

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2015

2015 TOU3 1083

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée Et Soutenue Publiquement

Par Charlotte CIBEER

Le 2 octobre 2015

CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE

DES PATIENTS PRESENTANT

UNE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

ET UN EVENEMENT HEMORRAGIQUE GRAVE,

AU CHU DE TOULOUSE.

Directeur de Thèse : **Madame Le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE**

JURY

Monsieur Le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC	Président du Jury
Madame Le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE	Assesseur
Monsieur Le Professeur Marc VIDAL	Assesseur
Madame le Docteur Sophie Voisin	Assesseur
Madame Le Docteur Cyrielle ASSIE-CHAUVIER	Assesseur



HONORARIAT DE LA FACULTE DE MEDECINE



TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADORI M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAFASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALCLOS	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUSTARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M. B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GAFFRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. GUETLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE J.L.
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY J.J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur J.L. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATEPO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cardiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHALUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSÉ B. (C.E)	O.R.L.
M. GZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NDURHASHEM F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY G.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BRIOUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Généraliste
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Funct
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIE P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M.	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYGUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.

Médecine Générale

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatre
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GÉRAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRANIÉ A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.F)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J.Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatre
M. VELLAS B. (C.E)	Généraliste

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADIBLED F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOURHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatre
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RADUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSÉ JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREELW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Généraliste
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-DOSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOU P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Aréthrologie-Rhéumatisme
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY J.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMIUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESCOURROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPEZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAUHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SCMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOLLA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A NOTRE PRESIDENT DU JURY,

**MONSIEUR LE PROFESSEUR
JEAN-LOUIS MONTASTRUC**

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse,

*Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires
de Toulouse,*

*Directeur du Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de
Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament,*

Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées,

*Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites
Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas),*

Tous nos remerciements les plus respectueux, nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'immense honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et de nous apporter votre avis d'expert.

J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

AUX MEMBRES DU JURY,

MADAME LE PROFESSEUR ALESSANDRA BURA-RIVIERE

*Professeur de Médecine Vasculaire à la Faculté de Médecine de Toulouse,
Chef du service de Médecine Vasculaire des Hôpitaux Universitaires de Toulouse,
Membre du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire,*

Vous m'avez fait l'immense privilège d'être ma directrice de thèse.

Merci pour votre soutien concernant nos différents projets, vos précieux conseils, votre disponibilité et votre patience.

C'est un immense plaisir de pouvoir bénéficier de votre enthousiasme à enseigner avec grande pédagogie votre passion de la médecine vasculaire.

Ce travail est l'occasion pour moi de vous exprimer mon profond respect et mon admiration. J'espère que le résultat sera à la hauteur de vos espérances.

J'espère être digne de la confiance que vous me témoignez.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC VIDAL

Professeur Associé de Médecine Générale à la Faculté de Médecine de Toulouse,

Responsable du Diplôme Universitaire d'initiation à la recherche et à la direction de thèse,

Responsable Pédagogique du Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse,

Praticien Agréé-Maître de stage,

Médecin généraliste à Castres,

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Monsieur Vidal, quel apprentissage à vos cotés ! Une pédagogie incroyable aussi bien concernant la médecine théorique jusqu'à ses plus fines anecdotes que votre manière d'aborder la vie, les gens, les patients...

Par de là la période traversée, vous avez su transmettre une expérience très positive et enrichissante.

Merci pour votre soutien et votre confiance qui me mènent finalement à Castres où se profilent mes deux prochaines années !

MADAME LE DOCTEUR SOPHIE VOISIN

Praticien Hospitalier,

Laboratoire d'Hématologie et Hémostase des Hôpitaux Universitaires de Toulouse,

Toute notre reconnaissance pour votre participation à ce jury de thèse et pour votre présence aujourd'hui afin de nous faire partager votre regard et votre expérience sur ce travail, qui j'espère vous donnera satisfaction.

MADAME LE DOCTEUR CYRIELLE ASSIE-CHAUVIER

Praticien Hospitalier,

*Médecine interne et Médecine vasculaire au Centre hospitalier intercommunal de
Castres-Mazamet,*

Tous nos remerciements pour participer au jury de thèse, ce jour, qui achève mes belles années internat et, qui n'est que le début de l'assistantat ; poste créé grâce à ta motivation et ton enthousiasme professionnel remarquable, en association avec ***Monsieur Ahmed Fakhry***.

CONCERNANT LE TRAVAIL DE THESE,

Un grand merci à **Monsieur Laurent Bieler**, Praticien Hospitalier du CHU de Toulouse ayant réalisé le codage PMSI permettant le recrutement des patients.

Merci à **Monsieur Thierry Almont**, épidémiologiste au CHU de Toulouse pour ses précieux conseils.

Merci à **Madame Murielle Bouin**, secrétaire du Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie Clinique et Pharmacopôle de Midi-Pyrénées.

Merci à **Monsieur Stéphane Durand** de l'EFS Pyrénées-Méditerranée.

Merci à l'équipe des archives médicales du CHU de Toulouse notamment **Monsieur Patrick Camel**, Responsable Logidos et Sites, et **Monsieur Jean-Marc Debrusse**, m'ayant permis de consulter les dossiers archivés

Un merci particulier à l'équipe travaillant à la clinique des anticoagulants du service de Médecine Vasculaire du CHU de Toulouse

AU FIL DE MES ETUDES,

Merci à tous les enseignants qui n'ont fait que confirmer l'envie de devenir médecin dès la P1 (Zaza, Sapin, Doudou, Monsieur Escandre...).

Durant l'externat, merci aux internes, aux chefs qui ont pris le temps de nous transmettre leur savoir faire, leur savoir être à l'hôpital ou chez Monsieur Georges...

En médecine vasculaire, merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de Rodez, particulièrement **Mr Philippe Carrière**.

Merci à tous ceux exerçant au sein du service de médecine vasculaire de Toulouse.

Coline,

Merci pour l'accueil, les conseils, la patience, l'écoute, l'attention que tu as eu à mon égard dès mes premiers pas ruthénois en médecine vasculaire ! C'est avec toi que j'ai diagnostiqué ma première phlébite !

Marion et Romain,

Merci pour votre patience, vos conseils, votre enseignement et votre bonne humeur !

A MA FAMILLE,

A Mes parents, et Ma Sœur,

Pour votre soutien, votre écoute, vos conseils, chacun à votre manière; Merci, sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui...

Maman,

Pour ma petite maman, c'est toujours avec le sourire que tu es, sans cesse, particulièrement attentionnée, attentive, disponible, compréhensive et patiente envers chacun de nous.

Merci pour tous ces petits gestes et petits services qui m'ont grandement aidés, surtout pendant ces longues périodes de révision !

Depuis toute petite, je crois que la cuisine avec toi aux fourneaux restera mon endroit préféré pour étudier !

Papa,

Malgré tout, je crois que tu m'as transmis très tôt cette passion de la médecine ! Tu sais que j'admire énormément le fait que tu ai gravi toutes ces étapes... De plus, toujours ponctuées d'une contrepèterie. C'est grâce à toi que j'apprends à être téméraire dans tous les aspects de la vie ! Tu m'as fait confiance tout au long de mes études. Toujours prévoyant et prévenant des prochains évènements en restant rassurant.

Je pense que tu sera d'accord avec moi pour conclure qu'il n'y a pas de cesse dans cette profession...

Ma sister, Sosso,

Ah elle est bien loin l'époque des Minikeums ! Nous achevons nos études la même année ! Chouette ! Je suis très fière de toi ! Et j'admire la manière dont tu as su organiser et réussir tes études « d'aventurière » !

J'espère que cet aboutissement libérera un peu notre emploi du temps pour pouvoir profiter un plus l'une de l'autre, autour d'un Macaron peut être ?

Un grand merci pour ton aide très précieuse sur ce travail de thèse cette année.

Mes grands parents,

Enfin arrivée au bout de ces études ! Je suis contente que vous puissiez partager ce moment avec moi.

Mon parrain, Jean-Pierre, et Michelle,

Merci pour votre affection et votre soutien ! Et tous ces souvenirs d'enfance avec ***Fabien !***

AUX BELLES AMITIES DE TOUJOURS,

Stéphanie de Monaco et Marianna : « Friends Friends »

Que de chemin parcourus depuis l'externat ! Mais ce qui n'a pas changé, est notre amitié, tout en simplicité (oui on dirait un slogan publicitaire !), notre confiance, et nos rires, et nos fous rires !

Et depuis peu ***Fanny***, se joint à nous pour ces grandes excursions et c'est « géniool » !

J'aurai aimé vous exprimer toutes ces folles sensations en émoticônes mais, finalement, c'est « same same » !

Fanny,

A la fois ma plus « veille » et ma plus jeune amie, pour nos discussions toujours empruntent de fous rires, autour d'un gouter, et nos souvenirs vichyssois !

Marion,

Que de confidences téléphoniques enflammées ! En espérant que ton exode Lyonnais, bien mérité, nous permette de partager plus de moments !

Stéphanie et Christopher,

Merci pour votre belle et grande amitié, c'est une immense joie, de vous voir créer cette jolie petite famille, avec l'arrivée ce petit Edouard !

Morgane,

J'achève ces années d'internat... A ton tour de les commencer ! Ce sont les plus belles années qui t attendent et même encore mieux ! Je crois que tu as déjà bien commencé à en profiter, alors n'oublie jamais de continuer !

Bénédicte,

Merci d'être là pour partager ce joli moment.

AUX BELLES AMITIES DE TOULOUSE,

Cédric,

Première rencontre toulousaine... Si classe mais pas si classique, autant passionné que passionnant ! Qui aurait cru alors que l'on partagerai tous ces moments complices, dans cette belle ville rose, et par monts et parts vaux !

Merci pour ces dimanches studieux qui furent bien plus agréable en ta compagnie !

Mathilde « insecte »,

L'aventurière... ton enthousiasme suffit à convaincre chacun de te suivre au bout du monde ! Toutes ces expériences et ta curiosité font que tu es toujours captivante !

Charlotte,

Sacrée cocotte toujours rigolote, pleine de jugeote et pas chochette, et avec qui je bachotte et en soirée, à Toulouse, je papote et je bougeotte ! Bref deux Charlotte«s» en symbiote !

Chloé,

« Cette spéciale dédicace pour toi » ma chirurgienne favorite, sacrée BB-Brune bricoleuse !

Morgane,

Avec qui sans complexe on se rit de partager des moments chics et branchouilles, où l'on peut toujours discuter « sans contre façon » !

Fafa,

Pour ta gentillesse, ton amitié, ton attention, et ton dynamisme à nous organiser des petites excursions !

Aux Bacalhau + 1 : Haude, Margaux, Ambre, Emilie, Julie et Sarah

Pour ce chouette souvenir de starlettes en vacances ! C'est toujours un plaisir de se retrouver !

Mimi,

Toulousain-parisien un jour, toulousain-parisien toujours... impressionnée par ta générosité à réussir à tout mettre en œuvre pour Moonshiner !

Haude,

Ravie que Jérémie m'ai fait rencontrer ce sacré petit brin de fille que tu es !

MLG, Marion et Mumu,

Trio infernal toulousain, avec qui je partage toujours d'agréables moments !

Ariane,

Toujours avec un chicissime parfait, nos soirées resteront mythiques...

Tristan,

Mon tendre électro-orthopédiste préféré ! A quand la prochaine BikiNight party ?

Paul,

Rêveur attentionné finalement plus toulousain que les toulousains !

Fabien,

C'est toujours si souriant que j'aime te retrouver !

Mes Méga chouettes co-internes et co-pains :

Alexis, Stéphanie et Kiki qui ont rendu ce semestre « studieux-like » bien plus léger !

Et aussi à ***Ania, Benjamin, Nico, Agathe, Antoine, Hugo, Pedro, Mathilde, Xav' et Chacha !***

Et aussi,

Aux Minikeums, au Ragga, à MC Solar, au WEI, à Indiana Jones, The Mask, le Nutella (Mais Ça C'était Avant), les Baggis, La Coupe Du Monde 98, Nike, Mylène Farmer, Turbo, les Pogs, les Tortues Ninja, le Walkman, les soirées déguisées, Chez Georges, Adibou, Kostaldea, Eli Kakou, Pretty Women, Nivea, aux Like, Benefit, Nespresso, PZK, Barbie, La Comtesse, Confidentielles, Forno Gusto, Kinder, Neon, HHD Events, Le Monde, Le Gorafi, les Conférences Ted, Le Petit Journal, les crêpes de maman, Les Années 80, Michel Cymes, Facebook, le Rugby, Waze, Stephane De Groot, l'Auvergne, Les lunettes de soleils en soirées, les 3T, l'océan, Konbini, l'huile prodigieuse, les voyages, les Sushis, les Féria, les gouters, Berangère Krief, les talons, SUITS, les Contrepèteries, les Gala, le Street Art, Bernadette, Apple, le Hip-Hop, feu ma New Beetle, Hocus Pocus, les petits filous de l'internat, le dance floor de la coloc, les émoticônes... et à cette soirée de thèse !

A MES COLOC,

Plus que mes coloc ! Qui aurait cru que cette folle aventures nous mènerait jusqu'ici !

Lulu,

Tous tes projets, tes voyages (nos voyages !), ta motivation, ton dynamisme, ta confiance, ta grande écoute, c'est « le Ragga Danse style » !

Edouard'O,

Après un tour en scooter rentrant d'une de nos soirées improvisées ou autour d'un repas à la coloc, avec toi, on ne s'ennui jamais, c'est « le Chiller style » !

Ugo,

Que dire de notre étonnante passion commune des chansons années 80 ! Jamais vraiment là ou pas là, entre anecdotes et jeux de mots, c'est « le Cartapus style » !

Remickaël,

Maintenant tu as quitté la coloc vertébrale où tu étais toujours de bonne humeur; et même en haut de la grande roue, c'est « le Mika Mika style » !

Landry,

Je crois que ta petite idée du beau moment la journée est un joli aperçu de notre nouveau coloc !

Tom,

« A Notre 6^{ème} coloc » qui fait groover notre dance floor !

TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS	1
ILLUSTRATIONS	3
RESUME	5
ABSTRACT	6
INTRODUCTION	7
CONTEXTE ET MOTIFS DE LA RECHERCHE	8
1) LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	8
<i>A_ L'EPIDEMIOLOGIE</i>	8
<i>B_ LES ETIOLOGIES</i>	9
<i>C_ LES LOCALISATIONS</i>	10
2) LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT	10
<i>A_ LES ANTI-VITAMINE K</i>	11
<i>B_ LES ANTICOAGULANTS INJECTABLES</i>	13
<i>C_ ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS</i>	13
3) LES HEMORRAGIES	14
<i>A_ L'EPIDEMIOLOGIE</i>	14
<i>B_ LES LOCALISATIONS</i>	15
<i>C_ LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMORRAGIE GRAVE</i>	16
_ POUR CE QUI CONCERNE LES AVK :	16
_ POUR CE QUI CONCERNE LES HEPARINES :	17
_ Les DECLARATIONs AU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ACCIDENTS	
HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTICOAGULANT :	17
_ LES CONSULTATIONs D'EDUCATION THERAPEUTIQUE :	19
4) L'EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE	20
<i>A_ LES ANTECEDENTS</i>	20
_ LE PATIENT AGE :	20
_ LES PATHOLOGIES HEMORRAGIQUES ACQUISES OU CONSTITUTIONNELLES DE L'HEMOSTASE	
OU DE LA COAGULATION :	20
_ LE RISQUE BIOLOGIQUE :	21
_ LES ANTECEDENTS HEMORRAGIQUES :	21
_ LES LESIONS SUSCEPTIBLES DE SAIGNER :	21
_ L'HYPERTENSION ARTERIELLE :	22
<i>B_ LES PATHOLOGIES, ATTITUDES ET LES PRODUITS INTERFERANTS AVEC LE</i>	
<i>TRAITEMENT ANTICOAGULANT</i>	22

_ LA POLYMEDICATION :.....	22
_ L'AUTOMEDICATION :.....	23
_ LES DROGUES OU ALCOOL :.....	23
_ LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES :.....	23
<i>C_ LES SCORES EVALUANT LE RISQUE HEMORRAGIQUE.....</i>	24
_ LE SCORE HAS BLED :.....	24
_ LE SCORE ATRIA :.....	26
_ LE SCORE DE RISQUE HEMORRAGIQUE FATAL POUR PATIENTS SOUS ANTICOAGULATION CURATIVE POUR MALADIE THROMBOEMBOLIQUE AIGUË :.....	26
5) LES PATHOLOGIES LOURDES	27
OBJECTIF DE L'ETUDE	29
MATERIEL ET METHODES.....	29
RESULTATS	34
1) REPARTITION DE LA POPULATION.....	34
2) LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	36
3) LES CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX	38
_ LES FACTEURS DE RISQUE PROTHROMBOTIQUE MAJEUR :.....	39
_ LES GROUPES SANGUINS :.....	39
4) LES CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT HEMORRAGIQUE MAJEUR	40
_ LE RISQUE HEMORRAGIQUE :	43
5) LA PRISE EN CHARGE EN URGENCE ET GESTION DE L'EVENEMENT HEMORRAGIQUE.....	46
6) GESTION DE L'EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE.....	47
7) DEVENIR DU PATIENT DURANT SON SEJOUR HOSPITALIER	49
<i>A_ LES RECIDIVES</i>	49
_ LES RECIDIVES THROMBOEMBOLIQUES PENDANT L'HOSPITALISATION :.....	49
_ LES RECIDIVES HEMORRAGIQUES :	50
<i>B_ LES COMORBIDITES ACQUISES.....</i>	51
<i>C_ LA DUREE D'HOSPITALISATION.....</i>	52
<i>D_ LA MORTALITE.....</i>	52
<i>E_ PREVENTION ET EDUCATION THERAPEUTIQUE</i>	53
DISCUSSION	54
CONCLUSION.....	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
ANNEXES.....	63

ABREVIATIONS

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AAP : Antiagrégants Plaquettaires

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CUP Syndrome : Metastatic Cancer of Unknown Primary Site

DDJ : Doses Délivrées Journalières

DMS : Durée Moyenne du Séjour Hospitalier

EFS : Etablissement Français Du Sang

EP : Embolie Pulmonaire Thrombotique Aiguë

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparines Non Fractionnées

HIC : Hémorragie Intracrânienne

HTA : Hypertension Artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IC : Intervalle de Confiance

INR : International Normalised Ratio

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISTH : Institut des Sciences et Techniques Humaines

IVSE : Intraveineuse à la Seringue Electrique

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

SAPL : Syndrome des AntiphosPhoLipides

SC : Sous Cutané

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

TCA : Temps de Céphaline Activé

TDM : TomoDensitoMétrie

TP : Taux de Prothrombine

TV : Thrombose Veineuse

UGD : Ulcère Gastro-Duodéal

VO : Varice Oesophagienne

ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau 1 : Facteurs de risque thromboembolique de récurrences élevés

Tableau 2 : Incidence et taux de mortalité durant les 3 premiers mois du traitement anticoagulant curatif, indépendamment de l'indication thérapeutique

Tableau 3 : Score de risque hémorragique HAS BLED

Tableau 4 : Score de risque hémorragique ATRIA

Tableau 5 : Score de risque hémorragique FATAL

Tableau 6 : Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 7 : Anticoagulant à dose curative en cours à l'hémorragie grave

Tableau 8 : Médicaments prescrits au long cours pouvant interférer rapportés au nombre d'ordonnances collectées

Tableau 9 : Gestes réalisés en urgence relatifs à l'hémorragie grave

Tableau 10 : Décisions et prises en charge thérapeutiques initiales face au risque thromboembolique

Tableau 11 : Durées moyennes du séjour hospitalier en fonction d'un passage en unité de soins intensifs ou réanimation

FIGURES :

Figure 1 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK

Figure 2 : Inclusions des patients sur l'année 2013 au CHU de Toulouse

Figure 3 : Caractéristiques de l'événement thromboembolique veineux

Figure 4 : Facteurs de risque prothrombotique majeur de la population étudiée

Figure 5 : Localisations de l'événement hémorragique grave

Figure 6 : Localisations des hémorragies rapportées au type d'anticoagulation curative en cours à l'hémorragie grave

Figure 7 : Comorbidités relatives au risque hémorragique de la population totale étudiée

Figure 8 : Récidives thromboemboliques et hémorragiques

Figure 9 : Comorbidités découvertes durant le séjour hospitalier

RESUME

L'objectif de ce travail a été de décrire les caractéristiques et la prise en charge de patients hospitalisés au CHU de Toulouse présentant de manière concomitante un événement veineux thromboembolique (MTEV) et un événement hémorragique grave.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique, des patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP) à la phase aiguë simultanément à une hémorragie active grave ou un hématome constitué sur l'année 2013.

Nous avons inclus 108 patients (52% de femmes) avec un âge moyen de 69 ans.

L'épisode de MTEV était provoqué dans la majorité des cas les patients présentaient une EP ou des TVP proximales ou multiples.

Les accidents hémorragiques graves, qu'ils soient spontanés ou après initiation d'un traitement anticoagulant étaient majoritairement musculaires ou de paroi (38 %). Les autres sites fréquents étaient digestifs, puis neurologiques et de sites opératoires. L'hémorragie se produisait dans un délai de 19 jours en moyenne après l'initiation de l'anticoagulation et est rarement associée à un surdosage. L'anticoagulant en cause le plus fréquent était l'héparine.

La prise en charge à la vue de ces événements était très hétérogène.

Pendant l'hospitalisation le risque de récurrence hémorragique était plus élevé que le risque de récurrence thrombotique (12% vs 23%.) Le taux de mortalité durant l'hospitalisation était de 13%.

MOTS-CLES : Maladie thromboembolique veineuse, Thrombose veineuse profonde, Embolie pulmonaire, Risque thromboembolique, Hémorragie grave, Risque hémorragique, Traitement Anticoagulant Curatif, Récurrence hémorragique, Récurrence thromboembolique.

ABSTRACT

This is a monocentric retrospective descriptive study which aim is to describe the characteristics and management of patients with acute venous thromboembolic disease (VTE) and concomitant major bleeding, hospitalized at the Toulouse University-Hospital.

From January to December 2013 we included 108 patients (52% of women), the mean age was 69 years old.

In most of the cases, VTE was secondary. Most of the patients suffered from pulmonary embolism and proximal or several deep vein thrombosis.

Major bleedings, spontaneous or secondary to anticoagulation were most of the time on muscles or on chest/abdominal wall (38%). The other common localizations were digestives, neurologic or surgical site.

In average, bleedings occurred 19 days after the initiation anticoagulant treatment and were rarely concomitant to an anticoagulation above the therapeutic range. Heparin was the most implicated anticoagulant.

Management of bleeding and thrombotic risk was heterogeneous and reversion of anticoagulation was rarely used.

During the hospitalization, the probability of recurrent bleeding probability was higher than the probability of recurrent thrombosis (12% vs 23%). Mortality rate during the hospitalisation was 13%.

KEYWORDS: Venous Thromboembolism, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Major Bleeding, Bleeding Risk, Thromboembolism Risk, Recurrent Bleeding, Recurrent Thromboembolic Disease, Anticoagulation Therapy.

INTRODUCTION

L'association hémorragie grave et maladie veineuse thromboembolique est une situation complexe avec un impact pronostic considérable, dont la prise en charge n'est pas actuellement bien définie.

Cette prise en charge doit tenir compte à la fois du risque thrombotique, notamment en cas d'arrêt du traitement, et du risque de récurrence hémorragique, très augmenté en cas de prolongation de ce dernier.

L'attitude thérapeutique est à l'heure actuelle décidée au cas par cas.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques et la prise en charge des patients pris en charge au CHU de Toulouse pour un événement thrombotique nécessitant d'une anticoagulation curative et une hémorragie grave.

CONTEXTE ET MOTIFS DE LA RECHERCHE

1) LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

A_ L'ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie veineuse thromboembolique (MTEV), comprenant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est une pathologie fréquente et grave. Il est difficile d'évaluer son incidence, estimée à 1,5 million par an en Union Européenne.

Près de 50 % des patients présentant une MTEV ont plus de 75 ans ; en effet son incidence augmente avec l'âge : environ 10 pour 100 000 par an avant 40 ans et près de 500-600 pour 100 000 par an à 80 ans.

Les deux tiers des épisodes se manifestent comme des thromboses veineuses profondes et un tiers comme des embolies pulmonaires, avec ou sans thrombose veineuse profonde.

L'incidence annuelle de la TVP serait de 124 pour 100 000 en France (80 000) et de 60 à 100 pour 100 000 personnes au niveau international.

L'incidence annuelle de l'EP se situerait entre 60 et 111 pour 100 000 personnes en France (40 000) et entre 23 et 107 pour 100 000 personnes sur le plan international.

La MTEV est responsable d'une *mortalité déclarée* en France de 7,2 pour 100 000 habitants. Principale cause de mort subite chez les patients hospitalisés, l'EP fatale contribue à 10% de décès en milieu hospitalier.(1)

B_ LES ETIOLOGIES

Malgré l'identification de nombreux facteurs de risque, près de 40% à 50% de thromboses sont dites idiopathiques, c'est-à-dire sans causes ni circonstances favorisées.

Il existe des facteurs de risques génétiques et des facteurs de risques acquis, permanents ou temporaires, pouvant interagir entre eux.

Ces facteurs de risque sont définis par l'AFFSAPS et représentés dans le tableau suivant.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DE RECIDIVE ELEVE
FACTEURS DECLENCHANTS PERSISTANTS MAJEURS, NON REVERSIBLES : ATCD thromboembolique(s) Caractère idiopathique du premier épisode Cancer actuel ou évolutif Anomalies acquises : Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) Anomalies congénitales : Perte de fonction, anomalies quantitatives : Antithrombine, Protéine C, Protéines S. Gain de fonction, anomalie qualitative : Mutation du gène R506Q du facteur V de Leiden, Mutation du facteur II 20210 A.
FACTEURS DECLENCHANTS MAJEURS TRANSITOIRES, REVERSIBLES : Chirurgie récente (orthopédique, abdominopelvienne lourde, carcinologique, rachis) Traumatologie avec fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation prolongée ≥ 3 jours
CRACTERISTIQUES GENERALES : Age > 65 ans Obésité : IMC > 30

Tableau 1 : Facteurs de risque thromboembolique de récurrences élevés

Si l'augmentation du risque thrombotique chez les sujets de **groupe sanguin non-O** peut être affirmée, le caractère indépendant du système ABO comme facteur de risque de TVP a été moins étudié.(2) Selon les données de l'Etablissement Français du Sang (EFS), 57% de la population française a un groupe sanguin non-O.

C_ LES LOCALISATIONS

Les TVP proximales sont décrites comme des TVP situées au dessus de l'interligne articulaire du genou (poplitées, fémorales, iliaques, cave) présentent le risque le plus important d'EP pour 50%.

Quant aux TVP distales, c'est à dire surales ou du mollet (tibiales, péronières, soléaires, gastrocnémiennes), elles sont plus fréquentes, mais considérées à moindre risque embolique (15% a 25 % d'EP par extension proximale).

2) LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Le traitement anticoagulant représente un enjeu majeur de santé publique en raison de la iatrogénie induite par ces traitements.

Cette thérapeutique entraine une réduction de l'incidence annuelle des récives thromboemboliques de 90%, comparée au placebo. L'héparine et les médicaments anti-vitamine K (AVK) sont utilisés depuis plus de 60 ans dans les pathologies thrombotiques.(3)

Il n'y a pas de différence significative entre les différents traitements anticoagulants concernant l'efficacité en terme de prévention de récive et de mortalité.(4)

Selon les données de l'ANSM, l'utilisation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012 et une croissance plus marquée depuis 2011. Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant (percevant au moins un remboursement pour une prescription de traitement anticoagulant). Ainsi en 2011, 1,7 million de personnes ont reçu au moins une fois une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 54 000 de l'héparine standard et 53 000 un anticoagulant direct (AOD) ; 1,1 million de personnes ont pris des AVK, qui sont habituellement prescrits pour une durée prolongée.

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7 % des sujets âgés de plus de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013 (13,4 % en 2011).(5)

Les accidents hémorragiques représentent l'effet indésirable grave le plus fréquent sous anticoagulants.(6) La prévention et la prise en charge de ce risque constituent un enjeu majeur.

Si le risque cumulé individuel de saignement est directement lié à la durée du traitement, des études suggèrent que c'est au début du traitement que l'incidence des hémorragies est plus grande quelque soit l'anticoagulation.(7)(8) Puis le risque diminue progressivement pour devenir vraisemblablement constant.

A LES ANTI-VITAMINE K

Le pourcentage d'utilisateurs d'AVK, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, est d'environ 43% en 2013.

Les ventes des AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de Dose Délivrée Journalière (DDJ) en 2000 et 361 millions de DDJ en 2012), puis ont commencé à décroître (environ 313 millions de DDJ en 2013). Cette décroissance correspond à la mise sur le marché (2009) en France des anticoagulants oraux directs (AOD). On estime le nombre de patients traités par anticoagulants en 2013 à environ 1,49 million.

La fluindione est le principal AVK utilisé en France (81,4% des utilisateurs d'AVK en 2014).

La répartition des patients selon le sexe est similaire quel que soit l'anticoagulant. L'âge moyen des utilisateurs d'AVK est de 73,7 ans ; 12% des sujets ont 75 ans et 40% ont plus de 80 ans.

Comme l'indique le délai entre la première et la dernière délivrance sur l'année 2011, *les patients sont traités plutôt au long cours.*

Au total, 7,5% des patients utilisateurs d'AVK ont eu au moins *une co-prescription d'antiagrégants plaquettaires (AAP)* (une seule co-prescription pour 85% des patients, deux co-prescriptions pour 12%).

Le traitement par AVK représente en France la première cause d'hospitalisation pour complications iatrogènes, indépendamment de la molécule choisie.

En raison d'une pharmacodynamie peu prévisible et des nombreuses interactions pharmacologiques, le traitement anticoagulant par AVK nécessite d'une surveillance biologique régulière, avec une secondaire adaptation des doses. Cette surveillance s'effectue par l'INR (International Normalized Ratio)(5).

Malgré cette surveillance, une enquête transversale effectuée dans les laboratoires en 2010, moins de 50% des patients sont dans la fourchette thérapeutique en France. Cela veut dire que les patients ne sont ni bien protégés du risque hémorragique, ni bien protégés du risque thrombotique.

Les facteurs de risque d'hémorragie sous AVK sont l'âge avancé (plus de 75 ans), l'intensité de l'anticoagulation, un INR supérieur à 5 et la mise en route du traitement (dans les 3 premiers mois).(9)(10)

Durant les 3 premiers mois de traitement anticoagulant, dans une méta-analyse de 33 études prospectives,(11) le risque absolu de saignements majeurs est estimé à 2,06% (54 sur 2 422 patients ; l'intervalle de confiance (IC) 95% de 2,4% à 2,8%) avec un taux de mortalité est de 9,3% (IC 95% de 3,1% à 20%).

Sur 1 an, la fréquence des accidents hémorragiques graves varie de 1,3% à 10% par an et par malade. La mortalité liée à ces accidents est de 0,5% à 2,2%.(12)

B_ LES ANTICOAGULANTS INJECTABLES

Concernant les anticoagulants injectables, *les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)* sont largement en tête de la consommation avec 181 millions DDJ en 2012, avec une augmentation sensible entre 2001 et 2013. Le nombre de sujets traités en 2013 est estimé à environ 1,95 million. On observe une augmentation globale des ventes des HBPM entre 2001 (146 millions de DDJ) et 2013 (188 millions de DDJ)

Parmi les utilisateurs d'HBPM, deux tiers ont utilisé de l'énoxaparine et un tiers de la tinzaparine.

Pour les *héparines non fractionnées (HNF)*, le nombre de DDJ est relativement stable au cours du temps, 24 millions.

La consommation du *fondaparinux*, commercialisé depuis 2003, est maintenant proche de la consommation des héparines standard. Les ventes ont augmenté progressivement jusqu'en 2010 (16 millions de DDJ) et semblent s'être stabilisées depuis.

Des manifestations hémorragiques ont été très fréquemment observées.

Durant la première phase du traitement par héparine, une méta-analyse (11) sur 7 124 malades a montré *un risque d'hémorragie grave significativement moins fréquent en cas de traitement par HBPM dont l'incidence des saignements majeurs est de 0% à 3% (mortalité de 0% à 0,8%) par rapport à l'HNF dont l'incidence est de 0% à 7% (mortalité de 0% à 2%).* (13) : le risque relatif est de 0,57, avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de 0,39 à 0,83.(14)

C_ ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 (117 millions en 2013).

Selon l'ANSM, l'utilisation des AOD augmente très rapidement de 2011 à 2013 (0,1% à 0,6% des bénéficiaires du régime général), probablement due à l'extension de leur indication ; avec une utilisation plus fréquente du rivaroxaban.

Les utilisateurs d'AOD sont dans l'ensemble légèrement plus jeunes que ceux d'AVK.

Bien que le taux d'évènements hémorragiques majeurs et de décès sous AOD ne diffère pas des AVK;(15)(16) l'ANSM est particulièrement vigilante à la surveillance de ces nouvelles molécules. En effet, si la prescription des anticoagulants oraux directs apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants. De plus, ces molécules ne sont pas dénuées d'interactions médicamenteuses. L'absence de surveillance biologique et la facilité de prescription des nouveaux anticoagulants risquent aussi de favoriser le non respect des recommandations thérapeutiques.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT	DURANT LES 3 PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT	
	INCIDENCE DES SAIGNEMENTS MAJEURS	TAUX DE MORTALITE
AOD ou AVK	2,06%	9,3%
HNF	0-7 %	0-2%
HBPM	0-3%	0-0,8%

Tableau 2 : Incidence et taux de mortalité durant les 3 premiers mois du traitement anticoagulant curatif, indépendamment de l'indication thérapeutique

3) LES HEMORRAGIES

A_ L'EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de saignement sous anticoagulant, quelque soit la pathologie, est autour de 3% à 5% sur un suivi d'environ 1 an dans les études menées avec les données de Danish registries.(17)(18)

Les conséquences cliniques sont importantes, car 25% des hémorragies sous anticoagulation entraînent un décès soit une mortalité de 0,6% à trois mois.(19)

Dans une méta-analyse publiée en 2005 et s'intéressant au traitement par AVK après un événement thromboembolique veineux, Os et al. ont rapporté un taux annuel d'hémorragies majeures de 1,1%. Parallèlement, d'autres études ont montré que les taux

annuels d'hémorragies majeures pouvaient être plus élevés chez les patients traités par AVK en pratique clinique quotidienne : 1,7% dans une cohorte prospective de 402 patients et 3,4% dans une étude rétrospective incluant 505 patients. Linkins et al. ont également montré, dans leur méta-analyse de 33 études prospectives (10 757 patients de 1990 à 2001), que le taux d'hémorragies majeures et fatales à 3 mois étaient respectivement de 2,1% et de 0,37% chez les patients traités par AVK pour une MTEV.

D'après les 8^{ème} recommandations américaines sur les complications hémorragiques des traitements anticoagulants,(20) on peut classer le risque hémorragique selon l'indication du traitement anticoagulant. Les résultats de 15 études publiées entre 1979 et 2003 regroupant un total de 1 924 patients et s'intéressant à la comparaison des traitements AVK et héparine dans la MTEV sont en faveur de taux d'hémorragies majeures et fatales à 3 mois en moyenne de 4,1% (0% à 16,7%) et de 0,57% (0% à 8%) respectivement.

En pratique, globalement, on pourra retenir que les valeurs médianes approximatives des *taux annuels d'hémorragies majeures et fatales sous AVK dans la MTEV* sont respectivement de 2,5% et 0,4%.(20)

B_ LES LOCALISATIONS

Les localisations habituelles des hémorragies sont le plus souvent situées au niveau du tube digestif, les hémorragies digestives révèlent une lésion organique dans plus de deux tiers des cas.(21)

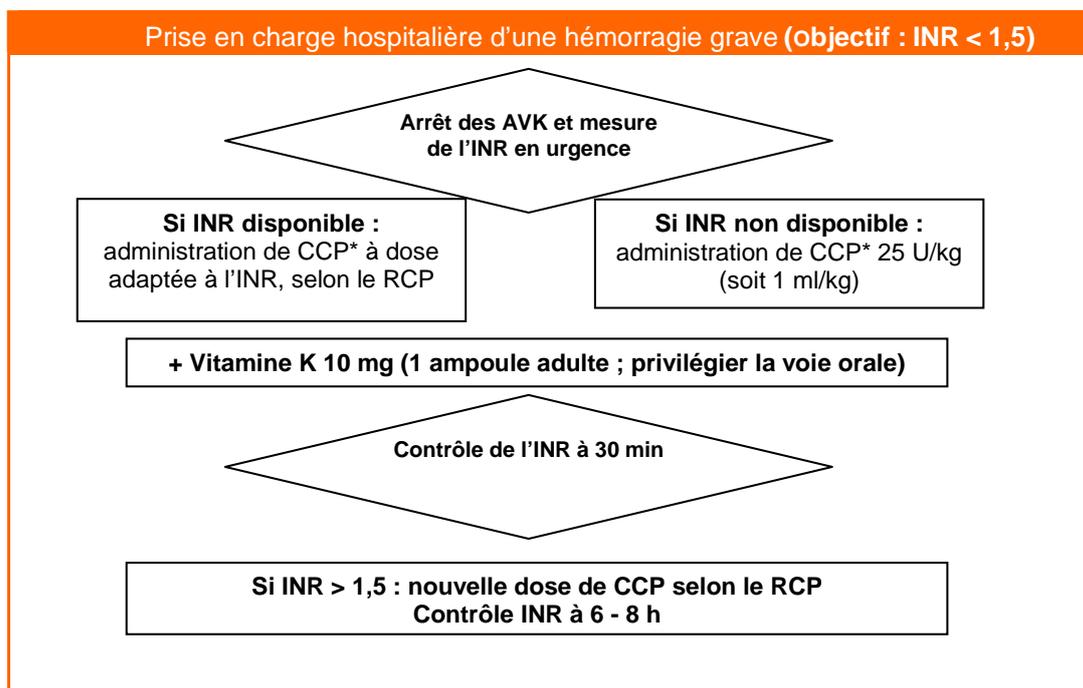
Puis, viennent, les hémorragies les plus graves, celles cérébrales pour 8% à 10% des hémorragies graves sous AVK.(22)

Ensuite, se succèdent les hémorragies localisées à l'appareil urinaire, puis au niveau des loges musculaires des jambes, de la cuisse, de la gaine du psoas, et enfin les hémorragies gingivales ou cutanées, locales.

C_ LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMORRAGIE GRAVE

_ POUR CE QUI CONCERNE LES AVK :

Les modalités de prise en charge des surdosages en AVK ont été publiées par la Haute Autorité de Santé en 2008.



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. **L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.**

Figure 1 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK

La réintroduction des AVK après une hémorragie grave s'effectue comme suit :

- Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne chez un patient ayant une MTEV :

une fenêtre thérapeutique de normocoagulation de 1 à 2 semaines est proposée (grade C) ; une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée ; en cas de pathologie thromboembolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

- Dans les autres cas d'hémorragies graves, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures à moduler en fonction du risque thromboembolique est proposée.

- La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

_ POUR CE QUI CONCERNE LES HEPARINES :

Les HBPM ne sont que partiellement antagonisées par le sulfate de protamine. Les chaînes les plus longues qui conservent une certaine activité anti-IIa sont facilement neutralisées, contrairement aux chaînes les plus courtes qui ont surtout une activité anti-Xa. L'expérience clinique est très pauvre sur le sujet et il n'existe pas de recommandations mais des avis d'experts.

L'héparine non fractionnée peut être rapidement antagonisée par le sulfate de protamine, à administrer en intraveineuse lente en raison d'un risque d'hypotension, de bradycardie ou de réaction anaphylactique au moment de l'injection. La dose est calculée sur la base d'une équivalence en unité.

Le fondaparinux n'est pas antagonisé par le sulfate de protamine en cas de saignement actif et de surdosage patent, compte tenu de la durée de vie relativement longue du produit.(23)

_ LES DECLARATIONS AU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTICOAGULANT :

Les effets indésirables graves du traitement par anticoagulants (comme les hémorragies) doivent faire l'objet d'une déclaration systématique au centre régional de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil des effets indésirables basé sur la notification spontanée par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance.

- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.

- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.

- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.

- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.

- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.

- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Tous les professionnels de santé peuvent déclarer : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ou tout autre membre d'une profession de santé.

Les effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament sont un effet :

- entraînant ou prolongeant une hospitalisation,

- entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable,

- déterminant une anomalie ou une malformation congénitale

- mettant en danger la vie du patient

- entraînant la mort.

Il faut déclarer tout effet indésirable qu'il soit déjà connu, indiqué ou inattendu, c'est-à-dire non répertorié dans le dictionnaire Vidal.

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois (décret du 13 mars 1995), directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté. Cette déclaration est obligatoire et à réaliser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en ligne, par mail, téléphone, par fax, par courrier dont les modalités sont précisées sur le site internet et intranet du CHU de Toulouse par exemple.

Actuellement, il est également possible d'interroger le centre de pharmacovigilance ou déclarer les effets indésirables médicamenteux sur un téléphone portable en téléchargeant l'application mobile vigibip sur appstore ou google play.

_ LES CONSULTATIONS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE :

L'éducation thérapeutique du patient est un droit pour lui, et donc une obligation à remplir pour le monde soignant ; elle est écrite au sein de tous les textes officiels qui traitent du bien-être du patient.(24)

Le programme d'éducation thérapeutique au traitement respecte les recommandations de bonnes pratiques professionnelles (HAS 2007) basées sur la multidisciplinarité (infirmière, médecin, pharmacien, patient éduqué), le diagnostic éducatif, le projet éducatif, les outils pédagogiques, l'évaluation des acquis et compétences.

Expliquer à un patient les objectifs de son traitement sans en occulter les risques et en abordant avec lui dans des entretiens individuels ou séances de groupe, les attitudes les plus adaptées dans son quotidien pour réduire ces mêmes risques, permet de placer ce même patient au cœur de son traitement et de l'impliquer durablement dans la gestion et le maintien de celui-ci.

4) L'ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE

La prédiction du risque hémorragique est un exercice difficile, prenant en compte de multiples paramètres comme les comorbidités, les traitements, l'éducation thérapeutique du patient.

A LES ANTECEDENTS

_ LE PATIENT AGE :

L'âge > 80 ans augmente la prévalence de d'hémorragie.(25) En effet, d'une part, on note l'apparition d'une fragilité vasculaire et endothéliale avec l'âge ; de plus, il existe une altération de la réponse générale aux médicaments sur le plan cinétique et pharmacodynamique. Une plus faible dose peut être suffisante pour obtenir le même niveau d'anticoagulation.

Les Facteurs aggravants le risque hémorragique seraient (26)(27) :

- L'existence d'une ou plusieurs pathologies lourdes associées,
- L'altération de la fonction rénale ou hépatique,
- La polymédication,
- Le contexte psychosocial,
- La fréquence des chutes.

_ LES PATHOLOGIES HÉMORRAGIQUES ACQUISES OU CONSTITUTIONNELLES DE L'HEMOSTASE OU DE LA COAGULATION :

- Anomalies congénitales de l'hémostase :

La maladie de Willebrand, hémophilie A et B, Les déficits constitutionnels en autres facteurs de la coagulation (XI, II, V, VII, X, fibrinogène), thrombopénies et/ou des thrombopathies (thrombasthénie de Glanzmann, thrombopathie de Bernard et Soulier).

- Anomalies de l'hémostase primaire :

Thrombocytémie essentielle, maladie de Waldenström, thrombopathie acquise à l'aspirine.

- Déficits en facteurs de la coagulation :

Insuffisance hépatocellulaire, hypovitaminose K, coagulation intravasculaire disséminée ou fibrinolyse secondaire, les fibrinolyse primitives.

_ LE RISQUE BIOLOGIQUE :

Toute pathologie entraînant des plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$ (au delà pas de retentissement clinique) ou hématoците $< 30\%$.

_ LES ANTECEDENTS HEMORRAGIQUES :

Un patient qui aura déjà saigné sous traitement anticoagulant aura un risque accru de récurrence, quelque soit le type de traitement qu'il aura reçu.

_ LES LESIONS SUSCEPTIBLES DE SAIGNER :

Un grand nombre d'hémorragies sous anticoagulants ont révélé des lésions sous-jacentes, qui étaient asymptomatiques ou qui saignaient à bas bruit, notamment les lésions(16)(15) :

- Uro-génitales,
- Gastro-intestinales (Ulcère gastro-duodéal (UGD) actif ou récent, Varice oesophagienne (VO)),
- Les interventions chirurgicales récentes.

De plus, on peut retrouver les lésions suivantes : anévrisme, hémorragie intracrânienne (HIC) récente, accident vasculaire cérébral (AVC) non cardioembolique récent, anomalie vasculaire intrarachidienne, maladies vasculaires

de la chorioretinite, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente.

_ L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

L'HTA est le principal facteur de risque de complications vasculaires. En effet, elle est responsable de nombreuses lésions au niveau de la paroi des artères.

L'HTA représente environ 50% du risque de survenue d'un AVC à la fois ischémique et hémorragique.

Par ailleurs, dans la littérature médicale, il a été constaté que 90% des sujets présentant une insuffisance rénale avaient des antécédents d'hypertension artérielle.(29)

Et par conséquent, cette pathologie est constatée particulièrement au sein d'une population âgée.

B_ LES PATHOLOGIES, ATTITUDES ET LES PRODUITS INTERFERANTS AVEC LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

_L'INSUFFISANCE RENALE ET/OU L'ALTERATION DE LA FONCTION HEPATIQUE confèrent un risque notable en terme de pharmacocinétique pour tous ces traitements.(30)

_ LA POLYMEDICATION :

La polymédication, est définie par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments », est fréquente chez les personnes âgées. Celles-ci sont en effet souvent polypathologiques et atteintes de maladies chroniques.

La *polymédication simultanée*, soit le nombre de médicaments pris un jour donné, permet d'étudier la complexité des schémas posologiques, le risque d'interactions et d'effets indésirables pouvant en résulter.

L'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de Santé) vient de publier une mise au point sur la polymédication et sur les indicateurs permettant de la définir. Ils ont évalué celle-ci en utilisant une base de données tirée d'IMS-Health. Un seuil de polymédication à 5 médicaments est proposé. Il n'existe pas de consensus sur un seuil pour définir la polymédication qui tire sa justification de la croissance linéaire du risque d'effets indésirables avec le nombre de médicaments.

La polymédication simultanée est retrouvée chez 14% à 23% des patients de 75 ans et plus.(31)

_ L'AUTOMEDICATION :

L'automédication est dangereuse ; par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont associés à une augmentation du risque d'hémorragies digestives par une toxicité directe sur la muqueuse, une altération de la fonction plaquettaire, ou une interaction avec les AVK.(32)

_ LES DROGUES OU ALCOOL :

Leurs effets sur le vasospasme artériel et leurs interactions avec les traitements anticoagulants.

_ LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES :

Bien que les durées de traitement soient plus courtes que celles des AVK, les données nationales de Pharmacovigilance indiquent que les accidents graves sous ces médicaments ne sont pas rares en raison d'un fréquent mésusage en pratique courante.

L'utilisation concomitante d'aspirine est associée à une augmentation de la fréquence des saignements chez les patients traités par AVK. Le risque d'hémorragie cérébrale est double lorsque l'on associe aspirine-AVK.(33)

Ils est proposé de discuter de l'arrêt de l'AAP lorsqu'il n'est pas prescrit dans le cadre d'une coronaropathie.(34)(35)

L'introduction récente d'un nouveau traitement pouvant interférer avec une anticoagulation est notable.

C_ LES SCORES EVALUANT LE RISQUE HEMORRAGIQUE

Les items abordés précédemment participent à établir des scores de risque hémorragique.

Contrairement à l'abondante littérature consacrée aux patients atteints de fibrillation auriculaire, la prédiction des risques de saignements chez les patients avec MTEV est beaucoup moins développée. Les tentatives de validation pour la MTEV des scores de cardiologie sont peu convaincantes du fait de la petite taille des échantillons étudiés et de divers autres biais. Néanmoins, la valeur prédictive de certains de ces scores a été évaluée chez les patients avec MTEV.

_ LE SCORE HAS BLED :

Développé pour répondre à l'évaluation du risque hémorragique devant l'indication d'une anticoagulation curative par AVK dans la prévention des évènements thromboemboliques dans l'arythmie par fibrillation auriculaire (ACFA). Ce score a été étudié dans une population avec ACFA, ayant une moyenne d'âge de 66,8 ans, donc relativement jeune.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	POINTS
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1
AVC ischémique	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	Maximum 9
RISQUE HEMORRAGIQUE	RISQUE DE SAIGNEMENT PAR AN
Score 0	1,13%
Score 1	3,40%
Score 2	4,10%
Score 3	5,80%
Score 4	8,70%
Score > ou = 5	9,10%

Tableau 3 : Score de risque hémorragique HAS BLEED

Précisions :

- L'HTA est définie pour une pression systolique > 160 mmHg,
- La dysfonction rénale correspond à la dialyse chronique, transplantation rénale ou créatininémie > ou = à 200 micromol/L.
- Le dysfonction hépatique est la présence d'une hépatite chronique (cirrhose), ou biologique (bilirubine > 2 fois la normale et ASAT/ALAT > 3 fois la normale).
- Le saignement est décrit par un antécédent ATCD ou une prédisposition (anémie).
- Les médicaments sont représentés par les antiplaquettaires ou AINS

Un score >3 indique un «haut risque» (taux d'accident hémorragique annuel $\geq 19,5\%$), nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement antithrombotique (anticoagulants oraux ou aspirine) ou peut constituer une contre-indication à l'emploi des AVK ou de l'aspirine.(36)

_ LE SCORE ATRIA :

Un score plus récent a été créé en 2011, dans le même objectif d'évaluation. Ce score attribue plus d'importance à l'âge avancé et notamment à l'âge supérieur à 75 ans.(37)

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	POINTS
Anémie	3
Insuffisance rénale sévère	3
Age > 75 ans	2
ATCD hémorragique majeur	1
HTA	1
	Maximum 10
RISQUE HEMORRAGIQUE	RISQUE DE SAIGNEMENT PAR AN
Faible 0-3	<1%
Intermédiaire = 4	
Haut > 4	>5%

Tableau 4 : Score de risque hémorragique ATRIA

Ces deux scores précédant concernent uniquement un traitement par AVK au sein d'une population présentant une ACFA.

_ LE SCORE DE RISQUE HEMORRAGIQUE FATAL POUR PATIENTS SOUS ANTICOAGULATION CURATIVE POUR MALADIE THROMBOEMBOLIQUE AIGUË :

Le registre RIETE (Computerized Registry Of Patients With Venous Thromboembolism) est une collaboration européenne, représentant plus de 20 000 patients avec MTEV, observés pendant les trois mois suivants le diagnostic. Il documente un risque de 2,3% d'hémorragie majeure, et 0,55% de mort sur saignement selon la définition de l'Institut des Sciences et Techniques Humaines (ISTH) au cours des 90 premiers jours de traitement (IC 95% : 2,1 – 2,4). 91% des patients reçurent des HBPM comme traitement initial ; ultérieurement, 70% furent sous anticoagulant oraux et 25% sous HBPM.(19)

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	POINTS
ATCD hémorragique majeur	1,5
Insuffisance rénale sévère	1
Anémie	1
Cancer métastatique	2
TVP distale	-1
Age > 75 ans	1
Immobilité > ou = 4 jours	1
TP anormale	1
Plaquettes < 100 G/L	1
	Maximum 9,5
RISQUE HEMORRAGIQUE	RISQUE DE SAIGNEMENT CUMULE A 3 MOIS
Faible < 2	1,06%
Intermédiaire 2-4	1,60%
Haut > 4	4,24%

Tableau 5 : Score de risque hémorragique FATAL

5) LES PATHOLOGIES LOURDES

L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire sont des facteurs de risque thromboembolique veineux.

Les néoplasies constituent un risque de thrombose veineuse accru (Risque Relatif x 3 à 6) et doublé en cas de chimiothérapie associée. Le risque absolu dépend du type de tumeur, du stade d'extension et du traitement antitumorale.(38)

Les hémorragies graves sont aussi une complication sévère et fréquente des patients avec un cancer et une maladie thromboembolique ; particulièrement si le cancer est métastatique (39). Les hémorragies constituent la troisième cause de décès par cancer (la seconde cause chez les malades hématologiques).

Les causes des hémorragies au cours du cancer sont multiples :

- Les conséquences de l'invasion tumorale sur la fonction des organes,
- L'atteinte des vaisseaux sanguins (capillaires ou plus gros vaisseaux),
- Le nombre infection majorée par les dysfonctions immunitaires,

- Les saignements en nappe ou petits vaisseaux favorisés par une thrombopénie (iatrogène ou non), surtout en cas d'infection associée,

- Le saignements favorisés par un taux anormalement bas des facteurs de coagulation (coagulation intravasculaire).

Les décès par EP et par saignement sont plus fréquents chez les patients atteints de cancer.(40)

La dénutrition est une complication fréquente de nombreuses pathologies médico-chirurgicales, aiguës ou chroniques, et expose à son tour à un risque accru de complications. En ce qui nous concerne :

- la dénutrition modifie la pharmacocinétique des médicaments par modification du volume de distribution, de la liaison aux protéines porteuses (majore la fraction libre des médicaments et le risque de surdosage), de la métabolisation hépatique et de l'élimination rénale. En oncologie, la dénutrition entraîne une augmentation de la toxicité des chimiothérapies et notamment de leur toxicité médullaire, une diminution de la réponse à la chimiothérapie et de la survie médiane des patients.

- entraîne une fonte musculaire générale et une insuffisance cardiaque ; ainsi qu'une atteinte neurologique périphérique, augmentant l'immobilisation donc le risque thromboembolique.

- aggrave les pathologies chroniques particulièrement le diabète, et insuffisance rénale.

- favorise les complications post-opératoires.

- majore le risque d'infection notamment chez les personnes âgées par immunodépression.

Les infections en majorité représentées par les infections pulmonaires et urinaires, ces dernière doublant pratiquement le risque de MTEV durant les 2 premières semaines puis diminuent lentement dans les mois suivant pour retrouver leur valeur basale après 1 an. De plus, la thrombocytémie peut être un signe précoce d'infection majorant le risque hémorragique.(41)

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques et la prise en charge de patients hospitalisés au CHU de Toulouse, présentant de manière concomitante un événement veineux thromboembolique et une hémorragie active grave ou hématome constitué.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons conduit une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse.

Un **recensement administratif** a été effectué, à l'aide du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) du CHU de Toulouse, de tous les patients hospitalisés l'année 2013 présentant les codages MTEV (EP=I26, Thrombose veineuse = I80) et Hémorragie grave (G95.1 = myélopathie vasculaire), (en DP ou DAS) issus de la classification CIM 10.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Patients de plus de 15 ans,
- Une hémorragie grave définie selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) :

Hémorragie active ou hématome constitué avec au moins un des critères suivant :

- Hémoglobine < 10g/dl ou perte de > 3 points d'hémoglobine ;
- Non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la valeur habituelle, ou pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg, ou tout signe de choc ;

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion sanguine ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intra-oculaire et rétro-orbitaire, séreuses (hémopéritoine ; hémothorax, hémopéricarde), hémorragie digestive aiguë, hémarthrose, hématome musculaire profond, syndrome des loges.

ET

- Une MTEV à la phase aiguë, c'est à dire dans les trois premiers mois (90 jours) suivant sa découverte et confirmée par imagerie, par l'échographie veineuse pour les TVP, angioscanner spiralé ou scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour les EP et tomodensitométrie (TDM) injecté ou Imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les autres localisations.

Les critères d'exclusion étaient les suivant :

- Concernant la MTEV :
 - Thrombose veineuse superficielle isolée (sans atteinte réseau veineux profond),
 - MTEV suivie d'une décision d'absence de traitement anticoagulant précédant une hémorragie grave.
- Concernant l'anticoagulation :
 - La nécessité d'une anticoagulation curative pour une autre pathologie que la MTEV,
 - Les surdosages en AVK sans hémorragie grave associée.
- Les patients dont les dossiers médicaux étaient inaccessibles ou dont les renseignements médicaux étaient insuffisants.

Tous les dossiers ont été étudiés, les patients avec les critères d'inclusion et sans critère d'exclusion ont été inclus dans l'analyse.

Les **données médicales** ont été recueillies en consultant les dossiers des patients, à partir de différents *logiciels hospitaliers* du CHU de Toulouse : ORBIS pour les comptes rendus et d'examens complémentaires, SRI pour les résultats biologiques et My View pour l'imagerie.

Les dossiers papiers ont aussi été consultés aux *Archives Médicales* du CHU de Toulouse.

L'*Etablissement Français du Sang* a été contacté pour recueillir les informations concernant les groupes sanguins.

Les déclarations à la pharmacovigilance ont été recensées grâce au *Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie Clinique et Pharmacopôle de Midi-Pyrénées*.

La *Clinique des Anticoagulants* nous a indiqué les consultations d'éducation thérapeutique réalisées au décours de l'évènement.

Les paramètres clinico-biologiques suivant ont été recueillis de manière rétrospective :

- Le terrain : âge, sexe, groupe sanguin,
- Les comorbidités : l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'insuffisance respiratoire, le tabagisme actif, les maladies immunitaires, l'épilepsie, la dénutrition,
- Le traitement à l'entrée : nombre, présence d'AINS ou d'AAP,
- La date d'entrée et date de sortie,
- Le motif d'hospitalisation,
- Les services d'hospitalisation, passage en unité de soins intensifs,
- Les critères de risque thromboemboliques élevés de récurrence : ATCD thromboembolique, caractère idiopathique du premier épisode, cancer actuel ou évolutif, thrombophilie, obésité,
- Les facteurs déclenchants majeurs transitoires, réversibles : chirurgie récente, traumatologie avec fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, immobilisation prolongée ≥ 3 jours,
- Les lésions susceptibles de saigner et ATCD de saignement,

- Les pathologies hémorragiques acquises ou constitutionnelles de l'hémostase ou de la coagulation,
- Les données nécessaires pour établir les scores de risque hémorragique : HTA, dysfonction rénale, dysfonction hépatique, anémie chronique, ATCD d'AVC, alcoolisme, TP,
- Les caractéristiques de la MTEV : idiopathique/provoquée, localisation, nombre, a/symptomatique, gravité,
- Les critères biologiques supplémentaires : syndrome inflammatoire, INR, hématicrite, TCA,
- La date d'initiation du traitement anticoagulant,
- La date de l'hémorragie,
- Les déclarations à la pharmacovigilance,
- La date de la reprise ou de l'initiation d'un traitement antithrombotique,
- Les pathologies aiguës associées,
- Le type d'hémorragie : localisation, gravité, traitement anticoagulant curatif en cours,
- Les différents types de prise en charge concernant l'hémorragie : geste hémostatique urgent, transfusion, réversion des anticoagulants, arrêt de traitement, dialyse,
- Les différents types de prise en charge concernant la MTEV : reprise d'un traitement, curatif, préventif, filtre cave, pas de reprise,
- La réalisation d'une réunion de concertation disciplinaire,
- Les récurrences : hémorragiques, thromboemboliques,
- Les patients décédés,
- Les consultations d'éducation thérapeutiques.

Collection et analyse des données :

Pour l'analyse, les patients ont été séparés en deux groupes :

- Patients avec une MTEV traitée, sous anticoagulants au moment de l'événement hémorragique (Groupe ANTICOAGULATION),
- Patients chez lesquels une MTEV et une hémorragie grave ont été découvertes de façon concomitante (Groupe SANS ANTICOAGULATION).

L'analyse statistique :

Les données ont été collectées et analysées à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Des variables ont été décrites par des moyennes, médianes, effectifs et pourcentages. Une analyse par chi2 avec une correction de Yates a été utilisée pour étudier les deux groupes.

RESULTATS

1) REPARTITION DE LA POPULATION

Le codage nous a permis de répertorier 331 patients présentant un code I80 ou I26 et un code G95.1 associés.

Après vérification des critères d'inclusion et exclusion, 108 patients ont été inclus dans l'analyse.

LES PATIENTS EXCLUS :

- Absence de MTEV = 19
- Thrombose veineuse superficielle isolée (sans atteinte réseau veineux profond) = 17
- Hémorragies non graves ou absence d'hémorragie = 52
- MTEV et hémorragie non concomitants = 40
- Absence de MTEV et absence d'hémorragie = 12
- Deuxième séjour pour un même patient sans nouvel évènement MTEV ou hémorragie grave = 10
- La nécessité d'une anticoagulation curative pour une autre pathologie que la MTEV = 32
- Evènement hémorragique contrôlé concernant une transfusion ou une hémorragie au cours d'une chirurgie programmée = 23
- MTEV suivi d'une décision d'absence de traitement anticoagulant précédant une hémorragie grave = 13
- Evènement non survenu sur l'année 2013 = 1
- Données manquantes ou dossiers inaccessibles = 2
- Erreur administrative sur l'identification d'un patient = 2

La répartition de la population se présente ci-dessous.

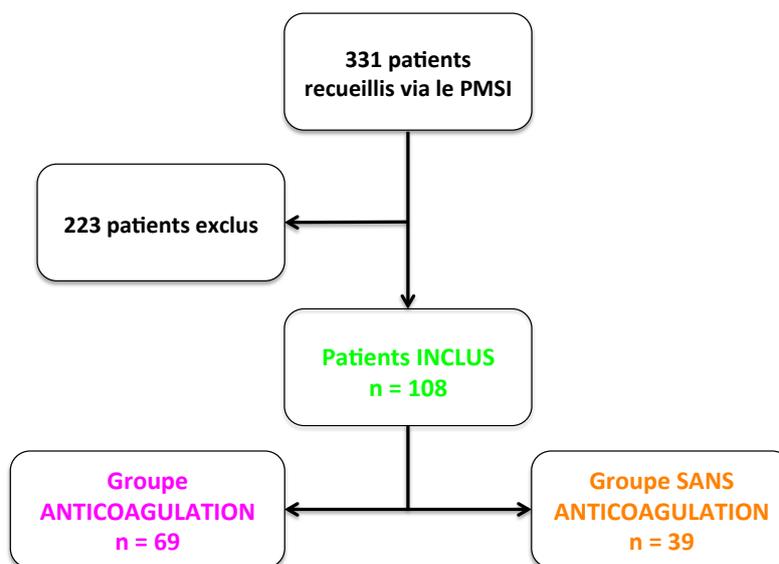


Figure 2 : Inclusions des patients sur l'année 2013 au CHU de Toulouse

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

Population Totale : 108 patients inclus.

La plupart des résultats sont présentés en fonction de la Population Totale, car il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. Dans le cas contraire, les résultats sont détaillés.

2) LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Parmi les 108 patients inclus, il y a 53 hommes et 56 femmes (aucune femme enceinte) répartis de manière égale entre les deux groupes.

Le poids et la taille sont très rarement mentionnés dans les courriers de sortie.

Soixante six pour cent de la population étudiée a un âge moyen de plus de 65 ans. Les hommes avec un âge moyen de 64 ans représentent une population plus jeune que les femmes associant un âge moyen de 74 ans. Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans est plus important dans le Groupe ANTICOAGULATION 75% vs 44% dans le Groupe SANS ANTICOAGULATION (p=0,002).

Notre population est marquée par de multiples ATCD. Des facteurs de risque cardiovasculaire sont identifiés chez 95,4% des patients qui avaient en moyenne au moins 2 facteurs de risques cardiovasculaires.

Les 5 patients n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire sont des femmes.

Les facteurs de risque cardiovasculaire les plus représentés sont l'HTA, le diabète et le tabagisme actif. S'ajoute d'autres comorbidités, les plus fréquemment répertoriées sont les néoplasies (9 cancers digestifs, 5 hémopathies, 3 néoplasies des voies urinaires, 2 cancers des voies aérodigestives supérieures, 3 autres localisations) puis l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque et les ATCD d'AVC ischémique. De plus, un état de dénutrition est décrit pour 9% de la population.

	Population Totale 108		Groupe ANTICOAGULATION 69		Groupe SANS ANTICOAGULATION 39	
CONTEXT CHRONIQUE						
Sexe : Femmes/Hommes	53/56		35/35		18/21	
Age moyen	69		71		66	
Groupes sanguins : O+/A+/A-/autres	30/31/14/10		20/20/10/10		10/11/4/6	
Tabagisme actif	14	13%	9	13%	5	13%
Diabète	11	10%	7	10%	4	10%
Dénutrition	10	9%	7	10%	3	8%
Insuffisance respiratoire	9	8%	5	7%	4	10%
Insuffisance cardiaque	5	5%	4	6%	1	3%
Polymédication : à partir de 5 médicaments	32	30%	26	38%	6	15%
Traitement à l'entrée non précisé	51	47%	29	42%	22	56%
Facteurs de risque de maladies thromboemboliques veineuses :						
ATCD personnel de MTEV	23	21%	15	22%	8	21%
Caractère idiopathique du premier épisode	0		0		0	
Cancer en cours de traitement, palliatif, découverte depuis moins de 6 mois (utilisé aussi dans le score FATAL)	23	21%	18	26%	5	13%
Thrombophilie	0		0		0	
Fracture ou chirurgie dans les 3 derniers mois	10	9%	9	13%	1	3%
Immobilisation > ou = à 3 jours	20	19%	14	20%	6	15%
Obésité	pas de données suffisantes					
Au moins un fdr de MTEV	56	52%	39	57%	17	44%
ATCD liées au risque hémorragique :						
Pathologies hémorragiques acquises ou constitutionnelles de l'hémostase ou de la coagulation	3	3%	2	3%	1	3%
Lésions organiques susceptibles de saigner	21	19%	14	20%	7	18%
HTA	46	43%	31	45%	15	38%
Dysfonction rénale	9	8%	7	10%	2	5%
Dysfonction hépatique	9	8%	2	3%	5	13%
Anémie chronique	1	1%	1	1%	0	
ATCD de saignement	9	8%	6	9%	3	8%
ATCD AVC ischémique	8	7%	3	4%	5	13%
OH ou AINS	4	4%	2	3%	2	5%
CONTEXT AIGUE						
Motif d'hospitalisation :						
MTEV	11	10%	11	16%	0	0%
Hémorragie grave	44	41%	23	33%	21	54%
Autres	53	49%	35	51%	18	46%
Service d'hospitalisation :						
Passage en service de médecine	96	89%	58	84%	38	97%
Passage en service de chirurgie	23	21%	15	22%	8	21%
Passage en soins intensifs ou réanimation	54	50%	34	49%	20	51%
Pathologies aiguës associées :						
Présence d'au moins une infection	42	39%	29	42%	13	33%
Néoplasie active découverte ou découverte de récurrence	16	15%	10	14%	6	15%
Pathologie neurologique	9	8%	4	6%	5	13%
Pathologie cardiaque	7	6%	6	9%	1	3%
Pathologie respiratoire	10	9%	7	10%	3	8%
Dysfonction hépatique	6	6%	6	9%	0	
Insuffisance rénale aiguë	17	16%	15	22%	2	5%

Tableau 6 : Caractéristiques de la population étudiée

3) LES CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

La MTEV est le motif d'hospitalisation pour 16% des patients uniquement répertoriés dans le Groupe ANTICOAGULATION.

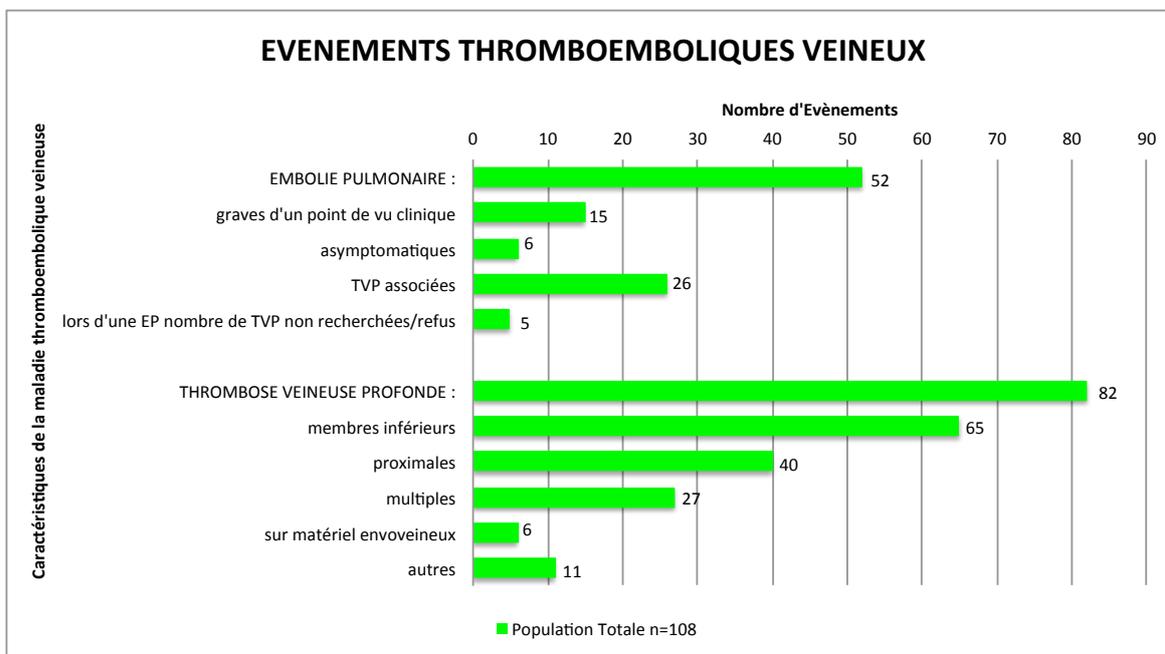


Figure 3 : Caractéristiques de l'événement thromboembolique veineux

_ **Au sujet de l'EP**, 48% des patients ont eu une EP, en majorité avec une TVP associée dont un quart une TVP de localisation proximale.

Les EP graves (c'est à dire avec choc ou hypotension), concernent 29% des EP. Pour 6%, les EP sont asymptomatiques et de découverte fortuite.

_ **Concernant les TVP**, 76% des patients ont eu une TVP identifiée dont la localisation est proximale pour 48%. Elles sont à 80% présentes aux membres inférieurs.

Environ 30% des TVP sont multiples. Parmi les TVP de localisations multiples, 30% sont associées à une néoplasie active. Ceci nous évoquant alors la notion de facteurs de risques de récives, en effet, la plupart des évènements thromboemboliques soient provoqués, 67%.

_ LES FACTEURS DE RISQUE PROTHROMBOTIQUE MAJEUR :

Au sein de la population totale 52% des patients avaient au moins un facteur de risque de METV, en moyenne 1 facteur de risque, sans cumuler plus de 4 facteurs.

L'âge >65 ans est le principal facteur de risque de la MTEV (66%). Puis en proportion équivalente s'associent les ATCD personnel de MTEV (21%), les cancers en cours de traitement (21%), en soins palliatifs ou découverts depuis moins de 6 mois et une immobilisation ou alitement d'au moins 3 jours (19%).

Aucun patient n'avait une thrombophilie connue ou un ATCD de MTEV idiopathique.

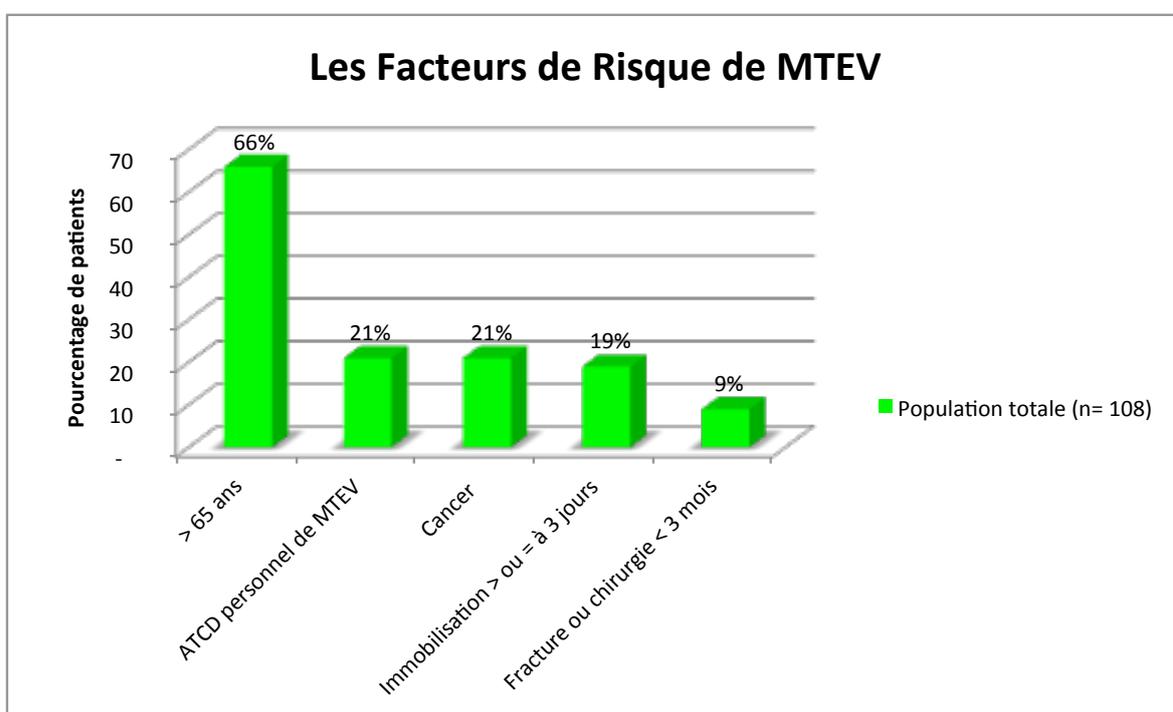


Figure 4 : Facteurs de risque prothrombotique majeur de la population totale étudiée

_ LES GROUPE SANGUINS :

Cinquante six pour cent des patients ont un groupe sanguin non-O ce qui correspond à la fréquence de la population générale française.

4) LES CARACTERISTIQUES DE L'ÉVENEMENT HÉMORRAGIQUE MAJEUR

L'hémorragie majeure représente un motif d'hospitalisation pour 41% des patients, parmi lesquels un tiers est en choc hémorragique (30,6%). Quarante patients sur 108 ont eu un saignement extériorisé (37%).

Les localisations hémorragiques sont majoritairement musculaires et de paroi puis digestives. Lorsque le patient a comme ATCD une lésion organique susceptible saigner d'origine digestive, l'hémorragie majeure constatée est d'origine digestive.

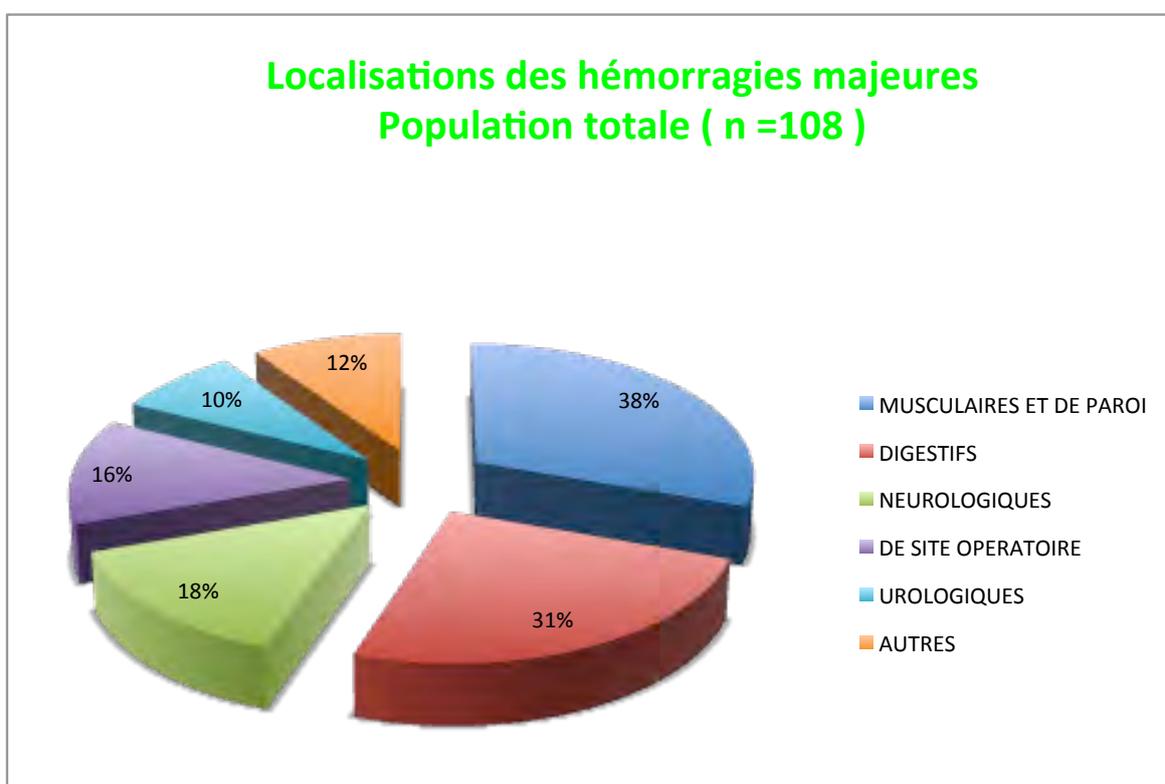


Figure 5 : Localisations de l'événement hémorragique grave

Un geste médico-chirurgical précédant l'hémorragie est constaté pour 26 patients (24%). Vingt trois patients sont à moins de 12 semaines d'une opération chirurgicale parmi eux 82,6 % des patients ont des hémorragies de site opératoire. Deux des hématuries étaient après sondage urinaire difficile déclaré, traumatisant, un hématome fémoral était constaté après pose de cathéter, un hématome après ponction de genou, une hémoptysie après trachéotomie et deux après biopsie. Quant

aux traumatismes externes, non iatrogènes, 10 patients ont eu des hémorragies par soit une chute pour 7 patients et 3 polytraumatismes.

Lorsque le patient était traité par anticoagulation curative au moment de l'épisode hémorragique, **le délai** entre le début de l'anticoagulation et l'hémorragie est de 19 jours en moyenne (médiane de 10 jours) : plus court sous Héparines : 17 jours en moyenne (médiane 8 jours) vs AVK : 20 jours en moyenne (médiane 12 jours).

Traitement anticoagulant curatif en cours à l'hémorragie	Groupe ANTICOAGULATION (n=69)
AVK :	23 (33%)
Warfarine	12 (18%)
Fluindione	11 (16%)
Acénocoumarol	0
HEPARINES :	47 (68%)
HNF :	20 (29%)
Héparine Sodique	12 (18%)
Héparine Calcique	8 (12%)
HBPM :	26 (38%)
FONDAPARINUX	1 (1%)
RIVAROXABAN	1 (1%)
THROMBOLYSE	2 (3%)
ORGARAN	1 (1%)

Tableau 7 : Anticoagulant à dose curative en cours à l'hémorragie grave

La répartition des anticoagulants. La majorité des patients ayant saigné sous anticoagulants étaient sous héparines (47/69, 68%). Vingt trois patients étaient sous AVK. Un seul patient était sous AOD.

Cinq patients étaient **en phase de relais** Héparine-AVK, sans surdosage associé.

Le taux d'hémorragie avec surdosage est indifférent de la classe thérapeutique utilisée.

L'hémorragie avec surdosage en AVK concerne seulement 5 patients, soit 22% (2 sous warfarine, 3 sous fluindione) avec un INR >3 lors de l'évènement hémorragique (deux INR entre 3 et 4 et trois INR entre 6 et 10) :

- 3 hémorragies musculaires ou de paroi,
- 1 hémorragie digestive,
- et 1 hématurie spontanée.

L'hémorragie avec surdosage en héparine concerne 3 patients :

- 1 hémorragies musculaires ou de paroi,
- 1 hématome de site opératoire,
- et 1 hématurie spontanée.

Les localisations représentées sont sans différence significative ***en fonction de type d'anticoagulant prescrit***. Le seul saignement sous fondaparinux était neurologique ; sous rivaroxaban le saignement était digestif ; les deux saignements conséquents à une thrombolyse étaient un hématome fémoral sur cathéter de thrombolyse ; et un saignement urologique sur sondage urinaire traumatique. Une thrombopénie induite à l'héparine s'est produite puis s'est compliquée d'hémorragie à type d'hémoptysie sous orgaran. Concernant les deux principales familles d'anticoagulants prescrits, les localisations de leurs hémorragies correspondantes sont représentées ci-dessous, sans différence significative.

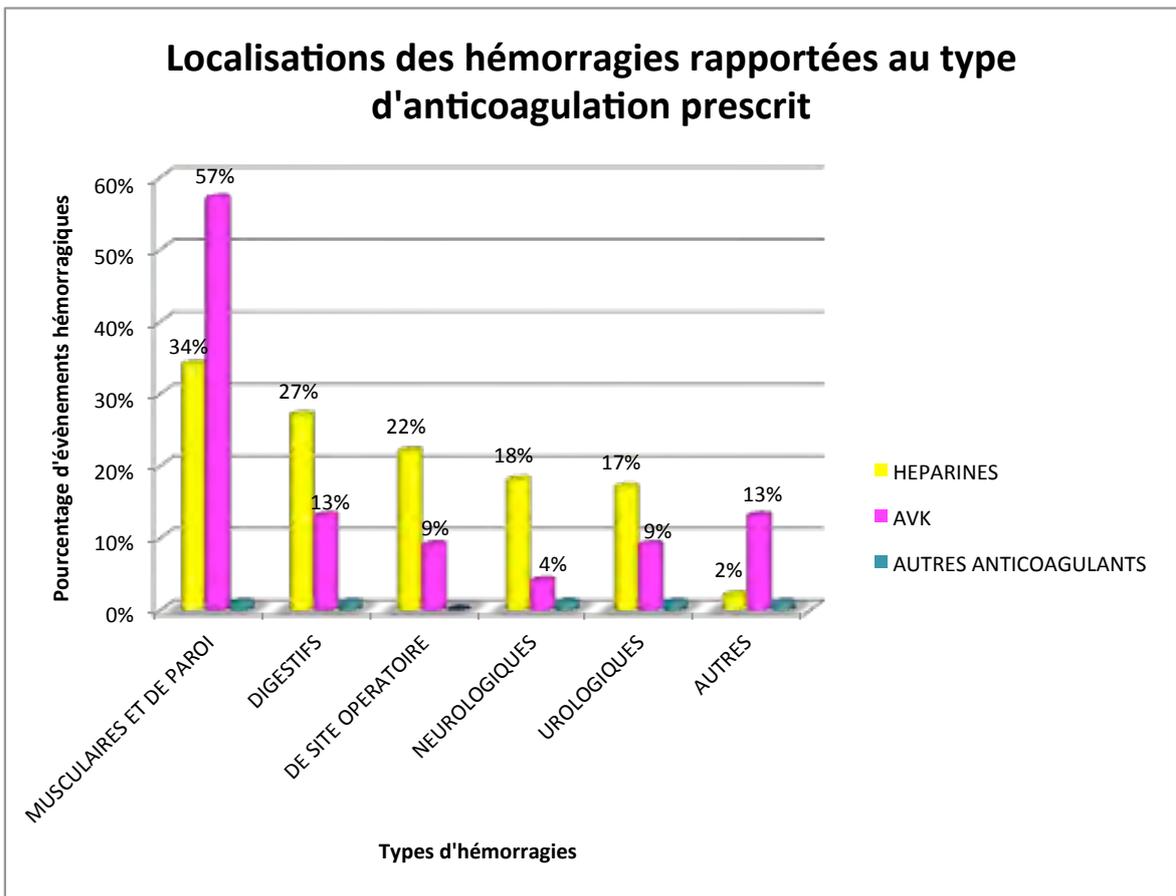


Figure 6 : Localisations des hémorragies rapportées au type d'anticoagulation curative en cours à l'hémorragie grave

Au terme de cet événement hémorragique grave, seulement 6 **déclarations à la pharmacovigilance** (sur 69 possibles) ont été rédigées (2 déclarant les HBPM, 1 héparine calcique, 1 relais fondaparinux-warfarine, 1 relais héparine calcique-warfarine, 1 rivaroxaban). Les données habituellement recueillies par la pharmacovigilance au sujet des hémorragies sous anticoagulants nous permettent d'avancer sur l'évaluation du risque hémorragique.

_ LE RISQUE HEMORRAGIQUE :

En dehors de l'âge, **L'HTA** est le facteur de risque d'hémorragie prédominant pour 43% des patients, suivie en proportion équivalente des cancers (décrits précédemment), des médicaments pouvant interférer et des **lésions organiques susceptibles de saigner**. Ces dernières sont en majorité d'origine digestives

(17 patients). Les autres localisations sont 1 musculaire (traumatisme compliqué d'un hématome de la jambe récent), 2 neurologiques (AVC hémorragique et hématome sous durale récents), 1 rupture de blebs récente.

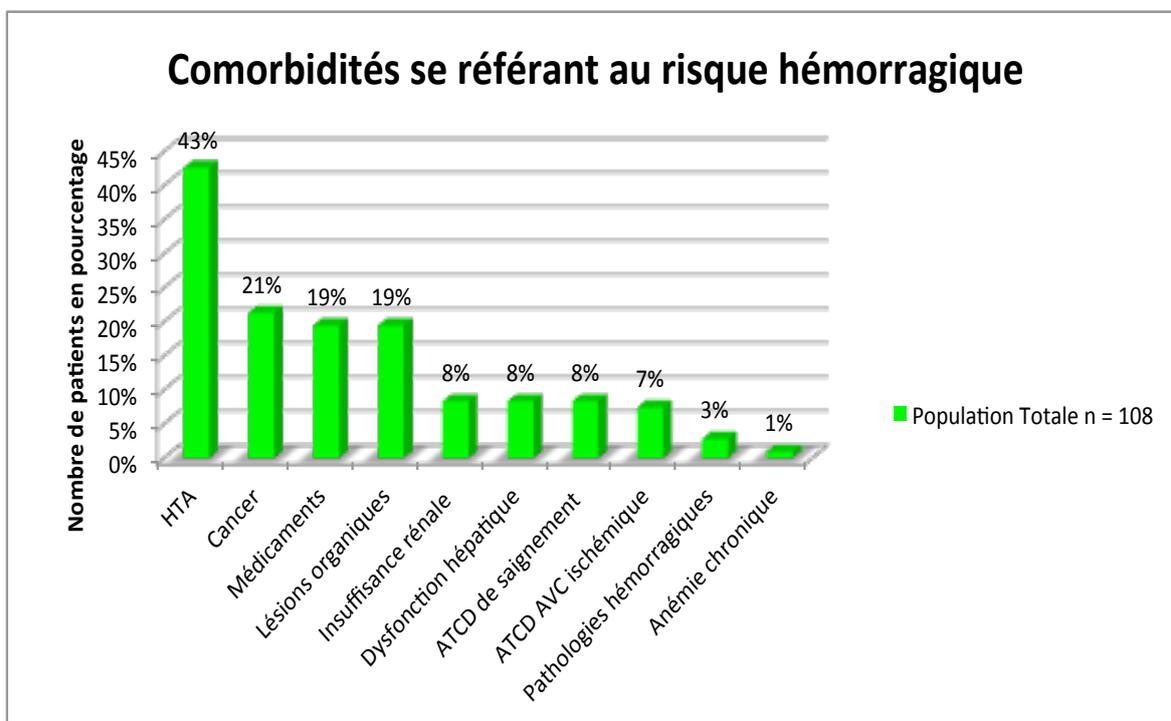


Figure 7 : Comorbidités relatives au risque hémorragique de la population totale étudiée

Concernant **les médicaments pouvant interférer**, leur évaluation est difficile, en effet, le traitement à l'entrée dans le service n'est pas précisé pour 47% des patients. Un quart des patients reçoit un traitement AAP (en majorité de l'aspirine), aucun patient n'a de double co-prescription d'AAP.

MEDICAMENTS AU LONG COURS POUVANT INTERFERER	Population Totale n = 57 ordonnances collectées (sur 108)	Pourcentage rapporté au nombre d'ordonnances collectées n = 57
Simple AAP	14	24,6%
Anti-inflammatoire	2	3,5%
Anticoagulation préventive	3	5,6%
Anticoagulation préventive et AAP associés	2	3,5%
Total	21	37,0%

Tableau 8 : Médicaments prescrits au long cours pouvant interférer rapportés au nombre d'ordonnances collectées

Dans ce contexte, l'évaluation de **la polymédication simultanée** (au moins 5 médicaments) est identifiée pour au moins 37% des patients.

Augmentant aussi les risques de iatrogénie des anticoagulants, **les altérations de la fonction rénale ou hépatique**, sont rarement interférentes. Il en est de même au sujet des ATCD de saignement ou AVC ischémiques.

Les pathologies hémorragiques acquises ou constitutionnelles de l'hémostase ou de la coagulation concernent 1 patient ayant une thrombocytémie essentielle traitée par AAP, 1 patient avec thrombopénie dans le cadre d'un lymphome et 1 avec thrombopénie inexpliquée. Un patient a une **anémie** chronique inexpliquée définie dans ces ATCD mais à la mise en route du traitement anticoagulant la moitié des patients du Groupe ANTICOAGULANT était anémiée (soit une hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme, 12 g/dl chez la femme).

Ces données nous permettent **les calculs a posteriori des scores de risque hémorragique**. Aucun patient n'a un score Has Bled > 3, à haut risque hémorragique. Le score FATAL désigne 4 patients à risque hémorragique élevé, dont deux sont aussi identifiés dans le score ATRIA retrouvant 22 patients (20%) à haut risque uniquement dans le Groupe ANTICOAGULATION CURATIVE (p=0,003). Le score ATRIA est pour nous le plus performant. Le risque hémorragique théorique de la population n'est pas majeur.

5) LA PRISE EN CHARGE EN URGENCE ET GESTION DE L'ÉVÈNEMENT HÉMORRAGIQUE

Les évènements hémorragiques sont souvent associés à une hémodynamique instable ou état de choc, nécessitant en urgence une prise en charge multiple.

Une transfusion est réalisée pour 53% des patients indépendamment du fait d'être sous anticoagulant curatif bien que nous observons une hémoglobine inférieure à 10 g/dl pour 70% des patients du Groupe ANTICOAGULATION comparativement au 41% des patients du Groupe SANS ANTICOAGULATION. Le taux d'hémoglobine moyen était de 9,58 g/dl et le TP à 74%. Vingt neuf patients avaient une thrombopénie (27%). Une chute de l'hémoglobine de plus de 3 points est un des critères définissant une hémorragie grave pour environ 45% des patients du Groupe ANTICOAGULATION.

Aux transfusions peut se joindre **un geste hémostatique urgent** réalisé pour 40% des patients par une prise en charge précoce :

- chirurgicale pour 18 patients,
- endoscopique pour 25 patients,
- ou de radiologie interventionnelle pour 1 patient.

L'AAP pris habituellement au long cours est arrêté chez la moitié des patients.

Gestes en urgence	Population Totale n = 108
Geste hémostatique urgent	43
Transfusions	57
Arrêt des antiagrégants	7
Dialyse	1
Réversion AVK	9

Tableau 9 : Gestes réalisés en urgence relatifs à l'hémorragie grave

Gestion du traitement anticoagulant chez les patients traités par anticoagulation curative au moment de l'épisode hémorragique :

Quinze traitements par AVK sur 23 ont été arrêtés, indépendamment de l'INR, pour une **durée moyenne de 2,5 jours** (médiane 1 jour) lorsque le traitement était repris.

Neuf patients avaient un INR>1,5 nécessitant une réversion. Les recommandations ont été suivies pour 8 patients pour lesquels la réversion des AVK réalisée par CCP ou octaplex. Associée à cette réversion seulement la moitié des patients (4 patients) ont reçu de la vitamine K1. Un seul patient avec un INR à 6,7 a reçu uniquement de la vitamine K1.

Pour un seul patient la réversion associée à la prise de vitamine K1 a été effectuée alors que l'INR était à 1,3.

Aucune précision concernant les doses prescrites de CCP ou octaplex n'a été retrouvée en consultant les dossiers.

Les recommandations sont appliquées à 62% concernant la réversion des hémorragies sous AVK.

- Le sulfate de Protamine n'a jamais été utilisé chez les patients sous héparines.

6) GESTION DE L'ÉVÉNEMENT THROMBOEMBOLIQUE

Une réunion de concertation pluridisciplinaire a été réalisée pour 6% des patients.

Au cours du séjour hospitalier, plusieurs thérapeutiques se succèdent. Le tableau suivant explicite la première décision thérapeutique au constat de l'événement hémorragique.

Initiation thérapeutique face au risque thromboembolique	Groupe ANTICOAGULATION (n=69)				Groupe SANS ANTICOAGULATION (n=39)
	Fenêtre thérapeutique (n=39), 56%		Relais thérapeutique immédiat (n=30), 43%		
CURATIF	11	28%	22	73%	17(44%)
Anticoagulation Curative seule	10	26%	20	67%	13 (33%)
Filtre Cave et Anticoagulation Curative	1	3%	2	7%	4 (10%)
PREVENTIF	17	44%	7	28%	14 (36%)
Anticoagulation Préventive seule	10	26%	4	13%	5 (36%)
Filtre Cave et Anticoagulation Préventive	7	18%	3	10%	9 (23%)
AUTRES					
Simple AAP	0		1	3%	
Pas de reprise ou d'initiation thérapeutique	9	23%			8 (21%)
Filtre Cave seul	2	5%			0

Tableau 10 : Décisions et prises en charge thérapeutiques initiales face au risque thromboembolique

Groupe ANTICOAGULATION :

En l'absence de fenêtre thérapeutique soit 30 patients (sur 69), l'anticoagulation curative en cours lors de l'hémorragie était poursuivie sans modifications thérapeutiques pour 22 patients ;

- 8 par AVK,
- 14 héparine (HBPM, HNF SC ou IVSE).

Au terme de l'hospitalisation, après plusieurs changements thérapeutiques, au total, 34 patients auront des AVK (31,5%) ; 3 resteront sous héparines.

Lorsqu'un geste hémostatique est réalisé la fenêtre thérapeutique est courte, soit de 2,6 jours (médiane 1,5 jours), comme précisé dans les recommandations.

Groupe SANS ANTICOAGULATION :

L'anticoagulation curative a été initiée dans un délai de 12,2 jours (médiane 8 jours), à la fin du séjour 15 traitements curatifs restaient prescrits :

- Rivaroxaban: pour 1 patient,
- Héparine sodique : 3 patients,
- Héparine calcique (Calciparine) : 3 patients,
- Tinzaparine: 1 patient,
- Enoxaparine: 7 patients,

Pour 3 patients, un relai AVK a été débuté pendant l'hospitalisation.

Lorsqu'un geste hémostatique est réalisé l'initiation thérapeutique s'effectue dans un délais de 7,3 jours (médiane 8 jours).

INDIFFEREMENT AUX GROUPES :

Lorsque l'hémorragie est neurologique une fenêtre thérapeutique ou le délai d'initiation du traitement anticoagulant curatif est de 9 jours (médiane 10,5 jours), les recommandations mentionnent un délai de 1 à 2 semaines.

Une mise en place de 28 filtres cave (26%) est observée, dont 2 sans aucune anticoagulation associée.

7) DEVENIR DU PATIENT DURANT SON SEJOUR HOSPITALIER

A LES RECIDIVES

Au cours de l'hospitalisation il y a deux fois plus de récurrence hémorragique (n=25) que thromboembolique (n=13).

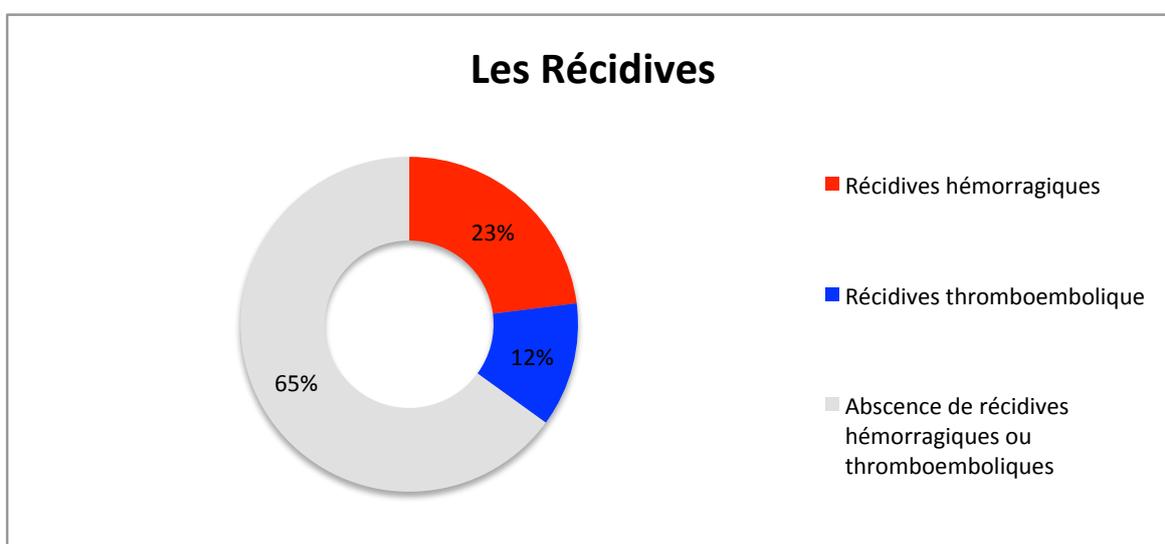


Figure 8 : Récidives thromboemboliques et hémorragiques

Deux patients ont un épisode de récurrences hémorragiques et thromboemboliques associés.

_ LES RECIDIVES THROMBOEMBOLIQUES PENDANT L'HOSPITALISATION :

Elles concernent 13 patients:

- 4 sans aucune anticoagulation au moment de la récurrence (2 au moment de la fenêtre thérapeutique et 2 sans qu'aucune thérapeutique ne soit initiée).

- 4 récurrences ont lieu sous anticoagulations curatives : deux sous fluidione et deux sous héparine sodique.

- 1 sous anticoagulation préventive.

- 4 récurrences ont lieu après la mise en place d'un filtre cave dont un sans anticoagulation préventive associée.

La plupart d'entre eux (n=11, 84,6%) ont des facteurs de risque prothrombotique majeur, dont 43% néoplasie active. Les récurrences thromboemboliques sont essentiellement après une TVP proximale, distale multiple, viscérale ou une EP.

Le taux de décès associé à ces récurrences est de 4% représenté uniquement par les patients du Groupe ANTICOAGULATION.

_ LES RECURRENCES HÉMORRAGIQUES :

Elles intéressent 25 patients durant l'hospitalisation.

Les localisations de ces récurrences sont essentiellement digestives, musculaires et de paroi ou urologiques.

Alors qu'aucun traitement anticoagulant curatif n'a été repris, 54 patients (50%) présentent une récurrence hémorragique et l'autre moitié récurrence sous fluidione (pas d'autre anticoagulant en cause à la récurrence hémorragique).

Six pour cent des récurrences sont fatales.

B LES COMORBIDITES ACQUISES

Au sein de la population totale (n=108), la moitié des patients est initialement hospitalisée pour un motif autre qu'hémorragique ou thromboembolique veineux.

Le pourcentage de comorbidités découvertes durant le séjour hospitalier est représenté dans le graphique suivant.

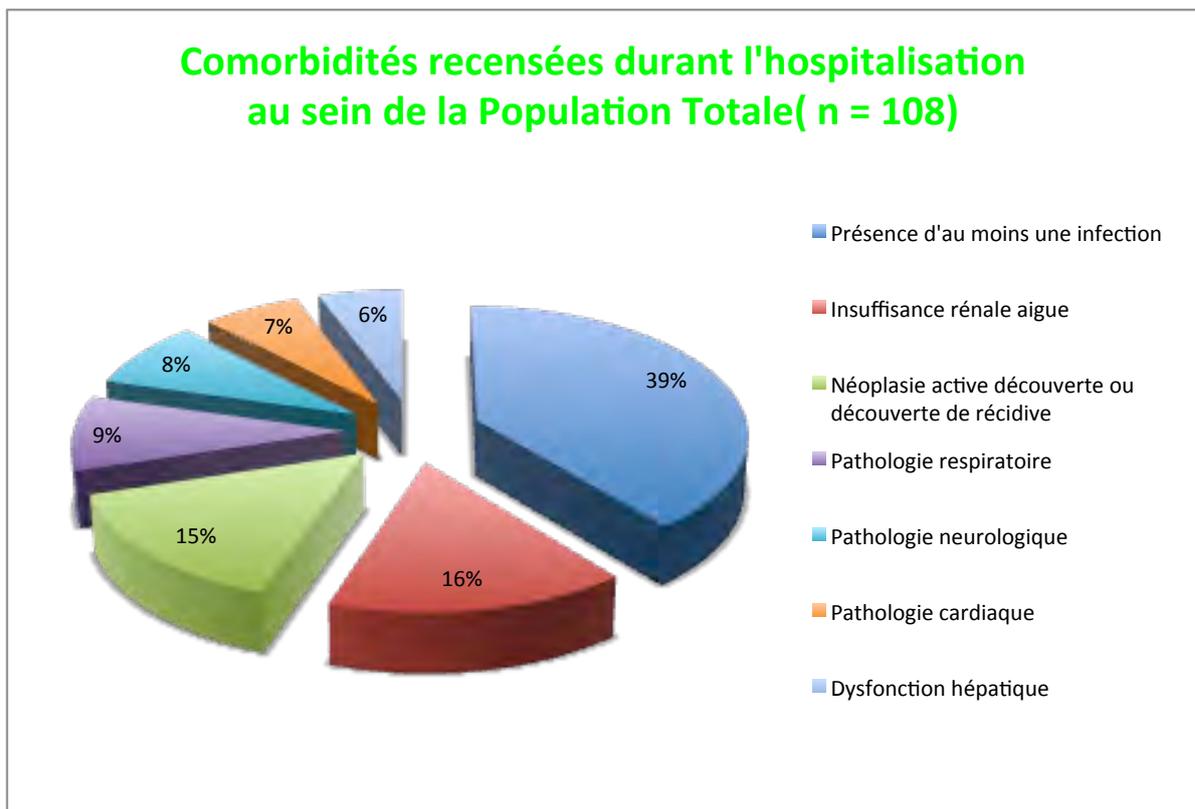


Figure 9 : Comorbidités découvertes durant le séjour hospitalier

On remarque un nombre important d'infections, en majorité représentées par les infections pulmonaires et urinaires.

C LA DUREE D'HOSPITALISATION

Durée moyenne de séjour (en jours)	Population Totale (n=108)	Groupe ANTICOAGULATIO N (n=69)	Groupe SANS ANTICOAGULATIO N (n=39)
En cas de passage en service de soins intensifs et/ou réanimation	29,29	31,74	24,67
Sans passage en service de soins intensifs et/ou réanimation	19,66	17,69	22,95
Au total	24,61	24.61	24,25

Tableau 11 : Durées moyennes du séjour hospitalier en fonction d'un passage en unité de soins intensifs ou réanimation

La durée moyenne du séjour hospitalier (DMS), de 24,6 jours ; la médiane est de 17,5 jours ; cette différence s'explique par un écart-type important de 20,2 jours. Cette DMS est très longue, ce qui peut s'expliquer car la moitié des patients a été hospitalisée dans un service soins intensifs ou de réanimation.

En effet, selon IRDES, la DMS d'un séjour hospitalier en général est de 5,7 jours ; mais la DMS est de 4 jours avant une entrée en unité de soins intensifs, de 18 jours en cas de passage en unité de soins intensifs et de 11 jours après séjour en réanimation, soit 33 jours au total.(42)

D LA MORTALITE

Les causes précises du décès sont difficilement identifiables et souvent multiples. Un taux de décès intra-hospitalier très important de 13%, identique dans les deux groupes, est constaté, soit 14 patients, indépendamment du type de récidives.

L'âge moyen des patients décédés est de 65 ans, sans différence significative selon le sexe, pour rappel l'âge moyen de notre population est de 69 ans.

L'événement thromboembolique constaté avait été pour 79% des patients décédés, une EP ou une TVP proximale. Quant à l'événement hémorragique initialement décrit pour ces patients était sans localisation dominante

(4 neurologiques, 4 digestives, 4 musculaires et de paroi, 2 autres). Aucun décès n'a lieu après reprise d'un traitement anticoagulant.

Deux patients avaient eu à la fois une EP grave et un choc hémorragique (les autres patients n'avaient aucune de ces deux présentations) les amenant en services des soins intensifs ou réanimation, services admettant 64% des patients décédés. Ceci adhérait à un tableau de patients complexes, en effet, tous les patients décédés avaient, durant le séjour, une comorbidité acquise (79%) et/ou un cancer actif (43%). La moitié présentait au moins une infection.

E_ PREVENTION ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

Trois patients uniquement ont été reçus en consultation d'éducation thérapeutique concernant les anticoagulants après l'événement hémorragique durant le séjour hospitalier. Aucun autre patient n'a été reçu en séance d'éducation durant l'année 2013.

DISCUSSION

Cette étude décrit les caractéristiques cliniques, la gestion de l'épisode hémorragique, la prise en charge de l'événement thromboembolique et le devenir des patients hospitalisés au CHU de Toulouse présentant à la fois une MTEV (EP ou TVP) et un événement hémorragique grave concomitant. Au total, 108 patients ont été inclus.

Dans la littérature, peu d'études décrivant une hémorragie grave dans le cadre d'une MTEV sont retrouvées. Le nombre de patients inclus dans notre étude est important.

La population étudiée est âgée (âge moyen 69 ans) et empreinte de comorbidités, notamment des néoplasies (21%).

L'événement thromboembolique veineux est pour 48% des patients une EP, dont 29% graves. Les TVP (76%) sont situées en au niveau des membres inférieurs (à 80%), dont 48% proximales et 30% multiples. La gravité de l'épisode de MTEV est probablement due l'âge avancé et aux comorbidités fréquentes des patients de l'étude. Au sein de la population totale, plus de la moitié des patients ont au moins un facteur de risque majeur de METV, représenté essentiellement par un ATCD personnel de MTEV, un cancer ou une immobilisation d'au moins 3 jours. La plupart des évènements thromboemboliques sont provoqués (67%).

L'épisode hémorragique est associé à un état de choc hémorragique pour une grande proportion de patients (30,6%).

La localisation principale de l'hémorragie est musculaire ou de paroi (38%). Contrairement aux données de la littérature où les hémorragies sous anticoagulant dans le cadre d'une MTEV sont majoritairement digestives (60%), dans notre étude les localisations digestives sont en seconde position (31%). Lorsque le patient a comme ATCD une lésion organique d'origine digestive susceptible de saigner, l'hémorragie majeure constatée est d'origine digestive. Puis, comme en littérature, suivie par les hémorragies neurologiques (40 %)(43). Cette différence pourrait s'expliquer en partie, par une proportion importante d'hémorragies survenues sous héparines. Que ce soit dans la littérature ou au sein des recommandations, les

accidents hémorragiques sous anticoagulants concernent essentiellement le traitement anticoagulant oral.

Concernant la prise en charge, un grand nombre de patient a nécessité de transfusion (53%) et souvent des gestes hémostatiques en urgence (40%), principalement par endoscopie. Lorsque l'hémorragie est neurologique une fenêtre thérapeutique ou un délai d'initiation du traitement anticoagulant curatif de 9 jours (médiane 10,5 jours) était réalisé correspondant aux recommandations de l'HAS. La reprise de l'anticoagulation sous AVK est d'autant plus précoce (2,6 jours) qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

Chez les patients sous anticoagulant, l'hémorragie survient dans un délai très court, après la mise en route du traitement, de 19 jours en moyenne.

Concernant le type d'anticoagulant, les AOD ne sont que très peu représentés. L'anticoagulation sous héparine est majoritairement présente (à 68%) par rapport aux AVK (33% ($p=0,002$)) ; dans cet environnement hospitalier, avec la nécessité de gérer des patients présentant de nombreuses comorbidités. La warfarine et la fluindione sont réparties en proportion équivalente, ce qui ne correspond pas aux données de l'ANSM qui indiquent une prescription majoritaire de (81,4%) de fluindione. La description et la prise en charge de l'hémorragie ne diffèrent pas en fonction de l'anticoagulant choisi au sein d'une même famille de médicament. L'hémorragie sous AVK est rarement associée à une phase de relais héparine AVK (5 patients sur 69) ou à un surdosage (5 patients sur 69).

Les recommandations sont appliquées seulement à 62% concernant la réversion des hémorragies sous AVK. Aucune recommandation ne décrit la gestion des hémorragies graves sous héparines ; dans notre étude aucun antagoniste des héparines n'est utilisé. Une fenêtre thérapeutique est réalisée pour 56% des patients en moyenne de 3,5 jours, plus longue après un accident sous héparines (5,3 jours vs AVK 2,5 jours). Au terme de l'hospitalisation, la moitié des patients reprendra une anticoagulation curative dont 92% par AVK ; pour 23% aucun traitement n'est repris, le reste des patients terminera le séjour sous anticoagulation préventive.

Dans le Groupe SANS ANTICOAGULATION, l'anticoagulation curative a été initiée dans un délai de 12,2 jours (médiane 8 jours), au terme du séjour la majorité

reprendra une anticoagulation curative (38,5%) essentiellement par héparines (seulement 3 relais AVK), les autres patients en proportion équivalente auront soit une anticoagulation préventive soit aucun traitement anticoagulant initié.

Un filtre cave aura été implanté seulement chez 26% des patients, en comparant aux 48% des patients ayant eu une EP et 48% une TVP de localisation proximale.

Le risque hémorragique théorique de la population par calculs à postériori des scores ne nous indique que peu de patient à haut risque hémorragique. Le score ATRIA était le plus performant permettant d'identifier 22 uniquement sur les 69 sous anticoagulation. En dehors de l'âge, l'hypertension artérielle est le facteur de risque d'hémorragie le plus représenté (43%), suivent les néoplasies (21%) et les lésions organiques susceptibles de saigner (19%), en majorité d'origines digestives.

La moitié des patients étaient anémiés à la mise en route du traitement anticoagulant avant d'être confrontés à une hémorragie grave, au moins 37% des patients avaient un traitement par AAP pouvant interférer (7,5% selon l'ANSM), 37% étaient concernées par la polymédication simultanée (selon l'ANSM jusqu'à 23% chez les plus de 75 ans). On remarque pour 24% de la population un geste médico-chirurgical se compliquant d'un événement hémorragique. En effet, 82,6% des patients ayant été opérés dans les 12 semaines précédant l'évènement hémorragique grave ont eu une hémorragie de site opératoire (16%) ce qui souligne la difficulté d'encadrer le geste chirurgical en matière d'anticoagulation. D'autre part, seulement 3 patients parmi les 52 patients reprenant une anticoagulation curative sont reçus en consultation d'éducation thérapeutique concernant les anticoagulants avant leur sortie d'hospitalisation.

De surcroît la pharmacovigilance est très peu sollicitée. Seulement 6 hémorragies soit 8,7% ont été déclarées au centre régional de pharmacovigilance malgré les facilitations d'accès et simplification de réalisation des démarches nécessaires. Les accidents hémorragiques représentent l'effet indésirable grave le plus fréquent sous anticoagulants.(6) Ce risque inhérent à l'effet pharmacologique anticoagulant attendu et majoré par la coexistence de facteurs de risques hémorragique connus, influence possiblement le praticien dans un processus de sous déclaration.

Bien que la plupart des patients ne présentent pas de récurrences hémorragiques ou thromboemboliques (65%) au cours de l'hospitalisation, le nombre de récurrences reste notable avec un risque hémorragique deux fois plus fréquent que celui thromboembolique (23% vs 12%).

La récurrence thromboembolique est plus fréquente lorsque la MTEV initiale est complexe (TVP proximale, distale multiple, viscérale ou une EP) et dans un contexte systématique de comorbidités sévères. La plupart des patients (n=11, 84,6%) ont des facteurs de risque prothrombotique majeurs, dont 43% de néoplasie active.

Les récurrences hémorragiques sont essentiellement digestives, musculaires et de paroi ou urologiques. Lorsqu'un traitement anticoagulant est repris seul le fluindione est associé à une récurrence. Ce traitement est par ailleurs fortement corrélé aux hémorragies lors des relais héparine-AVK.

Par ailleurs, la population de patients est marquée par un nombre important de comorbidités découvertes ou acquises durant le séjour, avec un nombre important d'infection (39%). De plus, la moitié des patients a été hospitalisée dans un service soins intensifs ou de réanimation. Ceci participe à l'explication d'une DMS très longue de 24,6 jours.

Le taux de décès de 13% durant le séjour est important. Les décès surviennent souvent après une MTEV définie par une EP ou TVP proximale (79%), indifféremment de la gravité ou localisation initiale de l'événement hémorragique. La cause majoritaire du décès est difficilement identifiable. Dans la littérature les hémorragies intracérébrales sont la cause la plus fréquente de décès et d'invalidité.(19) Aucun décès n'a eu lieu après la reprise d'un traitement anticoagulant. Une proportion notable de patients décédés avait été admise en services de soins intensifs ou réanimation (64%).

CONCLUSION

L'étude reflète bien la préoccupation constante des praticiens qui tentent de trouver le juste équilibre entre deux risques tout aussi redoutables, le risque thromboembolique et le risque hémorragique. Face au risque thromboembolique, le risque hémorragique paraît plus difficile à apprécier et appréhender.

La gestion d'une MTEV associée à une hémorragie grave est complexe. Un taux de mortalité important est constaté dans cette situation. Les patients sont fragiles, ils présentent de nombreuses comorbidités, anciennes ou acquises durant le long séjour hospitalier.

La prise en charge de l'événement hémorragique paraît particulièrement hétérogène, aux dépens des recommandations.

Au préalable et tout au long du traitement anticoagulant, pour diminuer les événements hémorragiques et thromboemboliques, le dépistage d'un état de dénutrition, l'optimisation des traitements antihypertenseurs, la réévaluation régulière de l'ordonnance semblent indispensables. Par ailleurs, il est nécessaire d'encadrer au mieux tout geste invasif médical ou chirurgical. Ainsi, le rôle du médecin généraliste est fondamental quant à l'évaluation du patient dans sa globalité.

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage pourrait participer à la réduction de la iatrogénie et devrait être proposée de façon systématique aux patients les plus fragiles et à risque de complication thrombotiques et hémorragique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):901–7.
2. Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2004 ; 16, n° 2 : 96–100 Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde Annie Robert, Valérie Eschwège Service d'hématologie et d'immunologie biologique, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du faubourg Saint-Antoine, Assistance publique hôpitaux de Paris.
3. Rosencher J, Mirault T, Martinez I, Zhu T, Messas E, Emmerich J. Facteurs de risque de récurrence de la maladie thromboembolique veineuse. *Rev Mal Respir.* 2011 Apr;28(4):453–62.
4. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Oct 1;134(4):774–82.
5. Rapport_Anticoagulants_Juillet2012-1. ANSM.
6. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 suppl 1):I – 4 – I – 8.
7. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989 Aug;87(2):144–52.
8. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond Engl.* 1996 Aug 17;348(9025):423–8.
9. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1982 Dec 30;307(27):1676–81.
10. Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K - EM|consulte.
11. Van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001100.

12. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):108S – 121S.
13. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance ANSM
14. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):181–8.
15. C. FENGER-ERIKSEN A-MM. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6).
16. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Semin Hematol*. 2014 Apr;51(2):102–11.
17. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):650–6.e5.
18. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2264–73.
19. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010 juin;8(6):1216–22.
20. S. zuily. Taux annuel d'hémorragies majeures et/ou fatales sous AVK. *Réal Cardiol*. 2010.
21. Ginsberg JS. Risque hémorragique. *Chest* 2001;(117:122S-131S).
22. Epidémiologie des accidents hémorragiques sous AVK 2015; Aug; medicartois.
23. Hémorragies sous antithrombotiques - sofia.medicalistes.
24. Laffont J-Y, Vedovato J. Contenu d'un programme d'éducation thérapeutique pour patients traités par AVK. *J Mal Vasc*. 2009 Sep;34:S13.
25. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019–26.
26. Pinganaud G Mouvement cardio-Vasculaire 1996:206-7
Pinganaud+G+Mouvement+cardio-Vasculaire.

27. Feely J Clin Geriatr Med Miz-AGJwoDABA.
28. Federle MP, Pan K-T, Pealer KM. CT Criteria for Differentiating Abdominal Hemorrhage: Anticoagulation or Aortic Aneurysm Rupture? *Am J Roentgenol.* 2007 mai;188(5):1324–30.
29. Recommandation SFHTA 2013 Prise en Charge HTA de l'Adulte.
30. Médistat'-1S.Ministere;Urcam31.
31. Questions d'économie de la santé : 2014 (état de santé, protection sociale, enquête, analyses économiques, comparaisons internationales) - IRDES.
32. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999 Jun 17;340(24):1888–99.
33. Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage. *Stroke.ahajournals.*
34. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet Lond Engl.* 1998 Jan 24;351(9098):233–41.
35. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *The Lancet.* 1997 Aug;350(9075):389–96.
36. 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 avril;10(4):e0122520.
37. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 19;58(4):395–401.
38. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost JTH.* 2007 Mar;5(3):632–4.
39. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruíz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010 Apr;125 Suppl 2:S58–61.
40. Embolie pulmonaire et hémorragie fatales chez des patients atteints de cancer avec maladie veineuse thromboembolique : résultats du registre RIETE. *Gita-thrombose.*

41. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting Dr Liam Smeeth, PhDcorrespondenceemail , Claire Cook, MSc, Sara Thomas, PhD , Prof Andrew J Hall, PhD , Prof Richard Hubbard, DM , Prof Patrick Vallance, FMedSc. Smeeth & Coll., Lancet 2006 ; 367 : 1075-1079.
42. Impact médico-économique des nouveaux traitements Exemple du sepsis sévère B. Guidet¹, Ph. Aegerter² ¹ Service de réanimation médicale, AP-HP et INSERM U444, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris; ² Centre administrateur-biostatistique, hôpital Ambroise-Paré AP-HP et Inserm U 444, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
43. 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.

ANNEXES

Codes hémorragies de la classification CIM 10 :

Libellé code	code CIM 10
Anémie posthémorragique aiguë	D62
Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants	D68.3
Infarctus de la rate	D73.5
Myélopathies vasculaires	G95.1
Hémorragie et rupture de la choroïde	H31.3
Hémorragie rétinienne	H35.6
Hémorragie du corps vitré	H43.1
Otorragie	H92.2
Hémopéricarde, non classé ailleurs	I31.2
Hémorragie sous-arachnoïdienne de la bifurcation et du siphon carotidien	I60.0
Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère cérébrale moyenne	I60.1
Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante antérieure	I60.2
Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante postérieure	I60.3
Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère basilaire	I60.4
Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère vertébrale	I60.5
Hémorragie sous-arachnoïdienne d'autres artères intracrâniennes	I60.6
Hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère intracrânienne, sans précision	I60.7
Autres hémorragies sous-arachnoïdiennes	I60.8
Hémorragie sous-arachnoïdienne, sans précision	I60.9
Hémorragie intracérébrale hémisphérique, sous-corticale	I61.0
Hémorragie intracérébrale hémisphérique, corticale	I61.1
Hémorragie intracérébrale hémisphérique, non précisée	I61.2
Hémorragie intracérébrale du tronc cérébral	I61.3
Hémorragie intracérébrale cérébelleuse	I61.4
Hémorragie intracérébrale intraventriculaire	I61.5
Hémorragie intracérébrale, localisations multiples	I61.6
Autres hémorragies intracérébrales	I61.8
Hémorragie intracérébrale, sans précision	I61.9
Hémorragie sous-durale (aiguë) (non traumatique)	I62.0
Hémorragie extradurale non traumatique	I62.1
Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision	I62.9
Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus	I64
Hémorroïdes externes avec d'autres complications	I84.4
Hémorroïdes non précisées avec d'autres complications	I84.8
Varices œsophagiennes hémorragiques	I85.0
Varices œsophagiennes hémorragique au cours de maladies classées ailleurs	I98.3
Hémothorax	J94.2
Ulcère de l'œsophage	K22.1
Syndrome de dilacération hémorragique gastro-œsophagienne	K22.6
Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie	K25.0
Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation	K25.2
Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie	K25.4
Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	K25.6
Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie	K26.0
Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation	K26.2
Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie	K26.4
Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	K26.6
Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie	K27.0
Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation	K27.2
Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie	K27.4
Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	K27.6
Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie	K28.0
Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation	K28.2
Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie	K28.4
Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	K28.6
Gastrite hémorragique aiguë	K29.0

Libellé code	code CIM 10
Hémorragie de l'anus et du rectum	K62.5
Hémopéritoine	K66.1
Nécrose hémorragique centrale du foie	K76.2
Hématémèse	K92.0
Mélæna	K92.1
Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	K92.2
Hémarthrose	M25.0
Hémarthrose, sièges multiples	M25.00
Hémarthrose, région scapulaire	M25.01
Hémarthrose, coude	M25.02
Hémarthrose, poignet	M25.03
Hémarthrose, main	M25.04
Hémarthrose, région pelvienne et cuisse	M25.05
Hémarthrose, genou	M25.06
Hémarthrose, cheville et pied	M25.07
Hémarthrose, autres	M25.08
Hémarthrose, siège non précisé	M25.09
Hématosalpinx	N83.6
Hématome du ligament large	N83.7
Hématométrie	N85.7
Hématocolpos	N89.7
Saignements post-ménopausiques	N95.0
Epistaxis	R04.0
Hémorragie de la gorge	R04.1
Hémoptysie	R04.2
Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires	R04.8
Hémorragie des voies respiratoires, sans précision	R04.9
Ecchymoses spontanées	R23.3
Hématurie, sans précision	R31
Choc hypovolémique	R57.1
Hémorragie, non classée ailleurs	R58
Hémorragie épidurale	S06.4
Hémorragie épidurale, sans plaie intracrânienne	S06.40
Hémorragie sous-durale traumatique	S06.5
Hémorragie sous-durale traumatique, sans plaie intracrânienne	S06.50
Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique	S06.6
Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique, sans plaie intracrânienne	S06.60
Contusion de la gorge	S10.0
Contusion du sein	S20.0
Contusion du thorax	S20.2
Contusion des lombes et du bassin	S30.0
Contusion de la paroi abdominale	S30.1
Contusion des organes génitaux externes	S30.2
Lésion traumatique d'autres organes intra-abdominaux	S36.8
Lésion traumatique d'autres organes intra-abdominaux, sans plaie intra-abdominale	S36.80
Lésion traumatique de muscles et de tendons de l'abdomen, des lombes et du bassin	S39.0
Contusion de l'épaule et du bras	S40.0
Contusion du coude	S50.0
Contusion de parties autres et non précisées de l'avant-bras	S50.1
Contusion d'autres parties du poignet et de la main	S60.2
Contusion de la hanche	S70.0
Contusion de la cuisse	S70.1
Contusion du genou	S80.0
Contusion de parties autres et non précisées de la jambe	S80.1
Contusion de la cheville	S90.0
Contusion de parties autres et non précisées du pied	S90.3
Hémorragie et hématome compliquant un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs	T81.0
Effets Ilre anticoagulants	Y44.2

**DESCRIPTIVE AND RETROSPECTIVE STUDY
OF CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT
OF PATIENTS SUFFERING SIMULTANEOUSLY FROM
ACUTE VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE AND MAJOR BLEEDING
AT THE TOULOUSE UNIVERSITY-HOSPITAL.**

TOULOUSE THE 2nd OF OCTOBRE 2015

This is a monocentric retrospective descriptive study which aim is to describe the characteristics and management of patients with acute venous thromboembolic disease (VTE) and concomitant major bleeding, hospitalized at the Toulouse University-Hospital.

From January to December 2013, we included 108 patients (52% of women), the mean age was 69 years old. In most of the cases, VTE was secondary. Most of the patients suffered from pulmonary embolism and proximal or several deep vein thrombosis. Major bleedings, spontaneous or secondary to anticoagulation were most of the time on muscles or on chest/abdominal wall (38%). The other common localizations were digestives, neurologic or surgical site.

In average, bleedings occurred 19 days after the initiation anticoagulant treatment and were rarely concomitant to an anticoagulation above the therapeutic range. Heparin was the most implicated anticoagulant. Management of bleeding and thrombotic risk was heterogeneous and reversion of anticoagulation was rarely used.

During the hospitalization, the probability of recurrent bleeding probability was higher than the probability of recurrent thrombosis (12% vs 23%). Mortality rate during the hospitalisation was 13%.

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: General Medicine

KEYWORDS: Venous Thromboembolism, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Major Bleeding, Bleeding Risk, Thromboembolism Risk, Recurrent Bleeding, Recurrent Thromboembolic Disease, Anticoagulation Therapy.

U.F.R. TOULOUSE III_ 118 Route de Narbonne_31062 Toulouse cedex 04_France

THESIS DIRECTOR : Alessandra BURA-RIVIERE