC ■ Cause non identifiée

Figure 16 : Distribution des pathologies à l'origine de la prescription de traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients recevant une association AAP-AVK

L'association AOD-antiagrégant plaquettaire a été retrouvée chez 6 patients. Le rivaroxaban était utilisé chez 4 d'entre eux, l'apixaban et le dabigatran chez un patient chacun. Parmi ces 6 patients, deux avaient même une trithérapie comportant clopidogrel, aspirine et rivaroxaban.

Cette association était utilisée dans 3 cas chez des patients ayant bénéficié une angioplastie dans l'année. Dans les 3 autres cas l'angioplastie était plus ancienne.

<b>AAP + AVK</b>	<b>N = 19</b>
- Angioplastie de moins de 1 an	6
- Angioplastie de plus de 1 an	6
- Données manquantes	7
<b>AAP + AOD</b>	<b>N = 6</b>
- Angioplastie de moins de 1 an	3
- Angioplastie de plus de 1 an	3

Figure 17 : Association AAP-anticoagulant après angioplastie

### **G. ANTECEDENT HEMORRAGIQUE ET EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE ET EMBOLIQUE**

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N ' = 16
Antécédent hémorragique	18 (24,66%)	2 (12,5%)
Moyenne des scores de risque embolique CHA2DS2-VASc (écart-type)	4,42 (±1.66)	3,81(±1.54)
Moyenne des scores de risque hémorragique HASBLED (écart-type)	4,06 (±1.04)	3,75 (±1.02)
Moyenne des scores de risque hémorragique HEMORR2HAGE (écart-type)	4,48 (±1.72)	4,12 (±1.26)

Figure 18 : Score de risque embolique et hémorragique

Parmi les patients inclus dans notre étude, il est noté chez 18 d'entre eux un antécédent d'accident hémorragique majeur ce qui représentait 24.6% de notre population.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de mortalité en cas d'existence d'un antécédent hémorragique.

Le score de risque thromboembolique CHA2DS2 VASc a été réalisé chez tous les patients inclus quel que soit le traitement antithrombotique administré et l'étiologie principale à l'origine de ce traitement. Le score CHA2DS2 VASc moyen était de 4.42 soit un score de risque élevé d'évènements thromboemboliques.

De même, les scores HASBLED et HEMORR2HAGES rapportent un risque hémorragique élevé avec un score moyen supérieur à 4 pour chaque test.

De plus, il n'est pas observé de différence significative entre les scores de risque hémorragiques et emboliques calculés entre les 2 groupes.

Chez ces patients aux antécédents hémorragiques, 89% d'entre eux avaient un score de risque hémorragique supérieur à 3, soit 16 patients.

## H. TRAITEMENTS ENTREPRIS

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N' = 16
Remplissage	39 (53,42%)	7 (43,75%)
Vitamine K	21 (28,77%)	5 (31,25%)
PPSB	14 (19,18%)	3 (18,75%)
Endoscopie	47 (64,38%)	4 (25%)
- Geste endoscopique	26 (35,61%)	3 (18,75%)
Radiographie Interventionnelle	7 (9,58%)	1 (6,25%)
Chirurgie	8 (10,96%)	2 (12,5%)
AVIS grande garde	9 (12,33%)	8 (50%)
Décision de limitation des thérapeutiques actives	4 (5,47%)	4 (25%)
Transfusion	56(76.7%)	8 (50%)
Nombre moyen de culots globulaires transfusés	1,96	1,25

Figure 19 : Distribution des thérapeutiques instaurées lors des évènements hémorragiques

L'analyse des résultats montre une différence statistique significative concernant la proportion de patients ayant bénéficié d'une endoscopie digestive ( $p=0.0003$ ).

En effet on retrouve une proportion plus faible d'endoscopie dans le sous-groupe des patients décédés par rapport à la population générale incluse dans cette étude.

De même, on remarque une différence significative avec une augmentation de la prévalence des avis neurochirurgicaux dans le groupe des patients décédés par test du Chi 2 en analyse multivariée ( $p =0.0004$ ).

La réalisation d'un test de Fisher exact retrouve une différence significative entre les 2 groupes concernant les décisions de limitations des thérapeutiques actives.

L'étude statistique ne rapporte pas de différence significative entre les 2 sous-groupes concernant la proportion de remplissage, la proportion de patients ayant reçu un traitement par Vitamine K ou PPSB. De plus il n'existe pas de différence statistique concernant la proportion de patients ayant bénéficié d'une chirurgie, d'une radiographie interventionnelle.

Sur le plan transfusionnel, on ne remarque pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant le volume transfusionnel administré.

## I. PATHOLOGIES ASSOCIÉES

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N' = 16
Néoplasie	17 (23,28%)	3 (18,75%)
Éthylisme chronique	8 (10,96%)	1 (6,25%)
Insuffisance rénale	43 (58,89%)	7 (43,75%)
- sévère	17 (23,28%)	3 (18,75%)
- modérée	26 (35,61%)	4 (25%)
HTA	55 (75,34%)	11 (68,75%)
Dyslipidémie	21 (28,77%)	1 (6,25%)
Insuffisance cardiaque	17 (23,28%)	1 (6,25%)
Dysthyroïdie e	12 (16,44%)	5 (31,25%)
BPCO	11 (15,07%)	2 (12,5%)
Cirrhose	4 (5,47%)	0
Maladie neurodégénérative	15 (20,55%)	5 (31,25%)
Maladie auto-immune	3 (4,11%)	2 (12,5%)
Trouble psychiatrique	10 (13,70%)	2 (12,5%)
Trouble musculo-squelettique	11 (15,07%)	2 (12,5%)
Syndrome infectieux	8 (10,96%)	2 (12,5%)
Pathologie gastrique	11 (15,07%)	3 (18,75%)
Pathologie diverticulaire	4 (5,47%)	1 (6,25%)
Valvulopathie	9 (12,33%)	3 (18,75%)

Figure 20 : Distribution des pathologies associées

Lors de cette étude, les comorbidités des patients inclus ont été analysées.

Il n'a pas été repéré de différence significative de prévalence des comorbidités entre la population générale de cette étude et le sous-groupe des patients décédés.

On remarque comme seule différence significative entre les 2 sous-groupes, une prévalence plus rare de la dyslipidémie dans le groupe de patients décédés ( $p=0.047$ ). En effet, 21 des patients inclus avaient dans leurs antécédents une dyslipidémie soit 28.77% et seulement 1 patient dans le sous-groupe de patients décédés soit 6.25%.

Après réalisation d'une régression logistique multivariée, cette différence statistique est confirmée avec un Odds ratio calculé à 0.014 (IC95 : 0.01-0.77 ;  $p=0.037$ ).



## J. TRAITEMENTS ASSOCIÉS

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N ' = 16
Inhibiteurs de la pompe à protons	38 (52,05%)	7 (43,75%)
Statines	38 (52,05%)	7 (43,75%)
IEC	35 (47,95%)	6 (37,5%)
Bêta-bloquant	42 (57,53%)	5 (31,25%)
Diurétiques	34 (46,58%)	5 (31,25%)
Alpha-bloquant	17 (23,29%)	2 (12,5%)
Bêta-2-mimétiques	10 (13,70%)	2 (12,5%)
Chimiothérapie	3 (4,11%)	0
Inhibiteurs Calciques	17 (23,29%)	3 (18,75%)
Neuroleptiques	6 (8,22%)	3 (18,75%)
Benzodiazépines	18 (24,66%)	5 (31,25%)
Antidiabétiques	14 (19,19%)	1 (6,25%)
Insuline	15 (20,55%)	3 (18,75%)
Antidépresseurs	14 (19,19%)	2 (12,5%)
Antalgiques	17 (23,29%)	4 (25%)
AINS Corticoïdes	6 (8,22%)	2 (12,5%)
Eplénone	2 (2,74%)	0
Antibiotiques	11 (15,07%)	2 (12,5%)
Laxatifs	11 (15,07%)	1 (6,25%)
Potassium	15 (20,55%)	4 (25%)
Supplémentation férrique	12 (16,44%)	3 (18,75%)
Traitements Thyroïdiens	11 (15,07%)	5 (31,25%)
Allopurinol	9 (12,33%)	1 (6,25%)
Antiarythmiques	23 (31,51%)	4 (25%)

Figure 21 Distribution des coprescriptions à l'inclusion

Dans cette étude, on retrouve une différence significative concernant la prescription de bêta-bloquants entre la population générale de cette étude et le sous-groupe des patients décédés. Ainsi l'Odds ratio est calculé à 0.23 (IC95% =0.07 ; 0.77), soit un effet protecteur de la prescription de ce traitement sur la mortalité, cette différence étant statistiquement significative ( $p=0.017$ ) et retrouvée en analyse multivariée avec un Odds ratio calculé à 0.07 (IC95% =0.05- 0.91,  $p=0.042$ ).

Concernant les autres catégories de traitements, on n'observe pas de différence significative entre les sous-groupes.

## K. BIOLOGIE

	Population Générale N = 73	Patients Décédés N ' = 16
Moyenne numération plaquettaire	278 x 10 <sup>3</sup>	238 x 10 <sup>3</sup>
Moyenne dosage TP	60%	70,25%
Moyenne dosage TCA	1,44	1,64

Figure 22 : Paramètres d'hémostase observés

L'étude des paramètres biologiques et de l'hémostase n'a pas montré de différence significative entre la population générale et le sous-groupe des patients décédés. On note cependant que le dosage du TCA a aussi été réalisé chez les patients traités par AOD, rendant donc ces résultats difficilement interprétables.

### 1. Mesure du TCA et de l'héparinémie

Dans notre étude sur les 27 patients traités par héparine, seulement 8 patients avaient une héparinémie datant de moins de 24 heures soit uniquement 29.6 %.

L'analyse du ratio de TCA était systématique et rapporte seulement 5 patients avec un TCA en zone thérapeutique et 4 patients dont le TCA était supérieur à 3 fois le témoin.

Ces résultats sont cependant discutables car ils doivent être interprétés seulement si l'intervalle injection-dosage était respecté. Cette information précise manquait dans notre recueil de données.

### 2. Mesure de l'INR

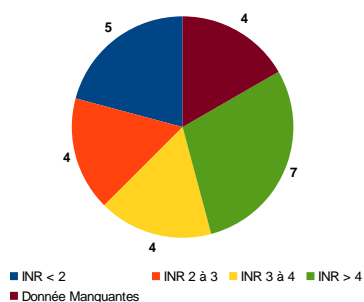


Figure 23 : Mesure de l'INR et traitement par AVK (n=24)

Dans notre étude, l'analyse des INR des 20 patients sous AVK a montré que 5 d'entre eux avaient un INR inférieur à 2 au moment de leur accident hémorragique soit 25% et seulement 40% étaient surdosés avec un INR supérieur à 4.

## **L. ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES ET DURÉE D'HOSPITALISATION**

La seconde partie de l'analyse statistique fut d'analyser les durées moyennes d'hospitalisation en fonction des différents facteurs démographiques, des pathologies associées et des associations thérapeutiques.

	Oui	Non	P
Fibrillation Auriculaire	18 [12,5 - 27]	12 [6,75 - 21,75]	0,016
Insuffisance Cardiaque	22 [15 - 36,75]	12,5 [7 - 20,5]	0,035
Traitement par Clopidogrel	10,5 [7 - 19]	18 [10,75 - 30,25]	0,019
Traitement par HBPM	22 [12 - 35]	14,5 [7 - 22]	0,044
Traitement par Benzodiazépines	22 [15 - 35]	14 [7 - 20,5]	0,0026
Traitement par Insuline	21 [12,75 - 39,75]	14 [7 - 22]	0,047
Traitement par Antidépresseur	22 [10 - 54]	14 [7 - 21,75]	0,028
Traitement par Antalgique palier 2	22 [11,5 - 35,5]	15 [7 - 21,5]	0,036
Traitement par Antibiotiques	24 [18,25 - 27]	14 [7 - 21]	0,0037
Supplémentation Ferrique/Vitaminique	26 [15,5 - 41]	14 [7 - 22]	0,022
Présence d'une Hémorragie intracrânienne	9 [2 - 10,75]	15,5 [8,5 - 27,5]	0,006
Traitement Endoscopique	17 [9,5 - 29,5]	10 [2 - 18]	0,024

Figure 24 : Facteurs thérapeutiques et anamnestiques modifiant la durée d'hospitalisation

En analyse univariée, le test de Mann Whitney rapporte l'existence d'une différence significative de la durée d'hospitalisation en présence ou non d'une arythmie. En effet, la présence de celle-ci allonge significativement la durée d'hospitalisation ( $p=0.016$ ). Ce même phénomène est observé lors de la présence d'une insuffisance cardiaque ( $p=0.0035$ ).

Au contraire, en présence d'un saignement d'origine intracrânienne les durées moyennes d'hospitalisation sont raccourcies ( $p=0.006$ ).

Après analyse des traitements antithrombotiques administrés, on observe que la durée d'hospitalisation est significativement plus courte chez les patients traités par clopidogrel ( $p =0.0.19$ ). À l'opposé, en cas d'utilisation d'HNF, la durée moyenne d'hospitalisation est statistiquement plus longue ( $p=0.049$ )

De même, l'administration concomitante de benzodiazépines, d'insuline, de traitements antidépresseurs, d'antalgiques de palier 2, d'antibiotique ou encore d'une

supplémentation ferrique ou vitaminique augmente de façon significative la durée moyenne d'hospitalisation.

En outre, on note qu'en cas de réalisation d'une endoscopie digestive, la durée d'hospitalisation est augmentée ( $p=0.024$ ).

Ces différents résultats sont confirmés en analyse multivariée hormis ceux rapportés aux traitements par HBPM et ceux concernant la réalisation d'une endoscopie digestive.

De plus, l'analyse statistique des différentes variables continues recueillies au cours de cette étude, retrouve que l'augmentation du nombre de traitements antithrombotiques administrés est associée à un allongement significatif de la durée d'hospitalisation ( $p=0.012$ ).

De même, on remarque que la prescription récente d'un traitement anticoagulant augmente la durée moyenne d'hospitalisation de manière significative chez les patients inclus dans cette étude ( $p=0.016$ ). Enfin, plus l'accident hémorragique est diagnostiqué tardivement, plus cet événement retardera la sortie d'hospitalisation ( $p=0.0009$ ).

#### **M. EVÈNEMENTS HÉMORRAGIQUES EXTRA OU INTRA HOSPITALIERS**

Dans cette étude, 42 des 73 patients ont été inclus suite à une prise en charge aux urgences. L'association de deux antiagrégants plaquettaire, combinaison la plus fréquente et a été retrouvée dans 18 cas (42.8% des cas) puis on retrouve l'association antiagrégant plaquettaire-AVK dans 15 cas (35.7%), l'association AAP-AOD dans 6 cas (14.3%), l'association héparine-AVK dans 2 cas (4.8%) et enfin l'association AAP-HBPM dans un seul cas (2.4%).

Seulement 30 patients avaient un antécédent de coronaropathie stentée et 1 patient était traité pour une cardiopathie ischémique sans avoir bénéficié de l'implantation d'un stent. Chez les patients sans antécédent de coronaropathie, la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire était justifiée par un antécédent d'AVC (41.6% des cas) d'AOMI ou de diabète.

## VII. Discussion

### A. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE

Cette étude avait pour objectif principal de recueillir les données épidémiologiques liées aux patients victimes d'accidents hémorragiques sévères et traités par association d'antithrombotiques.

Dans cette étude, on remarque une proportion plus importante d'hommes que de femmes. Ces résultats sont semblables à ceux de plusieurs travaux rapportant une prévalence plus importante des accidents hémorragiques chez les patients de sexe masculin (55,56).

Ici, 73 patients ont été inclus et 16 décès ont été notés soit 21.9%.

Sur le plan thérapeutique, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la mortalité liée à la prescription d'anti antiagrégant plaquettaire, d'AVK ou d'AOD. L'existence de signes biologiques de surdosage en AVK ou en HBPM est rare, observée respectivement dans 40 et 11% des cas.

Dans cette étude, l'ordonnance comporte en moyenne 8.9 traitements dont 2.2 antithrombotiques. La double antiagrégation plaquettaire (DAAP) était observée dans 45.2% des cas. Un traitement comportant 3 antithrombotiques était prescrit chez 12 patients soit 16.4% de la population. Par ordre de fréquence on notait par la suite l'association AVK-AAP (20.54% des cas), AVK-héparine (6.84% des cas) et l'association AOD-AAP (5.8% des cas).

La présence d'un saignement intra crânien était noté dans 12% des cas, ce symptôme étant associé à un facteur de risque de mortalité ( $p = 0.004$ ), le décès survenant alors dans 88.8% des cas. Le raccourcissement de la durée d'hospitalisation en est la conséquence directe.

Malgré un recours systématique à la grande garde de neurochirurgie, aucune indication neurochirurgicale n'a été retenue chez les patients inclus dans cette étude. Mais il s'agit d'une étude monocentrique se déroulant dans un Centre Hospitalier Général dépourvu de plateau technique neurochirurgical.

On remarque que la prescription d'héparine peut être considérée comme un facteur de risque de mortalité ( $p = 0.006$ ) après analyse univariée mais cette différence n'est plus significative en une analyse multivariée.

Dans cette étude 24% des patients inclus avaient signalé dans leurs antécédents un évènement hémorragique. Le score CHA2DS2 VASc moyen était de 4.42. Il n'était pas différent statistiquement entre la population générale et le groupe de patients décédés.

Parallèlement, la moyenne des scores de risque hémorragique HASBLED et H2EMMOR2HAGES étaient respectivement de 4.06 et 4.48. Aucune différence statistique n'a été repérée en comparant la population générale et le sous-groupe des patients décédés.

En étudiant les thérapeutiques instaurées au cours des événements hémorragiques, on remarque que les patients de cette étude ont été transfusés en moyenne de 1.96 culots globulaires. Dans notre étude, la réalisation d'une transfusion est un facteur protecteur de mortalité (OR =0.56 ; IC 95% : 0.35-0.91) en analyse univariée mais la différence est non significative après analyse multivariée.

Par ailleurs, on ne retrouve pas de différence significative concernant le volume moyen transfusé entre la population générale et le sous-groupe des patients décédés

En utilisant comme critère de jugement secondaire la durée d'hospitalisation, on remarque que la nécessité d'un support transfusionnel est associée à une durée d'hospitalisation statistiquement plus faible.

De la même manière, l'Odds ratio concernant la réalisation d'une endoscopie est de 0.11 (IC95% = 0.03-0.4). Ainsi, l'analyse univariée rapportant l'endoscopie et la transfusion comme facteur protecteur de mortalité peuvent se justifier par le fait que la mortalité dans cette étude est liée à l'existence d'un saignement intracrânien dans la moitié des cas. Ces résultats sont expliqués par l'importance des saignements intracrâniens chez les patients décédés, nécessitant donc moins de support transfusionnel mais dont l'existence est associée à un facteur de risque de mortalité.

Sur le plan biologique, on ne retrouve pas de différence significative concernant mortalité liée aux paramètres suivants : TP, héparinémie, TCA, plaquettes. Enfin un TP bas est associé à une augmentation de la durée moyenne de séjour (p = 0.037). Cependant ces résultats doivent être modulés par l'existence de valeurs extrêmes.

## **B. COMPARAISON AVEC LES DONNÉES EXISTANTES**

### **1. Age et accidents hémorragiques**

Plusieurs études ont montré que les pathologies à l'origine de la prescription d'antithrombotiques augmentent avec l'âge. En effet, la prévalence de la fibrillation auriculaire est de 0.4% avant 50 ans et double au cours de chaque décade jusqu'à atteindre 8% après l'âge de 75 ans (57). Le même phénomène est observé concernant la prévalence de la maladie thromboembolique veineuse.

Notre étude n'a pas montré de lien entre l'âge et la mortalité en cas d'accident hémorragique chez les patients traités par une association de traitements antithrombotiques. L'âge moyen des patients est de 77.2 ans  $\pm$ 10.7, et 57% des patients de cette étude étaient âgés de plus de 80 ans.

Entre 2007 et 2009, une étude réalisée aux USA avait montré qu'un tiers des hospitalisations en urgences des patients âgés de plus de 65 ans était associée à la prescription de warfarine, la moitié concernant des patients âgés de 80 ans ou plus (58).

Même si dans notre étude, l'âge ne ressort pas comme un facteur de risque significatif de mortalité.

Des travaux se sont intéressés en particulier aux accidents hémorragiques survenus sous AVK et ont montré une association entre l'âge et la prévalence des accidents hémorragiques iatrogènes (59).

L'étude BAFTA a inclus 973 patients de plus de 75 ans, ayant une fibrillation auriculaire, et traités soit par warfarine soit par aspirine sur une durée d'environ 3 ans.

Commenté [ER5]: Menée en

Le critère principal de jugement de cette étude était un critère composite regroupant l'existence d'un AVC ischémique ou hémorragique responsable d'un décès ou de séquelles significatives, l'existence d'une hémorragie intracrânienne ou encore d'une embolie artérielle. Le risque annuel a été estimé à 1.8% sous warfarine versus 3.8 % sous Aspirine. Dans cette même étude, les auteurs soulignent la non infériorité des AVK chez les patients de plus de 85 ans qui représentaient 20% de la population(60).

Ces résultats sont semblables à ceux de l'étude ACTIVE, étude de grande ampleur ayant promu l'utilisation des anticoagulants plutôt que les antiagrégants plaquettaires chez les patients en FA (61).

Une autre étude recensant les effets indésirables associés à la prescription d'antithrombotiques chez les patients âgés de plus de 75 ans a montré une meilleure tolérance de la warfarine que de l'aspirine dans le traitement de la fibrillation auriculaire sans pouvoir confirmer l'efficacité de la warfarine faute d'une puissance suffisante (62).

A contrario, une étude de 2007 publiée dans Circulation rapporte une majoration de l'incidence des événements hémorragiques sévères chez les patients âgés de plus de 80 ans et traité par warfarine (23).

## 2. Nombre de traitements antithrombotiques

Dans notre travail où les patients avaient tous au moins 2 traitements antithrombotiques, aucune différence significative de mortalité n'a été notée selon l'association ou le nombre de traitements administrés.

Dans la littérature, les études épidémiologiques retrouvent une augmentation de fréquence des accidents hémorragiques sévères ; qui semble augmenter avec le nombre de traitement antithrombotiques administrés (63).

Une étude danoise menée entre 1997 et 2006 a inclus 118 606 patients traités pour une fibrillation auriculaire. Tous possédaient une indication de mise en place d'un traitement anticoagulant et suivaient un traitement antiagrégant plaquettaire. Les résultats retrouvaient une nette augmentation des événements hémorragiques en fonction du nombre de traitements antithrombotiques administrés. La triple association par aspirine, clopidogrel et AVK multipliait par 3 le risque de développer une complication hémorragique. (64)

Dans une publication américaine incluant plus de 10.135 patients, cette triple association augmente significativement le risque d'hospitalisation toutes causes comprises (65).

Enfin l'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire et la triple association d'antithrombotiques sont significativement liées à une majoration du volume transfusé en cas d'hémorragie digestive (66).

### 3. Place des différentes associations

Notre étude n'a pas montré d'augmentation significative de la mortalité selon l'association administrée. Ces résultats statistiques sont d'autant plus difficiles à interpréter que la population incluse dans l'étude est hétérogène et rend la comparaison difficile en raison du grand nombre d'associations antithrombotiques repérées.

#### a) *Double antiagrégation plaquettaire.*

Dès 2001, plusieurs études se sont intéressées à l'association de l'aspirine et du clopidogrel chez les patients ayant présenté un SCA traités ou non par angioplastie.

Elles ont retrouvé une réduction significative du nombre de décès d'origine cardiovasculaire, des IDM et des AVC lorsqu'une double antiagrégation est utilisée par rapport à l'utilisation de l'aspirine seule avec un risque relatif calculé à environ 0.8 durant la première année de suivi (52,67). En revanche, il est noté une augmentation significative du risque d'hémorragie par rapport au groupe placebo ou au groupe aspirine seule (RR=1.8, p=0.001) sans pour autant noter d'augmentation du nombre d'hémorragies majeures mettant en jeu le pronostic vital (RR=1.8, p=0.13).

Après la mise en place d'un stent coronaire, la bithérapie antiplaquettaire est de règle car elle permet de diminuer la fréquence des événements thrombotiques (68). Les recommandations de l'ESC 2014 indiquent la nécessité de poursuivre une bithérapie antiagrégante pendant au minimum 1 mois après la mise en place d'un stent nu et durant 3 mois en cas de mise en place d'un stent actif (54). Il reste cependant conseiller de poursuivre cette bithérapie pendant 12 mois après un événement coronarien.

Mais au-delà de 12 mois de bithérapie, on observe une augmentation du risque hémorragique sans bénéfice sur la prévalence des événements cardiovasculaires sévères (décès, infarctus du myocarde, AVC, thrombose de stent) (69).

Une étude récente datant de 2016 a rapporté des résultats légèrement différents, notant une diminution du nombre d'infarctus et d'AVC par l'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire prolongée (30 mois) mais une augmentation significative des événements hémorragiques sans différence significative du nombre de décès et de thrombose de stent par rapport aux patients suivant le protocole classique ( bithérapie pendant 12 mois ) (70).

Les recommandations actuelles conseillent la poursuite à vie d'un seul antiagrégant plaquettaire chez tout coronarien afin de diminuer la morbi-mortalité liées aux événements cardiovasculaires.

Concernant l'utilité d'une bithérapie dans l'AVC, deux grandes études ont été réalisées afin d'évaluer son bénéfice durant la phase aiguë. La première retrouvait une diminution du risque absolu d'AVC de 3.8% mais cette combinaison était associée à une augmentation du risque absolu d'hémorragie intracrânienne symptomatique de 3% (71).

La seconde étude comparait l'association de l'aspirine et du dipyridamole par rapport à l'aspirine seule et aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée en terme de pronostic, de récurrence ou de tolérance.(72)



D'autres travaux se sont penchés sur l'intérêt de ces associations dans le traitement à long terme des AVC. On peut citer l'étude MATCH, multicentrique et randomisée incluant 7599 patients suivis sur 3,5 ans. Le critère d'évaluation principal était composite (AVC, IDM, décès d'origine cardiovasculaire ou réhospitalisation pour évènement ischémique périphérique). Aucun bénéfice n'a été observé par l'utilisation de cette association mais on remarque une augmentation d'1.3% du risque d'hémorragie engageant le pronostic vital. (73).

Dans ce contexte, les recommandations actuelles contre indiquent l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante dans le traitement des AVC.

#### *b) Association antiagrégation plaquettaire et AVK*

L'étude WOEST publiée en 2013, et reprise ensuite au sein d'une méta analyse a étudiée la mortalité et les évènements thrombotiques et hémorragiques dans l'année suivant la réalisation d'une angioplastie coronaire. Les résultats rapportent une diminution du risque hémorragique sans augmentation du nombre d'évènements cardiovasculaires chez les patients traités par une bithérapie antithrombotique (clopidogrel et warfarine) par comparaison à la trithérapie antithrombotique classique (74,75).

Par ailleurs, d'autres études ont été publiées concernant l'association d'un antiagrégant plaquettaire tel que l'aspirine ou le clopidogrel à un AVK chez les patients présentant une coronaropathie stable définie par un intervalle de plus de 12 mois séparant l'inclusion dans l'étude de tout évènement coronaire. L'une de ces études publiées en 2014 a permis le suivi de 8700 patients pendant plus de 3 ans. Elle a montré une augmentation significative du risque hémorragique des associations aspirine-AVK (OR=1.5, IC95% : 1.23-1.82) et clopidogrel-AVK (OR=1.84, IC95%, 1.11-3.06) sans amélioration du risque thromboembolique(76). De plus, une majoration de 30% du risque d'hémorragie digestive basse est observée dans les cas d'association aspirine-anticoagulant et en cas de trithérapie antithrombotique ainsi qu'un risque plus élevé d'hospitalisation et de transfusions(66).

Dans ce contexte, l'association d'un traitement anticoagulant et d'un antiagrégant plaquettaire est préconisée chez les patients en fibrillation auriculaire et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu ou d'angioplastie dans l'année. Douze mois après cet évènement coronarien, le traitement par antiagrégant plaquettaire pourra être interrompu mais le traitement anticoagulant sera poursuivi. Une bithérapie plus prolongée peut cependant être envisagée en cas de risque cardiovasculaire élevé dont l'indication est posée de manière pluridisciplinaire et réévaluée régulièrement et de manière individuelle pour chaque patient.

Les recommandations de 2015 publiées par l'ESC sur la prise en charge des syndromes coronariens aigus chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire indiquent la nécessité d'évaluer le risque hémorragique par calcul du score HASBLED.

Dans le cas où un traitement médical est prescrit, une bithérapie par antiagrégant et anticoagulant doit être suivie pendant 12 mois.

Dans le cas où un traitement interventionnel est réalisé, une trithérapie est conseillée pendant 6 mois en cas de score HASBLED inférieur à 3, dans le cas contraire (score supérieur ou égal à 3), la trithérapie pourra être interrompue après 1 mois. Par la suite une bithérapie sera poursuivie pour une durée totale de 1 an.

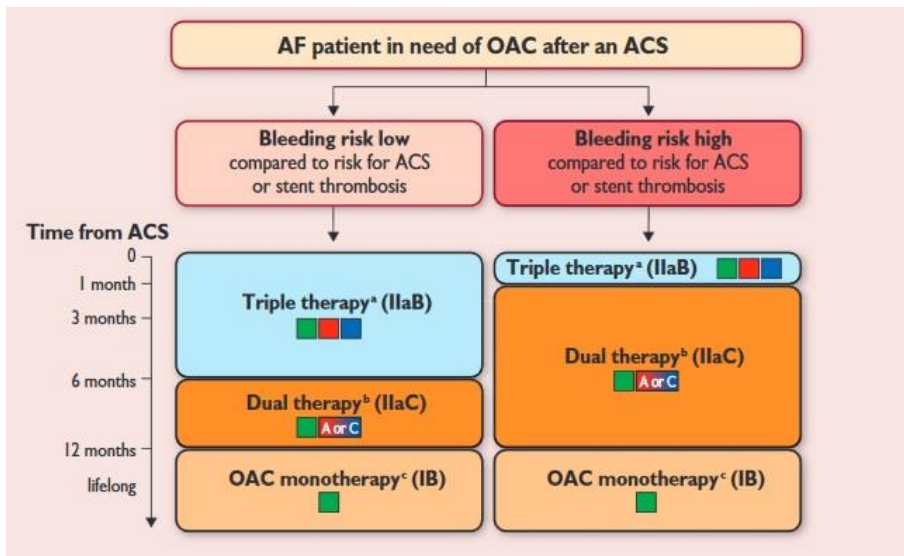


Figure 25 : Recommandations sur la gestion de l'antiagrégation plaquettaire chez les patients traités pour une FA(22)

Dans notre étude, un seul patient était traité par ticagrelor et 2 patients étaient traités par prasugrel.

Dans la littérature lorsque le ticagrelor est utilisé seul et par comparaison au clopidogrel, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique ; contrairement à cela lorsque le ticagrelor est associé à un traitement AVK ou à un autre traitement antiagrégant plaquettaire, le risque hémorragique est similaire à celui d'une trithérapie antithrombotique (aspirine, clopidogrel, AVK) (77,78).

Des résultats semblables sont notés lors de l'utilisation du prasugrel mais les recommandations actuelles préfèrent l'utilisation du ticagrelor dans les suites d'un syndrome coronarien aigu en raison d'une meilleure efficacité sur les évènements cardiovasculaires.

Enfin l'association AVK-aspirine est parfois requis chez des patients en FA présentant une AOMI ou une AOMI isolée mais ayant fait l'objet d'une revascularisation récente (pontage ou implantation de stent). Plusieurs travaux avaient en effet rapporté un bénéfice de cette association qui diminuait le nombre d'évènements thromboemboliques. Chez les patients en fibrillation auriculaire ou possédant une indication claire au traitement anticoagulant, cette association doit être prescrite dans l'année suivant le pontage ou la pose du stent (79).

Cependant, chez les patients n'ayant pas d'indication formelle à l'instauration d'un traitement anticoagulant, une étude récente n'a pas rapporté de bénéfice à l'association AAP-AVK par rapport à l'AAP seul (RR=0.92, IC95% : 0.73-1.13) , mais une augmentation du risque d'hémorragies sévères (RR=3.41, IC95% : 1.64-6.35, p=0.001) (80).

*c) Association antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux directs*

Dans notre étude, peu de patients suivaient un traitement par AOD (8.2% de la population). Les études comparant l'utilisation des AOD à la warfarine en monothérapie ont montré la non infériorité voire la supériorité des AOD en prévention des accidents thromboemboliques liés à la FA, une nette diminution des hémorragies intra crâniennes mais en revanche une légère augmentation des hémorragies d'origine digestive (26).

Ces différentes études ont promu l'utilisation des AOD dans le traitement de la FA et leur prescription est croissante. Ce phénomène risque d'augmenter encore depuis le développement de l'antidote du dabigatran, l'idarucizumab, récemment mis sur le marché. L'absence d'antidote représentait jusqu'ici pour certain un frein à la prescription des AOD.

Concernant les associations entre antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux directs, de nombreuses études ont vu le jour afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque induit par leur utilisation dans le traitement du syndrome coronarien aigu.

Les études menées sur l'efficacité du dabigatran et de l'apixaban dans le traitement du syndrome coronarien aigu, ont retrouvé une non-infériorité de ces AOD sur la mortalité cardiovasculaire, le nombre d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique, mais était à l'origine d'une nette augmentation des accidents hémorragiques (81,82).

Une étude de phase 3 menée en 2012 comparait l'utilisation du rivaroxaban à celle de la warfarine en utilisant un critère de jugement composite (mortalité cardiovasculaire, AVC, IDM). Dans cette étude, les patients possédaient dans leur traitement soit une bithérapie antiagrégante soit une trithérapie composée de 2 AAP et d'un anticoagulant. Les résultats rapportaient une réduction significative du critère de jugement principal (8.9% versus 10.7%,  $p=0.008$ ). On notait cependant une augmentation significative du nombre d'hémorragies majeures (2.1% versus 0.6%,  $p < 0.001$ ) et du nombre d'hémorragies intracrâniennes sans augmentation des hémorragies fatales (83).

La méta-analyse de Ruff publiée en 2014, à retrouver après analyse statistique de certains sous-groupes une légère augmentation des accidents hémorragiques digestifs sous AOD par rapport aux AVK, lorsqu'ils sont administrés en association (29).

Suites à ces études, les recommandations européennes de l'ESC 2015 ne préconisent pas l'utilisation du dabigatran et de l'apixaban après le traitement de la phase aigüe d'un syndrome coronarien. En effet, l'étude APPRAISE-2 menée en 2011, s'intéressant à l'utilisation de l'apixaban dans cette indication, avait dû être interrompue précocement en raison d'une augmentation significative du nombre d'hémorragies sévères et de saignements intracrâniens sans bénéfice observé sur les événements thromboemboliques.

L'ESC 2012 avait rendu envisageable (hors FA) l'utilisation en bi ou en trithérapie du rivaroxaban 2.5 mg après la phase aigüe d'un syndrome coronarien, chez les patients à haut risque cardiovasculaire et à bas risque hémorragique.

En 2016 cette association avait été déconseillée en prévention de la survenue d'AVC chez les patients en FA en raison d'une augmentation du nombre d'hémorragies majeures (22).

L'étude PIONEER AF-PCI, publiée en 2016 a inclus 2124 patients en FA (non valvulaire) après implantation d'un stent coronaire. Elle comparait la trithérapie « classique » comprenant warfarine, aspirine et un inhibiteur de P2Y12 à l'utilisation d'une association comprenant un traitement par rivaroxaban. Dans cette étude qui suivait les patients pendant 1 an on distingue alors 3 bras : le premier groupe suivait une trithérapie classique, le second groupe un traitement par rivaroxaban 15 mg associé à un inhibiteur de P2Y12 et enfin le troisième était défini par un traitement par rivaroxaban 2.5 mg x 2 associé à une bithérapie (aspirine et clopidogrel) pendant 1,6 à 12 mois. Les résultats, publiés en novembre 2016, montrent une diminution significative des accidents hémorragiques dans les 2 groupes de patients traités par rivaroxaban sans augmentation des réhospitalisations ou des événements cardiovasculaires (thrombose de stent, décès) (84).

Les résultats de l'étude PIONEER devraient rapidement trouver leur place dans les recommandations concernant le traitement antithrombotique optimal au décours de l'implantation d'un stent chez les patients en FA. En fonction de l'estimation individuelle, d'une part du risque cardioembolique, et d'autre part du risque de thrombose de stent, le choix pourra se faire entre les 2 stratégies comportant du rivaroxaban.

#### **4. Impact de la prescription des anticoagulants**

##### *a) Risque induit par l'utilisation de l'héparine*

Notre étude a montré en analyse univariée une association entre traitement par héparine et mortalité.

Cet élément peut s'expliquer par la grande variabilité inter individuelle de la sensibilité à l'héparine en particulier l'héparine non fractionnée. Dans notre étude, seulement 9 des 27 patients traités par héparine ont eu un dosage de l'héparinémie de moins de 24 heures.

Ceci peut alors s'expliquer par la banalisation de l'utilisation des anticoagulants au sein des structures hospitalières. L'autre difficulté posée par l'utilisation des héparines est la variabilité du bilan d'hémostase et la difficulté de son interprétation qui dépend de l'intervalle entre l'injection et la réalisation du prélèvement biologique.

L'utilisation des héparines en ambulatoire semble moins courante et n'est signalée dans notre étude que chez 4 patients, traités de manière curative par HBPM pour une maladie thromboembolique veineuse (dans un contexte de néoplasie active).

Par ailleurs, malgré des recommandations déconseillant l'utilisation des HBPM en cas d'insuffisance rénale, 2 des 13 patients suivant ce traitement avaient une insuffisance rénale chronique sévère avec une clairance Cockcroft inférieure à 30 ml/min.

Malgré le peu de dosage de l'héparinémie disponible dans notre travail, nous avons observé un TCA et héparinémie parallèlement en faveur d'un surdosage, mais dans deux cas l'héparinémie dosée était à la cible alors que le TCA était incoagulable.

Cette discordance a déjà été étudiée et un travail publié en 2013 retrouve une meilleure fiabilité du TCA pour l'évaluation du risque hémorragique et conseille ainsi de préférer l'utilisation de ce test pour l'adaptation des doses d'héparine en cas de discordance et de risque de saignement important (85).

## *b) Risque hémorragique et AVK*

Dans notre étude, parmi les 24 patients sous AVK, le calcul de l'INR n'a été réalisé qu'à 20 reprises. Cinq avaient un INR inférieur à 2 au moment de leur accident hémorragique et 7 avaient un INR mesuré entre 2 et 4.

L'accident hémorragique associé à la prise d'AVK est survenu dans le premier mois suivant l'initiation du traitement dans au moins 6 cas (soit 30% des cas).

Dans notre étude l'importance des accidents hémorragiques avec INR inférieur à 4 est expliqué par une prévalence importante d'une coprescription par antiagrégant plaquettaire.

D'autre part, un dosage prématuré de l'INR chez des patients nouvellement traités par AVK peut expliquer des INR faussement à la cible.

Il est prouvé depuis de nombreuses années que la période d'instauration du traitement par AVK est une période sensible et à risque élevé de surdosage en AVK ou d'accident hémorragique en particulier les 3 premiers mois (86).

## **5. Score de risque**

Notre étude n'a rapporté aucune différence significative de score de risque hémorragique ou embolique en fonction de la mortalité ou de la durée d'hospitalisation. Le calcul systématique des scores de risques a été effectué a posteriori dans tous les cas.

Ici, ces scores ont été utilisés même dans des pathologies où ils ne sont pas validés. Leur calcul témoignait d'un risque thromboembolique et hémorragique élevé : le score moyen CHA2DS2 VASc était de 4.42 et le score HASBLED moyen était de 3.76.

Depuis les recommandations de 2012 sur la prise en charge de la fibrillation auriculaire, l'évaluation des scores de risque thromboembolique et hémorragique est fondamentale avant la prescription d'anticoagulants oraux.

Le lien entre un score HASBLED élevé et le risque d'hémorragie majeure est établi depuis de nombreuses années. Par extension, une autre étude a reconnu le lien entre la mortalité et l'augmentation du score HASBLED chez des patients traités par anticoagulants pour une FA non valvulaire (87).

Cependant malgré ces différentes observations, les recommandations de l'ESC publiées en 2016 et visant à guider le clinicien dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire n'indiquent pas de démarche clinique claire à suivre en cas d'augmentation du risque hémorragique : un score de risque hémorragique élevé ne devrait généralement pas aboutir à la prescription d'un traitement anticoagulant. Ces recommandations sont relativement floues pour le clinicien n'indiquant pas le score utilisé, ni la valeur seuil en faveur d'un risque hémorragique élevé.

De même, dans la maladie thromboembolique veineuse un score HASBLED élevé révèle une majoration du risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulant. En cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire le calcul du score de risque hémorragique est ciblé vers la recherche et la correction de tout facteur de risque hémorragique (88).

Enfin, le score HASBLED est utilisable chez les patients traités par bithérapie dans les suites d'une angioplastie coronarienne, le risque de survenue d'un évènement hémorragique majeur étant corrélé à un score HASBLED élevé. (OR = 3.29 versus 2.24, p = 0.0009) (89).

Le score de risque hémorragique le plus efficient semble être le score HASBLED avant l'âge de 80 ans. Après l'âge de 80 ans, il n'existe pas de différence entre les scores HASBLED, ATRIA et HEMORR2HAGES (90).

## **6. Distribution des accidents hémorragiques**

Dans la littérature, on note qu'environ 6% des hémorragies majeures sous association de traitements antithrombotiques sont fatales, elles sont alors d'origine intracrâniennes ou d'origine digestives dans 9 cas sur 10 (91).

Dans notre étude, la distribution des hémorragies est légèrement différente. En effet, les hémorragies intracrâniennes représentent bien la moitié d'entre elle mais on observe une proportion importante d'hémorragies d'origine pulmonaire. L'existence d'une hémorragie intracrânienne est associée à un facteur de risque de mortalité.

Notre étude n'a pas montré d'association significative entre le type de traitement administré et le type d'hémorragie observée.

D'autres travaux concernant la prise unique d'antithrombotique chez les patients traités pour une pathologie cardiovasculaire rapportait en 2015 un effet défavorable des AVK par rapport à l'aspirine sur la mortalité par saignement intra crânien (OR =1.89, IC95% 1.01-3.54) (92).

## **7. Augmentation du risque hémorragique en fonction des pathologies et thérapeutiques associées**

Notre étude a permis d'inclure 73 patients dont le traitement comportait au moins deux antithrombotiques. Le nombre moyen de traitements administrés quotidiennement était de 8,9.

Dans ces circonstances, le risque d'interactions médicamenteuses est important, et majorant ainsi le risque hémorragique.

De nombreuses publications existent concernant la coprescription de traitements antithrombotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une nette augmentation de l'incidence des évènements hémorragiques est notée avec 4.2 évènements pour 100 patients années en cas de prise d'AINS (IC95% : 3.8-4.6) versus 2.2 évènements (IC95% : 2.1-2.3) chez les patients indemnes de tout traitement par AINS. Dans cette même étude on remarque par ailleurs une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires associée à la prise d'AINS (OR =1.4, IC95% / 1.3-1.49 ) (93)

#### *a) Comorbidités*

L'un des principaux objectifs de cette étude était d'améliorer le repérage des patients potentiellement à risque de développer un accident hémorragique grave sous association de traitements antithrombotiques.

L'explosion de la prescription de ces traitements chez des patients souvent fragiles et avec de nombreuses comorbidités fait nous interroger sur l'intérêt de l'initiation du traitement et le rapport bénéfice/risque.

En effet, ces traitements sont devenus incontournables au cours de nombreuses pathologies telle que la fibrillation auriculaire, la MTEV, les coronaropathies et les pathologies vasculaires périphériques.

L'étude de la bibliographie rapporte ainsi une association entre le nombre de comorbidités chez les patients âgés, le risque d'hémorragie intracrânienne et l'index de sévérité des lésions ( $p=0.022$ ) (49).

#### *b) Cancer et risque hémorragique*

Depuis de nombreuses années, on connaît le lien fort entre le cancer et les événements thromboemboliques. Ainsi une étude épidémiologique réalisée entre 1993 et 1995 rapportait une incidence de 1.6 % d'événements thromboemboliques veineux chez les patients atteints d'une néoplasie active.(94)

Par ailleurs, la présence de cette néoplasie active complique souvent l'utilisation des antithrombotiques en majorant le risque hémorragique tant par l'existence du cancer lui-même que par les thérapeutiques anticancéreuses administrées.

Dans ce cas, un traitement par HNF ou par HBPM est recommandé en cas d'évènement thromboembolique veineux. En effet, la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire diminue le risque de récurrence d'évènements thromboemboliques veineux (RR=0.60, IC95%:0.45-0.79,  $p<0.001$ ) tout en proposant le même profil de sécurité que celui des AVK (95). L'autre avantage de l'utilisation des héparines est la demi-vie plus courte que celle des AVK pouvant permettre une meilleure gestion des événements hémorragiques après antagonisation.

Parallèlement à ces résultats de nombreuses études se sont penchées sur l'intérêt des antiagrégants plaquettaires en cas de cancer. Certaines études ont ainsi affirmé un effet bénéfique de leur utilisation en cas de cancer colorectal, de cancer du sein ou encore de cancer ovarien métastatique. Cependant il n'existe pas d'élément de preuve fort confirmant ces hypothèses, face à des résultats souvent contrastés, parfois en faveur de l'aspirine, parfois réfutant leur efficacité.

En ce qui concerne la fibrillation auriculaire au cours d'une néoplasie active, il a été démontré que le cancer augmente de manière significative l'incidence des AVC (96). Cependant la démarche thérapeutique ne doit pas être modifiée même si les études comparant l'utilisation des anticoagulants oraux aux traitements hépariniques chez les patients cancéreux sont rares.

Ainsi chez ces patients, d'après les dernières recommandations européennes, un calcul des scores de risque embolique (CHA2DS2 VASc) et hémorragique (HASBLED, HEMORR2HAGES) est indispensable. Par la suite, si l'indication d'un traitement anticoagulant est posée, sa mise en place devra être discutée en prenant en compte le risque hémorragique. Si un traitement doit être débuté, un traitement anticoagulant oral est possible mais il faudra prendre en compte le risque d'interruptions fréquentes de celui-ci du fait des thérapeutiques anti-cancéreuses administrées.

### *c) Insuffisance rénale*

Dans notre étude, aucune différence significative de mortalité n'a été observée en fonction de l'existence ou non d'une insuffisance rénale. Cependant dans la littérature, de nombreuses études s'intéressent à la prescription d'un traitement antithrombotique en présence d'une insuffisance rénale.

Il s'agit d'une pathologie fréquente en pratique courante et souvent associée à une majoration du risque hémorragique et thromboembolique. (97)

Les données actuelles rendent possible l'utilisation des AVK chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 15 ml/min selon la formule de Cockcroft and Gault.

En effet l'utilisation des AVK chez les patients en arythmie diminue le risque d'AVC en cas d'insuffisance rénale mais augmente aussi légèrement le risque d'hémorragie en particulier à l'initiation du traitement (98).

Récemment les études pivots relatives aux AOD, ont évalué l'efficacité des anticoagulants oraux directs en cas d'insuffisance rénale sur un nombre parfois limité de patient. Cependant toutes ces études avaient en commun comme critère d'exclusion une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (selon la formule de Cockcroft and Gault).

**Commenté [ER6]:** Majorité de ces études et ARISTOTLES

D'autres études ont démontré l'efficacité des anticoagulants oraux directs après adaptation des doses à la fonction rénale sans majoration du nombre d'hémorragies majeures (99–101).

### *d) Pathologie gastro-intestinale et prescription d'IPP*

Notre travail a rapporté une prévalence forte des hémorragies digestives avec 53 cas soit 72% des cas d'hémorragies majeures de notre population. Près de la moitié de ces hémorragies digestives étaient rapportées à l'administration d'un double traitement antiagrégant plaquettaire.

Parmi ces patients 8 avaient un antécédent ulcéreux et 4 étaient suivis pour une pathologie diverticulaire.



Dans notre étude, 52% des patients inclus possédaient dans leur traitement un inhibiteur de la pompe à proton. L'étude statistique n'a remarqué aucune association statistiquement significative entre la prescription de celui-ci et la mortalité ou la durée d'hospitalisation. Parmi ces 38 patients, 15 d'entre eux suivaient dans le même temps un traitement par clopidogrel.

La relation forte entre les traitements antithrombotiques et la pathologie ulcéreuse est bien connue depuis de très nombreuses années.

En 2007 d'après la société française de gastro-entérologie, il n'existait pas d'indication à débiter un traitement préventif par IPP en cas d'associations de deux antiagrégants plaquettaires ou d'un traitement AVK et d'un antiagrégant plaquettaire.

Depuis cette date, de nouvelles recommandations sont nées des sociétés européennes et américaines de cardiologie afin de guider la prise en charge des patients sous antithrombotiques.

Elles recommandent ainsi l'utilisation des IPP chez les patients traités par aspirine seulement en cas de risque d'hémorragie digestive élevé et en présence d'un antécédent d'hémorragie digestive ou d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires.

Chez les patients traités par association aspirine-AVK ou par anti-inflammatoire non stéroïdien ou encore infecté par *Helicobacter pylori* le bénéfice sur la diminution du risque hémorragique est si important qu'il surpasse la potentielle réduction d'efficacité des antithrombotiques.

Ainsi, depuis 2006, plusieurs études se sont penchées sur cette association en notant une diminution de l'efficacité du clopidogrel en cas de coprescription à l'oméprazole, lié au fait que le clopidogrel est une pro-drogue rendue métaboliquement active par le cytochrome P450 2C19 tout comme l'oméprazole et la plupart des IPP (102). De nombreuses autres études ont suivi, certaines validant ces résultats et d'autres aboutissant à des résultats plus contrastés.

Dans ce contexte, en 2009, la « Food Drug Administration » (FDA) puis la Haute Autorité de Santé ont déconseillé l'utilisation du clopidogrel en association avec l'oméprazole par mesure de précaution et dans l'attente de preuves plus solides de la sécurité de cette association.

#### e) Polymédication

Dans notre travail, on observe une polymédication importante avec un nombre moyen de 8,9 thérapeutiques administrées.

Cette polymédication conduit à une augmentation du risque d'évènements indésirables par interactions médicamenteuses comme par exemple une majoration du risque hémorragique ou du risque de chute.

Si l'on considère les médicaments prescrits comme des molécules apportant un réel bénéfice aux patients, la polymédication souvent légitime augmente le risque iatrogénique et peut diminuer l'observance.

Dans la littérature, les médicaments augmentant le risque de chute ( benzodiazépine, neuroleptique, médicaments hypoglycémiant.. ) sont associés à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne et à l'index de sévérité des lésions observées chez les patients précédemment traités par antithrombotiques (103).

La polymédication représente donc un problème de santé publique à l'origine d'un très grand nombre de prise en charge aux urgences ou d'hospitalisation.

Pour illustrer cela, on peut citer une étude multicentrique américaine menée entre 2007 et 2009, qui a recensé les visites aux urgences et les hospitalisations des patients de plus de 65 ans pour un effet secondaire d'un de leur traitement. Ce travail mené au sein de 58 centres a identifié 12.666 consultations aux urgences liées à un effet secondaire médicamenteux. Ces hospitalisations concernaient souvent les patients les plus âgés, et dans deux tiers des cas on observe alors un surdosage médicamenteux. En tête, quatre classes médicamenteuses : la warfarine (33.3 %), les antiagrégants plaquettaires ( 13.3%) puis viennent l'insuline et les traitements oraux hypoglycémiant.(58)

On sait par ailleurs que l'augmentation du nombre de thérapeutiques chez un patient âgé est associée à une majoration du risque de prescription d'un traitement inapproprié. Les patients les plus exposés sont alors les patients traités pour une pathologie cardiovasculaire ou une pathologie gastro-intestinale(103) .

### 8. Antécédent hémorragique

Parmi les patients inclus dans notre étude, il est noté chez 18 d'entre eux un antécédent d'accident hémorragique majeur ce qui représentait 24.6% de notre population. Malgré cet antécédent, les anticoagulants étaient restés largement utilisés en association avec un antiagrégant plaquettaire.

Chez ces patients aux antécédents hémorragiques, 89% d'entre eux avaient un score de risque hémorragique supérieur à 3, soit 16 patients.

Lorsqu'une bithérapie associant un antiagrégant plaquettaire et un anticoagulant était utilisée, on notait que 8 patients étaient traités par AVK et 4 par AOD.

Commenté [ER7]: Traitement a remplacer par thérapeutiques

Hors 2 cas de patients atteints de pathologies thromboemboliques et 1 patient porteur d'une valve mécanique, la grande majorité des indications de traitement anticoagulant chez ces patients aux antécédents hémorragiques était alors la prise en charge d'une FA.

Les antécédents hémorragiques étaient alors souvent d'origine digestive, l'origine pulmonaire arrivait en second lieu, mais dans de nombreux cas le bilan étiologique de ces anciens saignements n'a pas pu être récupéré. Mais, il n'est ainsi pas toujours possible de connaître l'origine exacte du saignement ancien.

Commenté [ER8]: 2% des patients anticoagulé

Les recommandations actuelles signalent cependant la nécessité de réaliser un bilan étiologique exhaustif permettant d'apprécier l'origine du saignement et parfois de le traiter. Ces recommandations se basent sur des données issues d'essais cliniques rapportant un bénéfice à la reprise de l'anticoagulation chez les patients ayant subi une hémorragie intracrânienne (104,105). Cependant des études supplémentaires sont nécessaires afin de créer des recommandations claires permettant d'améliorer la prise en charge de ces patients aux antécédents hémorragiques.

Ce bilan autorisera alors la reprise de l'anticoagulation en essayant de corriger au maximum les facteurs de risque hémorragique (HTA non contrôlée, abus d'alcool...) même en cas d'antécédents d'hémorragie intracrânienne.

### 9. Déprescription : rôle du médecin généraliste

La méthodologie utilisée dans cette étude n'a pas permis de connaître le suivi extra-hospitalier des patients dont l'accident hémorragique était survenu en dehors d'un service hospitalier.

Ainsi dans cette étude, 42 des 73 patients ont été inclus suite à un événement hémorragique survenu au domicile. Parmi eux, seulement 1 avait un score de risque hémorragique HASBLED strictement inférieur à 3.

Cette proportion importante d'accidents hémorragiques en extra-hospitalier oblige à s'interroger sur les raisons de la poursuite de ces traitements et les modifications envisageables afin d'améliorer les pratiques professionnelles.

Ainsi depuis de nombreuses années, des travaux d'études en soins primaires ont été réalisés analysant les prescriptions potentiellement inappropriées des patients âgés se basant sur la liste de Beers modifiée ou grâce à l'outil STOPP-START.

Ainsi on remarque que la prescription de traitements potentiellement inappropriés est relativement fréquente en médecine de ville, en effet dans une étude épidémiologique de grande ampleur incluant plus de 45000 patients de plus de 65 ans en médecine de ville, 38.7% d'entre eux consommaient au moins un médicament inapproprié (106). Ce phénomène était exacerbé en milieu hospitalier, 54% des patients avaient au moins une prescription inappropriée, concernant les traitements à visée cardiovasculaire dans 28.1% des cas (107). Dans ces travaux, le caractère inapproprié du traitement était identifié grâce aux critères STOPP. L'aspirine était alors fréquemment mise en cause, en raison de l'absence de maladie athéromateuse ou en raison d'une posologie excessive.

En 2011, une étude réalisée en Espagne, a analysé l'adhérence des médecins de soins primaires aux recommandations concernant les pathologies cardiovasculaires, et a mis en évidence un suivi faible de ces dernières. L'étude souligne les freins suivants : multiplicité des recommandations (variant presque tous les ans), difficulté d'accès aux recommandations, formation initiale ou continue inadaptée (108).

Par ailleurs, d'autres freins peuvent s'ajouter. En 2011, on note un travail de thèse réalisée par E. Goujon qui rapporte que le frein principal à la déprescription en médecine générale est représenté par le patient lui-même qui refuse l'arrêt du médicament dans 63,8% des cas. L'autre frein à la déprescription peut être représenté par l'obstacle déontologique réalisant 16.5% des cas d'échec de déprescription. Cette obstacle déontologique, lorsqu'il était rapporté, émanait le plus souvent des médecins remplaçants et non de généralistes installés (109).

Les difficultés de communication entre hôpital et médecine de ville ajoutent un frein à la modification ou à l'arrêt de certains traitements.

Des comptes-rendus hospitaliers non disponibles ou incomplets peuvent être à l'origine de difficultés thérapeutiques pour le médecin généraliste et mener à la poursuite d'associations thérapeutiques non recommandées.

## **C. LIMITATION ET FORCE DE CETTE ÉTUDE**

### **1. Mode de recueil des données**

Le manque de puissance de cette étude est un point faible de cette étude. Le département d'information médicale a pu identifier grâce au PMSI, 498 patients hospitalisés au centre hospitalier de Longjumeau entre janvier 2014 et mars 2016 et dont l'un des diagnostics retenus au cours de l'hospitalisation était un accident hémorragique.

L'identification initiale de ces patients n'a été permise que par l'existence d'un codage efficient. Au centre hospitalier de Longjumeau, le codage PMSI est réalisé de manière différée par le département d'information médicale grâce aux informations présentes dans le dossier médical du patient ou dans son compte rendu d'hospitalisation.

L'inclusion exhaustive des patients n'est possible qu'en cas de codage approprié. Ainsi une sous-évaluation des événements hémorragiques est possible en particulier si le diagnostic hémorragique est un événement mineur au cours d'une hospitalisation longue.

D'autre part, la réalisation d'un recueil rétrospectif de données peut être à l'origine d'un biais de sélection important. Ainsi lors du recueil de données, si les traitements antithrombotiques n'étaient pas connus, le patient était exclu.

De plus, on peut noter un biais d'information concernant le recueil des paramètres biologiques comme les paramètres d'hémostase, la clairance de la créatinine ou les scores de risque.

En effet les paramètres biologiques contemporains de l'accident hémorragique sont les paramètres biologiques les plus proches de l'accident hémorragique. Cependant il peut s'agir d'une biologie datant parfois de plusieurs heures.

De même, les scores de risque CHA2DS2 VASc, HASBLED et HEMORR2HAGE sont calculés à posteriori et peuvent donc sous ou surévaluer le risque selon la qualité du recueil.

Enfin la clairance de la créatinine est calculée après application de la formule de Cockcroft ou de MDRD grâce aux paramètres biologiques et biométriques relevés à l'entrée du patient. Cependant les études n'ont validé l'utilisation des formules suivantes que chez des patients indemnes de pathologie aiguës et sévères (110,111) .

## **2. Taille de l'échantillon et type de population incluse**

La puissance de cette étude reste très modeste. L'existence de critères d'inclusions stricts et pointus nous avait fait prolonger la durée de l'étude afin d'augmenter le nombre de patients inclus et par conséquent la puissance de l'étude qui initialement devait concerner les patients hospitalisés entre janvier 2014 et mars 2015 mais a été prolongée jusqu'en mars 2016.

Mais il s'agit d'une étude monocentrique menée au sein d'un Centre Hospitalier Général. L'absence de plateau technique comportant un service de neurochirurgie et de radiologie interventionnelle ajoute certainement un biais de recrutement et donc diminue le nombre de patients potentiellement inclus.

En effet, la mortalité est difficilement interprétable car les décès surviennent au sein d'un hôpital ne disposant pas de radiologie interventionnelle, de chirurgie vasculaire ou de neurochirurgie. C'est pourquoi la mortalité de 88.8% des hémorragies intra crâniennes est discutable.

Dans cette étude, 73 patients ont été inclus. L'âge moyen des patients étaient de 77.2 ans. Le peu de travaux relatifs aux accidents hémorragiques sous association de traitements antithrombotiques concerne souvent des patients plus jeunes.

De plus, on note une grande hétérogénéité de la population avec une multiplicité d'associations de traitements antithrombotiques rendant difficile l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, il semble difficile d'établir des statistiques fortes montrant une association entre des comorbidités, facteurs environnementaux ou biologiques et mortalité, du fait du faible nombre de décès dans notre étude car seulement 16 évènements sont notés.

Ainsi, le caractère protecteur d'un support transfusionnel sur la mortalité n'est pas vraiment interprétable car parmi ces 16 décès, celui-ci était rapporté à l'existence d'une hémorragie intra crânienne pour 8 d'entre eux. Ces derniers n'ont donc pas nécessité de transfusion de culot globulaire. En effet, l'analyse statistique rapportait une prévalence de 76.7% dans la population générale, diminuant à 50% dans le sous-groupe des patients décédés ( $p=0.0004$ ).

Ces résultats sont contraires à tous les documents de la littérature, où la nécessité de débiter un support transfusionnel est alors associée à une majoration de la mortalité dans les études réalisées sur ce sujet.

#### **D. LES ALTERNATIVES DANS LE FUTUR**

Actuellement, rares sont les données concernant le risque hémorragique lié aux associations de traitements antithrombotiques.

Les recommandations concernant le traitement antithrombotique à adopter dans les suites d'un syndrome coronarien aigu évoluent régulièrement et compliquent la prise en charge.

Les médecins généralistes, souvent le médecin de premier recours des patients suivis pour une pathologie chronique, ont parfois moins d'aisance dans le maniement des antithrombotiques. Évaluer les connaissances des médecins généralistes et faciliter la diffusion des recommandations de bonne pratique semble un élément fondamental pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Cette étude aura permis de souligner l'importance des scores de risques. En effet la majorité des patients inclus étaient exposés à un risque élevé thromboembolique (CHA2DS2 VASc supérieur à 3 en moyenne) mais aussi un risque hémorragique très élevé, ce malgré une utilisation de ces scores dans des indications non validées.

L'élaboration d'un score universel de risque hémorragique serait souhaitable et pourrait permettre une généralisation de son usage en ambulatoire.

Par ailleurs, améliorer l'information des médecins généralistes et des spécialistes sur la prise en charge du risque hémorragique engendré par les associations de traitement antithrombotiques pourrait permettre d'interrompre de façon plus précoce certaines associations inutiles tout en respectant les recommandations.

Ainsi, une meilleure connaissance du risque hémorragique pourrait permettre une alerte précoce des cliniciens sur certaines associations comme la double antiagrégation plaquettaire.

L'augmentation progressive de la prescription des AOD et le développement de leurs antidotes des AOD va de modifier la distribution des associations antithrombotiques. L'étude PIONEER a récemment mis en évidence un bénéfice des AOD associés à un antiagrégant chez des patients traités pour une FA non valvulaire et ayant un antécédent récent d'implantation de stent. Dans cette étude la posologie du rivaroxaban était plus faible que lors d'une monothérapie mais les résultats retrouvaient une non infériorité des AOD par rapport aux AVK concernant la mortalité et les événements thromboemboliques mais également une nette diminution des accidents hémorragiques. Il serait donc utile de réaliser d'autres études de grande ampleur afin d'étudier les effets des autres AOD lorsqu'ils sont administrés en association. Ces travaux pourraient alors permettre d'établir des recommandations claires concernant l'utilisation des AOD chez ces patients en FA et aux antécédents de SCA récent.

Enfin, la fermeture de l'auricule, alternative au traitement anticoagulant dans la fibrillation auriculaire, est recommandée et maintenant réalisable en France chez les patients en FA chez qui les anticoagulants sont contre-indiqués en raison d'un risque hémorragique élevé et dans des indications précises.

## VIII. Conclusion

On assiste depuis quelques années à une augmentation croissante de la prescription des antithrombotiques. Ce fait peut être expliqué par l'augmentation importante des indications de ces traitements en prévention primaire et secondaire.

Dans ce contexte, les associations de traitements antithrombotiques se sont multipliées répondant aux recommandations actuelles. Cependant, ces traitements sont parfois prolongés sans évaluation adaptée de la balance bénéfique/risque et expose alors le patient à un risque élevé d'évènements hémorragiques.

Si la mise en place de ces traitements est souvent le fait d'un spécialiste, les médecins généralistes tiennent un rôle prépondérant dans la surveillance de ces traitements. Améliorer la connaissance des caractéristiques des patients les plus à risque de développer une hémorragie grave est indispensable pour améliorer nos pratiques professionnelles.

Ce travail visait à reconnaître les facteurs de risque d'hémorragies majeures sous association de traitements antithrombotiques pour envisager une prescription plus individualisée de ces associations.

Dans notre étude, 73 patients ont pu être inclus avec un âge moyen de 77 ans. L'évènement hémorragique a motivé une prise en charge en urgence pour 57.5 % d'entre eux.

Le calcul systématique des scores de risque thromboembolique comme hémorragique rapportait un risque élevé de chacun de ces évènements.

Les associations responsables d'accident hémorragiques furent par ordre de fréquence décroissante les suivants : la double antiagrégation plaquettaire, l'association AAP-AVK, la trithérapie antithrombotique, l'association AVK-Héparine et enfin l'association AAP-AOD.

Un saignement intracrânien est survenu chez 9 de nos patients, cet évènement étant léthal dans 55.5% des cas et associé à l'administration d'un traitement par héparine.

En plus de ces traitements, une polymédication importante était associée à ces traitements (8.8 thérapeutiques en moyenne), parfois à l'origine d'interactions majorant le risque hémorragique.

Aucune des combinaisons de traitements ne s'est démarquée comme facteur significatif de mortalité.

Cette étude conforte l'attitude actuelle basée sur les recommandations récentes qui incitent dans une majorité de cas à l'arrêt de l'antiagrégant lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant en cas de coronaropathie stable

Connaître plus précisément les motifs ayant mené à la poursuite de ces traitements et ce malgré un risque hémorragique élevé pourrait faire l'objet de nouvelles études afin d'améliorer nos pratiques professionnelles.

Parmi les solutions, on peut envisager le développement de logiciels médicaux en médecine de ville facilitant l'usage des scores de risque, alertant le praticien sur le risque engendré par l'association prescrite et facilitant l'accessibilité aux dernières recommandations.

Enfin, il faut souligner la sévérité de l'état clinique des patients inclus dans cette étude, liée à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, thromboembolique et hémorragique.

L'évaluation du rapport bénéfice risque doit être répétée et s'efforçant de réaliser une prescription personnalisée et évolutive adaptée aux recommandations. Le développement de la fermeture de l'auricule, discutée au cas par cas pourra apporter une solution chez certains patients dont le risque hémorragique est majeur.



IX. Annexes

## Score de Framingham

(sum from steps 1-6)

(determine CHD risk from point total)

(compare to average person your age)

**Step 1**

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-1	[-1]	
35-39	0	[0]	
40-44	1	[1]	
45-49	2	[2]	
50-54	3	[3]	
55-59	4	[4]	
60-64	5	[5]	
65-69	6	[6]	
70-74	7	[7]	

**Step 2**

LDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	
<100	<2.59	-3	
100-129	2.60-3.36	0	
130-159	3.37-4.14	0	
160-190	4.15-4.92	1	
≥190	≥4.92	2	

Cholesterol			
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts	
<160	<4.14	[-3]	
160-199	4.15-5.17	[0]	
200-239	5.18-6.21	[1]	
240-279	6.22-7.24	[2]	
≥280	≥7.25	[3]	

**Step 3**

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-54	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

**Step 4**

Blood Pressure					
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0 [0] pts				
120-129	0 [0] pts				
130-139		1 [1] pts			
140-159			2 [2] pts		
≥160				3 [3] pts	

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

**Step 5**

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

**Step 6**

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

**Step 7**

Adding up the points

Age \_\_\_\_\_

LDL-C or Chol \_\_\_\_\_

HDL - C \_\_\_\_\_

Blood Pressure \_\_\_\_\_

Diabetes \_\_\_\_\_

Smoker \_\_\_\_\_

Point total \_\_\_\_\_

**Step 8**

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr	Chol Pts	10 Yr
Total	CHD Risk	Total	CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[6%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[9%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[10%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[49%]
≥14	≥56%	≥14	≥53%

**Step 9**

Comparative Risk				
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** Risk	10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%	
35-39	5%	2%	3%	
40-44	7%	4%	4%	
45-49	11%	6%	6%	
50-54	14%	10%	8%	
55-59	16%	12%	9%	
60-64	21%	20%	11%	
65-69	25%	23%	13%	
70-74	30%	28%	16%	

\* Hard CHD events exclude angina pectoris

\*\* Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dL, HDL-C ≥5 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

**Key**

Color	Relative Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

Alonso-Coello P, Bellmunt S, Mc Gorrian C and al ; Antithrombotic therapy in peripheral artery disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,9th ed :American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines , Chest 2012 Feb

## CHA2DS2 VASc

Letter	Parameter	Points (if yes)
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age $\geq 75$ years	2
D	Diabetes	1
S	Stroke, TIA, thromboembolism	2
V	Vascular disease: prior MI, PAD, aortic plaque	1
A	Age 65-74 years	1
S	Sex: female	1
		Maximum 9 points

## HAS-BLED

Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal Liver or Renal Function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or Alcohol	1 or 2
<b>Maximum Score</b>		<b>9</b>

## HEMORR<sub>2</sub>HAGES

Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hepatic or Renal Disease	1
E	Ethanol Abuse	1
M	Malignancy	1
O	Older Age	1
R	Reduced Platelet Count or Function	1
R	Rebleeding Risk	2
H	Hypertension	1
A	Anemia	1
G	Genetic Factors	1
E	Excessive Fall Risk	1
S	Stroke	1
<b>Maximum Score</b>		<b>12</b>

## X. Table des figures

Figure 1 : Schéma de la coagulation après activation plaquettaire	p9
Figure 2 : Mécanisme d'action des AVK et des héparines	p11
Figure 3 : Prévalence de la Fibrillation auriculaire en fonction de l'âge dans la littérature	p15
Figure 4 : Prévalence de la MTEV en fonction de l'âge	p18
Figure 5 : Score CHA2DS2 VASc	p22
Figure 6 : Score HASBLED	p23
Figure 7 : Nombre d'hémorragies majeures en fonction du score HEMORR2HAGES	p25
Figure 8 : Accidents hémorragiques et critères démographiques	p29
Figure 9 : Distribution des origines des hémorragies observées	p30
Figure 10 : Distribution des associations de traitements antithrombotiques prescrits à l'inclusion	p31
Figure 11 : Description des associations antithrombotiques chez les patients pris en charge pour une hémorragie digestive	p33
Figure 12 : Description des associations antithrombotiques en présence d'une hémorragie intra crânienne	p34
Figure 13 : Description des associations antithrombotiques en présence d'une hémorragie d'origine pulmonaire	p34
Figure 14 : Distribution des pathologies à l'origine de la prescription d'antithrombotique	p35
Figure 15 : Pathologies à l'origine d'une prescription de double antiagrégation plaquettaire	p36
Figure 16 : Distribution des étiologies à l'origine d'une prescription de traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients recevant une association AAP-AVK	p37
Figure 17 : Association AAP-anticoagulant après angioplastie	p37
Figure 18 : Score de risque embolique et hémorragique	p38
Figure 19 : Distribution des thérapeutiques instaurées lors des évènements hémorragiques	p39
Figure 20 : Distribution des pathologies associées	p40
Figure 21 : Distribution des coprescriptions à l'inclusion	p41
Figure 22 : Paramètres d'hémostase observés	p42
Figure 23 : Mesure de l'INR et traitement par AVK	p42
Figure 24 : Facteurs thérapeutiques et anamnestiques modifiant la durée d'hospitalisation	p43
Figure 25 : Recommandations sur la gestion de l'antiagrégation plaquettaire chez les patients traités pour une AC/FA	p50

## XI. Bibliographie

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 14 oct 2013;34(39):3028-34.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ*. 15 avr 2000;320(7241):1036.
3. Chan Y-H, Kuo C-T, Yeh Y-H, Chang S-H, Wu L-S, Lee H-F, et al. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 27 sept 2016;68(13):1389-401.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-510.
8. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ*. 15 janv 1994;308(6922):159-68.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
10. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, Berendsen M, Goff DC, Sanghavi DM, Brown N, et al. DRUGS FOR PRIMARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE: AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS. *JAMA Cardiol*. 1 juin 2016;1(3):341-9.
11. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 6 nov 2009;339:b4531.
12. Cleland JGF. Is aspirin useful in primary prevention? *Eur Heart J*. nov 2013;34(44):3412-8.
13. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 17 déc 2014;312(23):2510-20.
14. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 13 févr 2012;172(3):209-16.

15. Easton JD. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs*. 1991;42 Suppl 5:39-50.
16. Berkowitz AL, Westover MB, Bianchi MT, Chou SH-Y. Aspirin for secondary prevention after stroke of unknown etiology in resource-limited settings. *Neurology*. 9 sept 2014;83(11):1004-11.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 16 nov 1996;348(9038):1329-39.
18. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, Mecklin J-P, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 17 déc 2011;378(9809):2081-7.
19. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic W-H, Murphy MA, Goode EL, Poole EM, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst*. févr 2014;106(2):djt431.
20. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 13 mars 1995;155(5):469-73.
21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 juin 2007;146(12):857-67.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 26 août 2016;ehw210.
23. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 29 mai 2007;115(21):2689-96.
24. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. nov 2011;106(5):968-77.
25. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GYH. A prospective validation of the SAME-TT2R 2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. juin 2014;9(4):443-7.
26. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective « Real-world » Inception Cohort Study. *Am J Med*. nov 2015;128(11):1237-43.
27. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. 11 oct 2004;164(18):2044-50.
28. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 20 nov 2002;288(19):2441-8.
29. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.

30. Beynon C, Potzy A, Sakowitz OW, Unterberg AW. Rivaroxaban and intracranial haemorrhage after mild traumatic brain injury: A dangerous combination? *Clin Neurol Neurosurg.* sept 2015;136:73-8.
31. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 23 févr 2016;5(2).
32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* juill 2001;86(1):452-63.
33. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 18 juin 1960;1(7138):1309-12.
34. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* oct 2007;98(4):756-64.
35. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 6 mars 2008;358(10):1037-52.
36. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest.* juin 2010;137(6):1382-90.
37. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* 14 nov 2014;35(43):3033-73.
38. 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.
39. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1406-15.
40. Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcante RN, Centofanti G, Yazbek G, Krutman M, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism in 400 Patients With Active Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1 janv 2016;1076029616677800.
41. Li J, Brown J, Levine M. Mild head injury, anticoagulants, and risk of intracranial injury. *Lancet.* 10 mars 2001;357(9258):771-2.
42. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* janv 2010;8(1):202-4.
43. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* août 1991;22(8):983-8.
44. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 13 juin 2001;285(22):2864-70.

45. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. févr 2010;137(2):263-72.
46. Lip GYH, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. oct 2012;5(5):941-8.
47. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 2011;57(2):173-80.
48. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. mars 2006;151(3):713-9.
49. Cazaux-Lerou F. Sécurité et tolérance des anticoagulants oraux directs dans une population de fibrillation auriculaire : étude prospective monocentrique. Thèse de Médecine, Université de Bordeaux , Jun 20 , 2016. 2016.
50. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST). *Am Heart J*. nov 2009;158(5):713-8.
51. Butchart EG. Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines. *Heart*. mars 2009;95(5):430-6.
52. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 18 août 2001;358(9281):527-33.
53. Larson RJ, Fisher ES. Should Aspirin be Continued in Patients Started on Warfarin? *J Gen Intern Med*. août 2004;19(8):879-86.
54. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 14 janv 2016;37(3):267-315.
55. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, Dangas GD, Lansky AJ, McLaurin B, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes: Incidence, Predictors, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. sept 2009;54(14):1293-302.
56. Lanos A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(12):834-839.
57. Chugh SS, Blackshear JL, Shen W-K, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2001;37(2):371-8.
58. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *New England Journal of Medicine*. 24 nov 2011;365(21):2002-12.



59. Serghini I, Aissaoui Y, Quamouss Y, Sedikki R, Taj N, Salim Alaoui J, et al. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 15 févr 2012 [cité 30 déc 2016];11. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325062/>
60. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 16 août 2011;124(7):824-9.
61. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 10 juin 2006;367(9526):1903-12.
62. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. mars 2007;36(2):151-6.
63. So CH, Eckman MH. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 24 sept 2016;
64. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 13 sept 2010;170(16):1433-41.
65. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, et al. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med*. juin 2016;129(6):592-599.e1.
66. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation*. 22 oct 2013;128(17):1869-77.
67. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 16 août 2001;345(7):494-502.
68. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 20 nov 2002;288(19):2411-20.
69. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 24 avr 2012;125(16):2015-26.
70. Resor CD, Nathan A, Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, et al. Impact of Optimal Medical Therapy in the Dual Antiplatelet Therapy Study. *Circulation*. 4 oct 2016;134(14):989-98.
71. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. nov 2007;6(11):961-9.
72. Dengler R, Diener H-C, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. févr 2010;9(2):159-66.

73. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 24 juill 2004;364(9431):331-7.
74. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, Omedè P, Grossomarra W, Persson J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1 mai 2015;115(9):1185-93.
75. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 30 mars 2013;381(9872):1107-15.
76. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 15 avr 2014;129(15):1577-85.
77. Andell P, James SK, Cannon CP, Cyr DD, Himmelmann A, Husted S, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *J Am Heart Assoc*. 9 oct 2015;4(10):e002490.
78. DiNicolantonio JJ, D'Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niazi AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial. *Int J Cardiol*. 3 oct 2013;168(3):1739-44.
79. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. févr 2012;141(2 Suppl):e669S-90S.
80. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 22 janv 2007;167(2):117-24.
81. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 25 août 2011;365(8):699-708.
82. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. nov 2011;32(22):2781-9.
83. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 5 janv 2012;366(1):9-19.
84. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 22 2016;375(25):2423-34.
85. Price EA, Jin J, Nguyen HM, Krishnan G, Bowen R, Zehnder JL. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Ann Pharmacother*. févr 2013;47(2):151-8.

86. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapić N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* août 1988;148(8):1733-6.
87. García-Fernández A, Marín F, Roldán V, Galcerá-Jornet E, Martínez-Martínez JG, Valdés M, et al. The HAS-BLED score predicts long-term major bleeding and death in anticoagulated non-valvular atrial fibrillation patients undergoing electrical cardioversion. *Int J Cardiol.* 15 août 2016;217:42-8.
88. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GYH, van der Meer FJM, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122520.
89. Shah RR, Pillai A, Omar A, Zhao J, Arora V, Kapoor D, et al. Utility of the HAS-BLED Score in Risk Stratifying Patients on Dual Antiplatelet Therapy Post 12 Months After Drug-Eluting Stent Placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 17 mai 2016;
90. Fauchier L, Chaize G, Gaudin A-F, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotté F-E. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 15 août 2016;217:85-91.
91. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 4 sept 2012;126(10):1185-93.
92. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* avr 2012;10(4):512-20.
93. Schjerning Olsen A-M, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 24 févr 2015;313(8):805-14.
94. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 27 févr 2006;166(4):458-64.
95. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* sept 2015;136(3):582-9.
96. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* janv 2009;119(1):1-16.
97. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 16 août 2012;367(7):625-35.
98. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ.* 3 févr 2015;350:h246.
99. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 4 mars 2014;129(9):961-70.

100. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* oct 2011;32(19):2387-94.
101. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* nov 2012;33(22):2821-30.
102. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschhat J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost.* nov 2006;4(11):2508-9.
103. Weng M-C, Tsai C-F, Sheu K-L, Lee Y-T, Lee H-C, Tzeng S-L, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM.* nov 2013;106(11):1009-15.
104. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 11 août 2015;132(6):517-25.
105. Brønnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest.* juin 2015;147(6):1651-8.
106. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2005;60(11):813-9.
107. Gentes E, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Grande fréquence des prescriptions médicamenteuses à visée cardiovasculaire potentiellement inappropriées dans la population âgée , *La Presse Médicale* , 2015 février;44(2):e41-50.
108. Lopez-Carmona D, Bernal-Lopez M, Mancera-Romero J, Jansen-Chaparro S, Portales-Fernandez I, Baca-Osorio AJ, et al. Compliance with cardiovascular drug prevention measures in a general population: the Multidisciplinary Intervention in Primary Care (IMAP) study. *Eur J Prev Cardiol.* oct 2012;19(5):1074-81.
109. Goujon E. Etude prospective sur les déterminants de la déprescription des médicaments en médecine générale, Thèse de Médecine , Faculté de Médecine de Rouen. 2011.
110. Drinka PJ, Langer E. The Cockcroft-Gault formula. *J Am Geriatr Soc.* août 1989;37(8):820.
111. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine.* 16 mars 1999;130(6):461.

**XII. Permis d'Imprimer**

**PERMIS D'IMPRIMER**

VU :

Le Président de thèse  
Université ... Paris 7 ...  
Le Professeur *Logeart*

Date *25/11/16*

**Pr DAMIEN LOGEART**  
SERVICE DE CARDIOLOGIE  
HÔPITAL LARIBOISIÈRE  
2, Rue Ambroise Paris - 75475 CEDEX 10  
Tél. : 01 49 95 85 74  
ADEL : 751726712  
FINES : 770100042

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Université Paris Diderot - Paris 7  
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI



**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7  
et par délégation

Le Doyen



Philippe RUSZNIEWSKI

### **XIII. Résumé**

Titre : Accidents hémorragiques sévères sous association de traitements antithrombotiques : étude épidémiologique rétrospective chez des patients hospitalisés au Groupe Hospitalier Nord Essonne sur le site de Longjumeau

Introduction :

La prescription des antithrombotiques, aussi bien des antiagrégants plaquettaires que des anticoagulants est à l'origine d'un bénéfice clinique important pour la survie des patients mais augmente le risque hémorragique. L'objectif de cette étude était de rechercher les facteurs de risque de morbi-mortalité des hémorragies graves dans un contexte d'association de traitements antithrombotiques.

Méthode : Cette étude a été menée de janvier 2014 à mars 2016 au Centre Hospitalier Général (CHG) de Longjumeau, chez des patients hospitalisés ayant présenté une hémorragie sévère.

Résultats

Cette étude a colligé 498 cas d'hémorragies dont 73 patients étaient sous association de traitements antithrombotiques et 16 sont décédés. On notait 61 personnes traitées par bithérapie antithrombotique et 12 sous trithérapie antithrombotique. Les associations les plus fréquentes étaient les suivantes : double antiagrégation plaquettaire dans 28.8% des cas, association antivitamine K-antiagrégants plaquettaires dans 20.5% des cas, association antiagrégants plaquettaires -anticoagulants oraux directs et trithérapie antithrombotique dans 16.4% des cas et enfin association antivitamine K-héparine dans 6.8% des cas. L'existence d'un saignement intracrânien était associée à un facteur de risque de mortalité ( $p=0.0044$ ) après analyse multivariée. Lorsque les patients étaient traités par HBPM, la durée d'hospitalisation était significativement plus longue ( $p=0.049$ ) comme lors d'antécédent de fibrillation auriculaire. Enfin l'étude a rapporté une prescription prolongée des associations antithrombotiques en particulier dans les cas de coronaropathie qu'elle soit ou non associée à une fibrillation atriale.

Conclusion

Les antithrombotiques sont à l'origine d'accidents hémorragiques sévères tempérant un bénéfice démontré. Une évaluation individualisée et régulière du risque hémorragique est indispensable pour établir une prescription adaptée de ces associations tout en respectant la balance bénéfice-risque.

Mots clefs Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, hémorragie majeure, balance bénéfice-risque, recommandations de bonne pratique