

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N°: 179

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. de Médecine Générale

PAR

Madame NEGRINI Marie Pauline

Née DEBROAS, le 19 juin 1994 à MENDE

ETUDE COMPARATIVE DU RISQUE HÉMORRAGIQUE CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 75 ANS SOUS ENOXAPARINE À DOSE CURATIVE FIXE DE 4000 UI DEUX FOIS PAR JOUR VERSUS A DOSE/POIDS DEUX FOIS PAR JOUR DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE.

Président de thèse: Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexandre BOUSSUGE

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. Ass. DIMMO Gary
 Dr. Ass. BERT Jean-Luc
 Dr. Ass. GROS-ROSTOU Jean
 Dr. Ass. LUCI Jean-Michel
 Dr. Ass. HUB Philippe
 Dr. Ass. ROBERT Fabien

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr. DIAMÉ Isabelle
 Dr. HUBERT Jean-Michel

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. HUBERT Jean-Michel
 Dr. GAZDAR Jean-Luc
 Dr. COLLIGNON Gérard
 Dr. SARTRE Anne-Claudette
 Dr. SCHITT Karim

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr. BOUILLON-LAGRASSE	+ Médecin généraliste libéral - Service de réanimation générale spécialisée et de soins de longue durée / CHU
Dr. DEMASSE Michel	+ Médecin généraliste - Urgences et Hématologie - Service d'Onco-gérontologie / CHU
Mme Dr. GILBERT Jeanette	+ Médecin généraliste - pharmacologie - Service de rhumatologie libéral (soins hôpital / CHU)
Dr. KARCHER ROLAND	+ PMU de Cardiologie - Service de Soins de Suite de Longue Durée et d'accompagnement psychosocial / CHU de Bordeaux
Dr. FERRARI Nicolas	+ Médecin généraliste libéral - Gastrologie - Urgences (CHU) - Service des Maladies Infectieuses et Hospitalo- Médical (CHU) / CHU
Dr. HENRI Gabriel	+ Médecin Service Pédiatrie et Soins de Support - Service de Soins Pédiatriques - CHU / Hôpital CHU
Mme Dr. HENRI Jeanne	+ Médecin généraliste libéral - Urgences - Urgence (CHU) - CHU
Dr. RISSELLO Olivier	+ PMU de Cardiologie et d'Urologie - Service de Spécialité - Gastrologie / CHU
Dr. LUCYVILLE	+ Médecin généraliste libéral - Gastrologie (CHU) - Service d'Urgences - Centre de Soins de Soins de Suite de Longue Durée / Hôpital CHU / CHU
Mme Dr. BONCOSTICO Béatrice	+ PMU de Soins - Service de Clinique Séptique / Hôpital de Bordeaux
Mme Dr. GILBERT Jeanette	+ Médecin gastrologie et hépatologie - Centre d'Urologie et Soins de Suite / CHU
Dr. THOMASO Daniel	+ Médecin Clinicien - Soins de Support - Service des Urgences Médicales et Soins de Support / Hôpital de Bordeaux
Mme Dr. GILBERT Jeanette	+ Médecin généraliste - Soins de Support - Soins de Support et Soins de Support - Soins

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS:

Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de Soins de Suite et Réadaptation gériatrique, hôpital de la Robertsau, CHU de Strasbourg.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Alexandre BOUSSUGE

Chef de clinique des universités- assistant des hôpitaux, CHU de Strasbourg.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Carine ZUMSTEIN

Chef de clinique des universités- Médecine Générale, CHU de Strasbourg.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail, et de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mon internat.

Monsieur le Docteur François LEFEBVRE

Praticien Hospitalier au Pôle de Santé Publique, CHU de Strasbourg.

Je vous remercie pour votre aide précieuse et pour le temps que vous m'avez accordé.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pierre TRAN BA LOC

Praticien Hospitalier au Pôle de Santé Publique, CHU de Strasbourg.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de m'aider dans mon travail.

Monsieur le Docteur Joris MULLER

Praticien Hospitalier au Pôle de Santé Publique, CHU de Strasbourg.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'aide que vous m'avez apportée.

Monsieur le Docteur Thierry NAI

Pharmacien Praticien Hospitalier, Service Pharmacie-Stérilisation, CHU de Strasbourg.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée.

A mon grand-père, Monsieur le Docteur Guy Eliot; ainsi qu'à mes parents, mon mari, mes frères, belles sœurs (Edith pour m'avoir guidé dans la rédaction), neveux, nièces et amis pour vos soutiens et encouragements tout au long de ces belles années.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
LISTE DES TABLEAUX	21
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES ANNEXES	23
INTRODUCTION	24
I. La maladie thromboembolique veineuse:	25
1. Définition:	25
2. Epidémiologie:	25
3. Diagnostic:	25
4. Etiologie:	29
5. Hémostase:	30
a. Définition de l'hémostase:	30
b. Rôle de l'endothélium:	30
c. Activation plaquettaire:	33
d. Cascade de la coagulation:	34
e. Régulation de la coagulation:	36
f. La fibrinolyse:	37
g. Particularités chez les sujets âgés:	38
6. L'écoulement sanguin veineux:	38
a. Le flux laminaire:	38
b. La stase sanguine:	40

II. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse:	42
1. Traitement anticoagulant initial dans la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	42
a. Recommandations	42
b. Les héparines de bas poids moléculaire	43
c. Le fondaparinux	45
d. Les anticoagulants oraux directs	46
e. L'héparine non fractionnée	48
2. Traitement anticoagulant d'entretien dans la TVP ou de l'EP	50
a. Recommandations	50
b. Les antivitamines K	50
c. Durée de traitement	53
d. Particularités chez les sujets âgés	55
 MATERIELS ET METHODES	 57
1. Type d'étude	57
2. Objectifs de l'étude	57
a. Objectif principal	57
b. Objectif secondaire	57
3. Population	58
a. Critères d'inclusion	58
b. Critères d'exclusion	58
4. Mode de recrutement	58
5. Recueil des données	59
6. Analyse des données:	60

RÉSULTATS

1. Sélection de la population d'analyse	61
2. Caractéristiques de la population d'étude	63
3. Caractéristiques des traitements concomitants prescrits dans la population d'étude	64
4. Caractéristiques des groupes de patients exposés/non exposés	65
5. Analyse des prescriptions concomitantes par groupe de patients exposés- non exposés	66
6. Analyse des événements hémorragiques dans la population d'étude	67
7. Analyse des événements hémorragiques par groupe de patients exposés/non exposés	68
8. Analyse de la population par groupe de patients indemnes/ayant présentés un événement hémorragique	69
9. Analyse des prescriptions concomitantes et événements hémorragiques dans la population d'étude	70

DISCUSSION:

1. Échantillon du Bois Fleuri	72
2. Objectif principal	73
3. Objectif secondaire	77
4. Forces de l'étude	78
5. Biais et limites de l'étude	78

CONCLUSION	80
------------	----

ANNEXES	82
---------	----

BIBLIOGRAPHIE	85
---------------	----

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT	Sérotonine
AOD	Anticoagulant oral direct
AT	Antithrombine
AVK	Anti Vitamine K
Da	Dalton
eNOS	Oxyde nitrique synthases endothéliales
EP	Embolie pulmonaire
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FT	Facteur tissulaire
FIIa	Facteur II activé ou Thrombine
FVa	Facteur V activé
FVIIa	Facteur VII activé
FVIIIa	Facteur VIII activé
FIXa	Facteur IX activé
FXa	Facteur X activé
FXIa	Facteur XI activé
FXIIa	Facteur XII activé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF	Héparine non Fractionnée
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
NO	Monoxyde d'azote
PAI 1	Platelet activator inhibitor 1
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PDGF	Platelet derived growth factor
PDF	Produits de dégradation de la fibrine
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
RCPG	Récepteur couplé à des protéines G
SSRE	Shear stress responsive element
TAFI	Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TCA	Temps de céphalosporine activé
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIH	Thrombopénie Induite par Héparine
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
TVP	Thrombose veineuse profonde
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VWF	Facteur de Willebrand

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Score de probabilité clinique pré-test de Wells d'une thrombose veineuse profonde, dans sa version simplifiée.	26
<u>Tableau 2</u> : Score de probabilité clinique de Genève d'une embolie pulmonaire, dans sa version simplifiée, issu des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.	28
<u>Tableau 3</u> : Exemples de durées d'anticoagulation recommandées dans la MTEV, issus des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.	54
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques de la population d'étude.	63
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques des groupes de patients exposés/non exposés.	65
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques des patients en fonction de l'événement hémorragique.	69

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Schéma simplifié du rôle de l'endothélium dans l'hémostase.	31
<u>Figure 2</u> : Schéma simplifié des conséquences d'une lésion endothéliale.	32
<u>Figure 3</u> : Schéma simplifié de l'activation plaquettaire	33
<u>Figure 4</u> : Cascade de la coagulation.	35
<u>Figure 5</u> : Inhibition de la cascade de coagulation.	36
<u>Figure 6</u> : Schéma simplifié de la fibrinolyse et de sa régulation.	37
<u>Figure 7</u> : Schéma simplifié d'une cellule endothéliale soumise au flux laminaire.	39
<u>Figure 8</u> : Anomalies de la circulation veineuse.	40
<u>Figure 9</u> : Interactions des polysaccharides avec l'antithrombine.	44
<u>Figure 10</u> : Schématisation des cibles du Rivaroxaban et de l'Apixaban dans l'inhibition de la coagulation.	46
<u>Figure 11</u> : Schématisation des cibles de l'héparine non fractionnée dans l'inhibition de la coagulation.	48
<u>Figure 12</u> : Schématisation des cibles indirectes de l'Acénocoumarol et de la Warfarine dans l'inhibition de la coagulation.	50
<u>Figure 13</u> : Place de la Warfarine et de l'Acénocoumarol dans le cycle de la vitamine K.	51
<u>Figure 14</u> : Flow Chart.	61
<u>Figure 15</u> : Représentation des prescriptions concomitantes par groupe de patients exposés- non exposés.	66
<u>Figure 16</u> : Histogramme des événements hémorragiques.	67
<u>Figure 17</u> : Représentation des prescriptions concomitantes en fonction de l'événement hémorragique.	72

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Représentation des étapes de recrutement.	82
Annexe 2: Liste des services concernés par l'étude.	83

INTRODUCTION

Les sujets âgés de plus de 75 ans sont plus à risque de maladie thromboembolique veineuse que la population générale, mais également d'hémorragie lorsqu'un traitement anticoagulant est mis en place (1,2). Ce risque hémorragique sous anticoagulant est pourtant peu étudié chez les sujets âgés. Il est d'environ 1,3 % en population générale et atteint jusqu'à 10 % dans certaines études analysant les patients de plus de 65 ans traités pour une maladie thromboembolique veineuse, avec des conséquences souvent plus graves voire fatales (3–5).

L'enoxaparine fait partie des anticoagulants les plus utilisés dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse.

Une baisse de la fonction rénale même modérée, ou encore un poids extrême (obésité ou faible poids) sont des facteurs de risque de surdosage en enoxaparine souvent présents chez les sujets âgés (1,2,5–8). Ces derniers ont une activité physique réduite, sont plus à risque de chute, ont davantage de comorbidités et de ce fait sont davantage polymédiqués, ce qui majore la fréquence des situations à risque hémorragique (4).

Chez les sujets âgés à dose thérapeutique, si une adaptation de posologie de l'enoxaparine semble bénéfique pour limiter le risque hémorragique, celle-ci n'est pas codifiée par manque d'étude chez les plus de 75 ans (10).

I. La maladie thromboembolique veineuse:

1. Définition:

La maladie thromboembolique veineuse correspond à la formation d'un caillot de sang ou thrombus au sein d'une veine profonde ou superficielle de la jambe, bloquant partiellement ou totalement la circulation sanguine. Ce thrombus peut se résorber par un phénomène physiologique appelé thrombolyse. Il peut également s'étendre, migrer jusqu'au cœur et passer dans la circulation artérielle pulmonaire, formant une embolie pulmonaire. Un thrombus se forme par hypercoagulabilité, stase sanguine, et lésion de l'endothélium, triade initialement décrite par le Docteur Virchow au 19ème siècle (11).

2. Epidémiologie:

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qualifiée de "silent killer" car peu connue du grand public, est la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire après l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde (12).

En France, on compte 50 à 100 000 cas de thrombose veineuse profonde (TVP) chaque année, et environ 40 000 embolies pulmonaires responsables de 10 000 à 20 000 décès (13).

3. Diagnostic:

Le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde est évoqué à la clinique, les symptômes sont caractérisés par un membre oedématié, douloureux et rouge. Celui-ci n'est pas toujours évident, en cas de doute le clinicien peut s'appuyer sur le score de probabilité clinique pré-test de Wells (14,15).

Tableau 1: Score de probabilité clinique pré-test de Wells d'une thrombose veineuse profonde, dans sa version simplifiée (14,15).

Variable clinique	Points
Cancer actif (en cours de traitement ou traitement < 6 mois ou palliatif)	1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
Alitement \geq 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	1
Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptomatique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
Oedème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	1
Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	1
Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	-2
<i>L'estimation de la probabilité clinique de TVP se fait de la manière suivante : score \leq 0 = probabilité faible ; score [1-2] = probabilité intermédiaire ; score \geq 3 = probabilité forte.</i>	

En cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire (score clinique pré-test de Wells à 0, 1 ou 2), un dosage sanguin des D-dimères négatif (seuil adapté à l'âge, soit 500 μ g/L jusqu'à 50 ans ou 10 x âge après 50 ans) permet d'écarter une TVP. En cas de dosage des D-dimères positif ou de probabilité clinique forte (sur jugement du clinicien ou score clinique pré-test de Wells \geq 3), une échographie-doppler des membres inférieurs peut être réalisée pour confirmer ou infirmer la présence d'une TVP (14,16–18).

Le diagnostic d'embolie pulmonaire doit être évoqué devant toute dyspnée et toute douleur thoracique d'étiologie incertaine. Tout comme le diagnostic de TVP, en cas de doute il peut être conforté par des scores de probabilité clinique validés, comme le score révisé de Genève ou le score de Wells pour l'embolie pulmonaire, qui permettent d'orienter la démarche diagnostique (14,16,19).

Tableau 2: Score de probabilité clinique de Genève d'une embolie pulmonaire, dans sa version simplifiée, issu des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (16).

Variable clinique	Points
Âge > 65 ans	1
Antécédent personnel de TVP ou EP	1
Immobilisation ou chirurgie sous anesthésie générale <4 semaines	1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission <1 an)	1
Douleur de jambe unilatérale	1
Hémoptysie	1
Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min	1
Fréquence cardiaque ≥ 95 /min	2
Douleur à la palpation et oedème unilatéral de jambe	1
<p><i>L'estimation de la probabilité clinique d'EP se fait de la manière suivante : score ≤ 1 = probabilité faible; score [2-4] = probabilité intermédiaire ; score ≥ 5 = probabilité forte.</i></p>	

Comme pour le diagnostic de TVP, en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire (score clinique pré-test de Genève simplifié de 0 à 4) un dosage des D-dimères négatif (avec le même seuil que pour éliminer une TVP soit 500 μ g/L jusqu'à 50 ans ou 10 x âge après 50 ans), permet d'écartier une embolie pulmonaire. En cas de dosage des D-dimères positif ou de probabilité clinique élevée (sur jugement du clinicien ou score pré-test de Genève simplifié \geq 5), il est conseillé de confirmer ou d'infirmer la présence d'une embolie pulmonaire par un angioscanner pulmonaire. Si celui-ci est contre-indiqué (en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'allergie au produits de contraste iodé par exemple), il peut être remplacé par une échographie-doppler veineuse des membres inférieurs à la recherche de signes de TVP ou par une scintigraphie pulmonaire (14,16–18).

4. Etiologie:

Si 50% des événements thromboemboliques surviennent chez un sujet présentant des facteurs de risque, 50% des thromboses veineuses sont aujourd'hui idiopathiques (12).

Les facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse sont nombreux.

L'augmentation du nombre de cas de thrombose veineuse avec l'âge est multifactoriel, l'âge étant à lui seul un facteur prédisposant. Les facteurs les plus pourvoyeurs de MTEV sont des facteurs acquis, qui peuvent être prédisposants (hypertension artérielle, cancer, diabète de type 2...) ou précipitants (pose de prothèse de genou ou de hanche, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde...) et sont davantage retrouvés chez les sujets âgés (16).

Les causes constitutionnelles, qui sont des facteurs prédisposants (maladies auto immunes, thrombophilies avec les mutations des facteurs II, V, déficit en protéine C/protéine S/antithrombine...) semblent davantage responsables de MTEV chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés (16,20).

5. Hémostase:

a. Définition de l'hémostase:

L'hémostase est un processus physiologique déclenché lors d'une brèche vasculaire. Il a pour but d'empêcher la survenue d'une hémorragie, tout en maintenant le sang à l'état liquide au sein du vaisseau (21). Ce phénomène est décrit en trois temps étroitement liés. Il y a tout d'abord l'hémostase primaire, qui aboutit à la formation d'un thrombus blanc à prédominance plaquettaire qui ferme la brèche vasculaire. Ce thrombus blanc ou clou plaquettaire est ensuite consolidé par un phénomène appelé coagulation. Vient ensuite la fibrinolyse, troisième temps de l'hémostase, qui a pour but de limiter l'extension du thrombus.

b. Rôle de l'endothélium:

L'endothélium joue un rôle primordial dans l'hémostase. Il est constitué d'une monocouche de cellules aplaties de forme losangique qui tapissent la face interne des vaisseaux nommée intima (22). Ces cellules reposent sur une membrane basale riche en collagène, activateur de la coagulation. Elles ont une fonction antithrombotique à l'état de repos (23). Ces cellules endothéliales sont recouvertes, sur leur versant luminal, d'un tapis protecteur appelé glycocalyx. Ce glycocalyx a une charge électrique négative lui permettant de repousser les plaquettes, éléments figurés du sang qui s'agrègent pour former un thrombus (23,24). Le glycocalyx est constitué de polysaccharides qui potentialisent l'activité respectivement de l'antithrombine (AT) et du cofacteur II de l'héparine, protéines aux propriétés anti coagulantes.

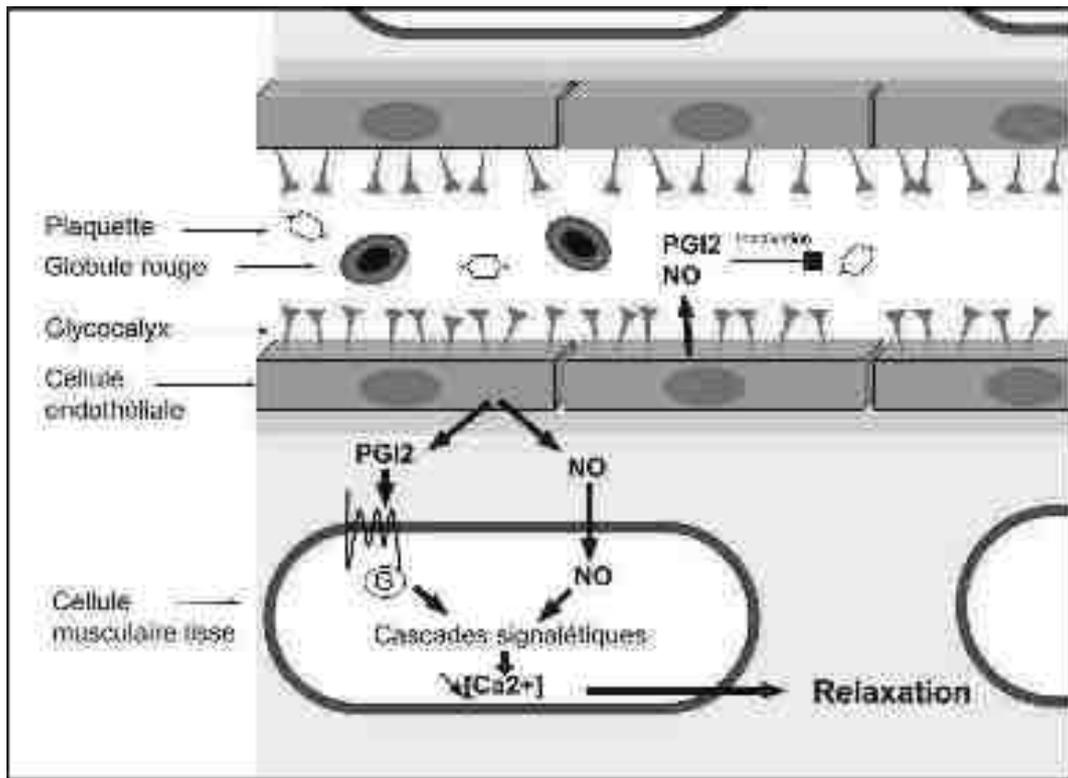


Figure 1: Schéma simplifié du rôle de l'endothélium dans l'hémostase

La fonction anti thrombotique de l'endothélium passe également par la production de prostacycline (PGI₂) et de monoxyde d'azote (NO). La prostacycline se fixe à l'extérieur des plaquettes et des cellules musculaires lisses contenues dans la média des vaisseaux, sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (RCPG). Le NO s'internalise au sein des cellules. Il en résulte une cascade de réactions enzymatiques au sein des cellules favorisant la vasodilatation (par diminution de calcium libre ou Ca²⁺ au sein des cellules musculaires lisses des vaisseaux) et le maintien de l'inactivation plaquettaire.

Lors d'une lésion des cellules endothéliales, il y a dans un premier temps un arrêt de sécrétion de PGI₂ et de NO, entraînant un phénomène de vasoconstriction locale (par majoration de concentration du Ca²⁺ au sein des cellules musculaires lisses de la média) permettant une réduction du débit sanguin (22).

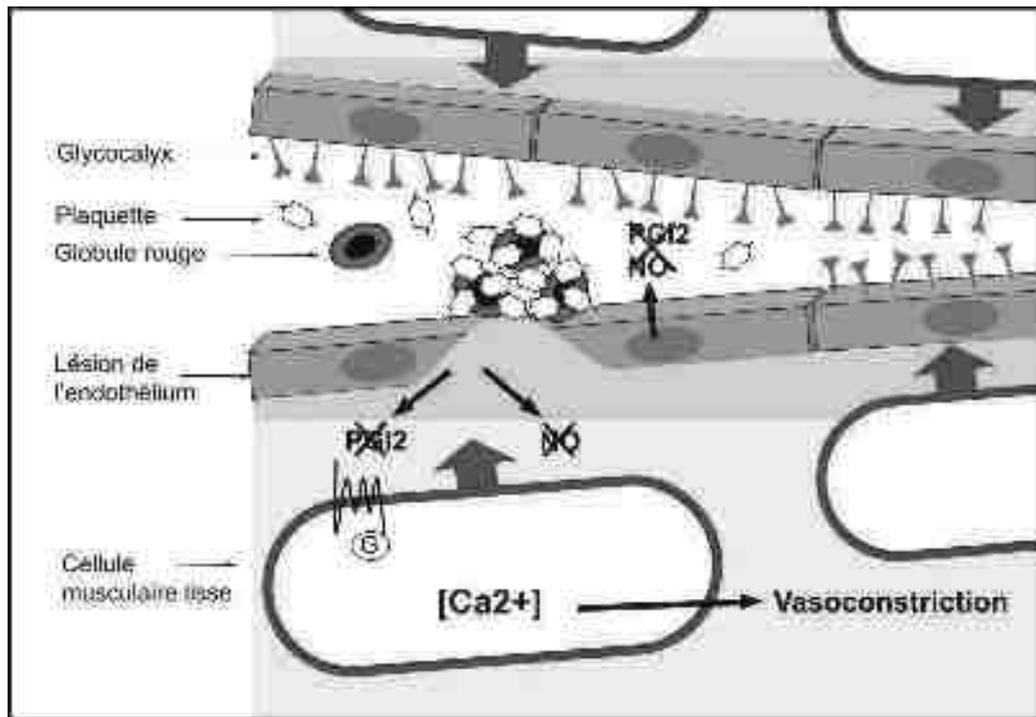


Figure 2: Schéma simplifié des conséquences d'une lésion endothéliale

La lésion de l'endothélium entraîne l'exposition au sang des protéines de la membrane basale voire des couches plus profondes, riches en collagène et laminines, qui interagissent avec des glycoprotéines situées sur la membrane des plaquettes.

c. Activation plaquettaire:

L'activation plaquettaire débute par l'interaction entre le sous endothélium et les protéines situées sur la membrane des plaquettes. Le facteur de Willebrand (vWF) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules endothéliales voisines de la brèche vasculaire. Il va fixer le collagène sous endothélial et le récepteur GPIb-V-IX situé au sein de la membrane plaquettaire. Cette adhésion des plaquettes au sous endothélium par le vWF déclenche une signalisation intracellulaire et leur activation.

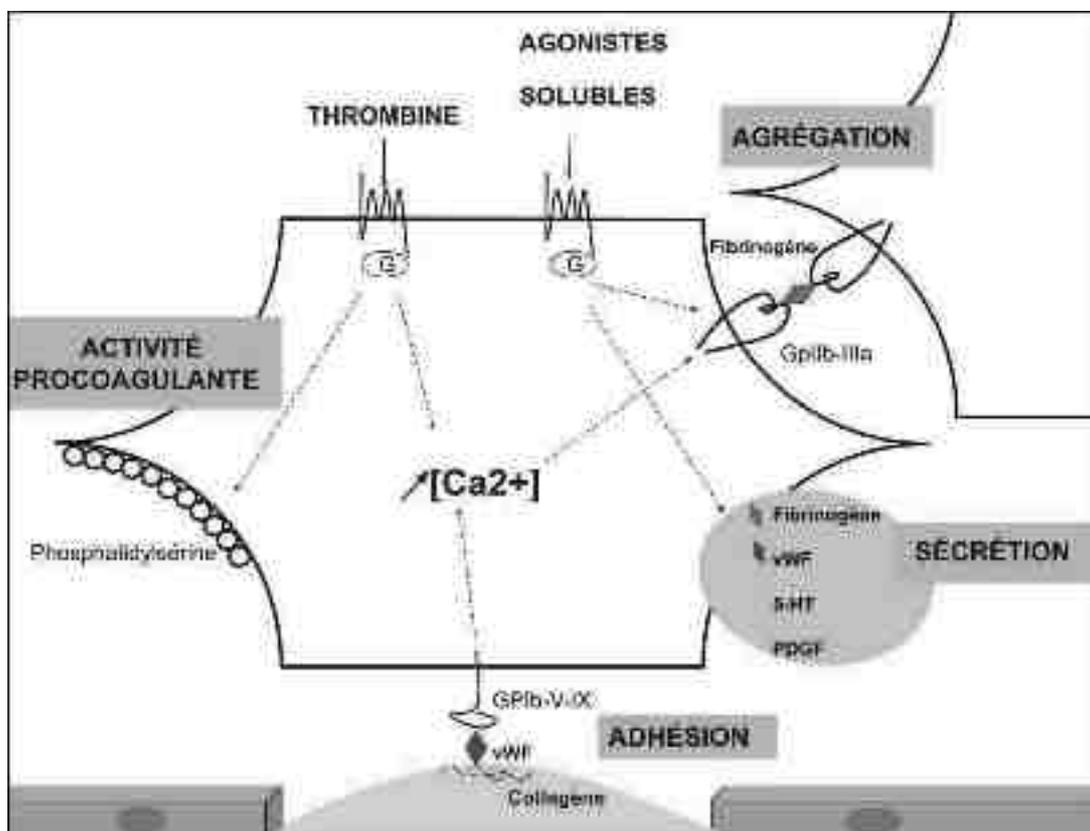


Figure 3: Schéma simplifié de l'activation plaquettaire (20)

L'activation plaquettaire est également possible par la fixation d'agonistes solubles circulants dans le sang comme la thrombine (aussi appelée facteur II activé). Ces agonistes solubles se lient à un RCPG qui déclenche une signalisation intracellulaire (23).

Cette signalisation intracellulaire entraîne l'augmentation d'expression membranaire du récepteur GpIIb-IIIa qui va fixer une glycoprotéine appelée fibrinogène, permettant l'agrégation des plaquettes entre elles. Cette signalisation plaquettaire entraîne également l'expression de phosphatidylsérine à la surface de la plaquette. C'est un phospholipide qui permet aux facteurs de la coagulation de se fixer sur la membrane plaquettaire. L'activation plaquettaire aboutit à une libération de calcium intracellulaire et de granules de sécrétion contenant du fibrinogène, du facteur de willebrand, de la sérotonine (5-HT), qui vont déclencher l'activation d'autres plaquettes voisines. Ces granules contiennent également du facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet derived growth factor - PDGF) qui favorise la prolifération endothéliale vers la réparation de la brèche vasculaire (21–23).

Les plaquettes activées vont se lier entre elles par le fibrinogène. Ce dernier va se transformer en fibrine insoluble par réaction en chaîne ou cascade de la coagulation, qui aboutit à la formation du caillot mature.

d. Cascade de la coagulation:

La coagulation constitue le second temps de l'hémostase. Elle a lieu sur les membranes des plaquettes. Elle met en jeu des protéines appelées facteurs de coagulation. Ces protéines viennent fixer les ions calcium situés sur les membranes des plaquettes. Elles sont majoritairement synthétisées par le foie sauf exception (le facteur III appelé facteur tissulaire est synthétisé par les cellules endothéliales) (22).

On décrit classiquement deux voies de la coagulation :

- la voie extrinsèque qui débute par l'expression de facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales. Le facteur tissulaire fixe et active le facteur VII circulant dans le sang alors appelé facteur VIIa.
- la voie intrinsèque qui débute par l'activation du facteur XII alors appelé facteur XIIa après contact avec le collagène du sous endothélium. Le facteur XIIa entraîne l'activation des facteurs XI et IX devenant les facteurs activés XIa et IXa.

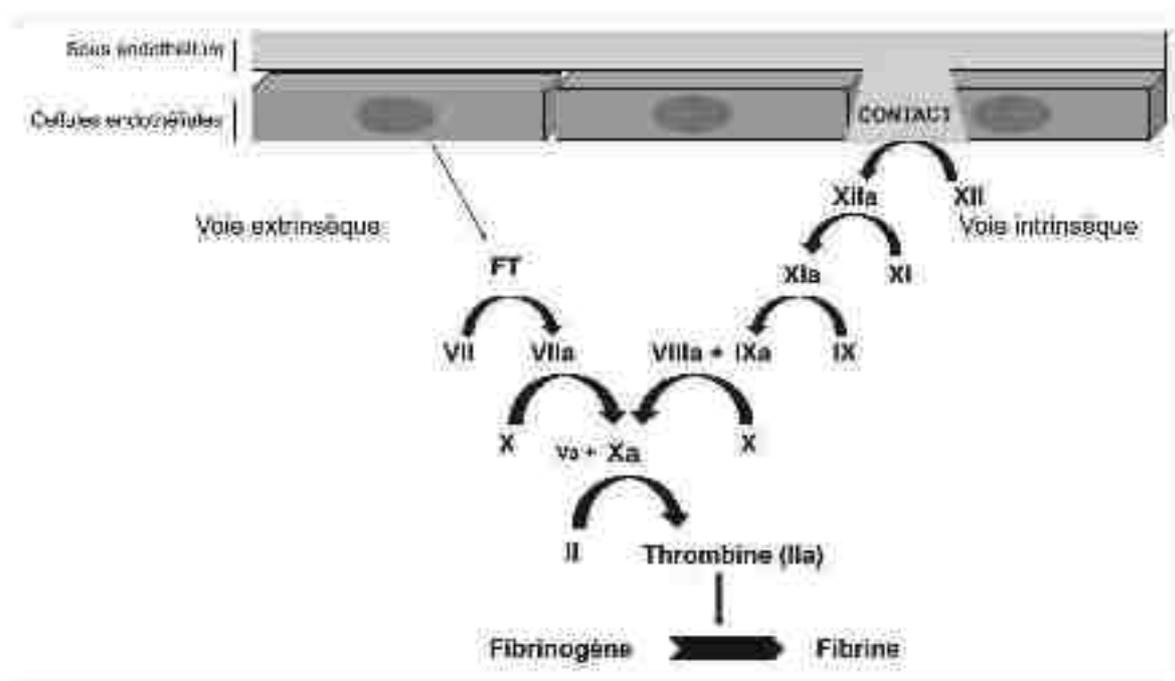


Figure 4: Cascade de la coagulation (25)

Les deux voies de la coagulation entraînent in fine l'activation du facteur X, puis du facteur II alors appelé facteur IIa ou thrombine, enzyme qui casse le fibrinogène en monomères de fibrine. Cette fibrine forme un réseau solide dans lequel seront fixés des globules rouges, formant un thrombus rouge stable (22,25).

e. Régulation de la coagulation:

Cette cascade de réactions en chaîne formant la coagulation est régulée par des systèmes inhibiteurs :

- l'antithrombine, protéine qui inhibe le facteur IIa ou thrombine et le facteur Xa (et à moindre degré les FIXa, FXIa et FXIIa).
- le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) sécrété par l'endothélium qui inhibe le FXa en formant un complexe quaternaire FXa-TFPI-VIIIa-FI.
- le système protéine C (PC) et protéine S (PS) activé par la thrombine qui dégrade les facteurs Va et VIIIa.
- la thrombomoduline, protéine qui fixe la protéine C et augmente l'activité anticoagulante du complexe protéine C et protéine S. La thrombomoduline fixe également le facteur X activé qu'elle inhibe (25,26).

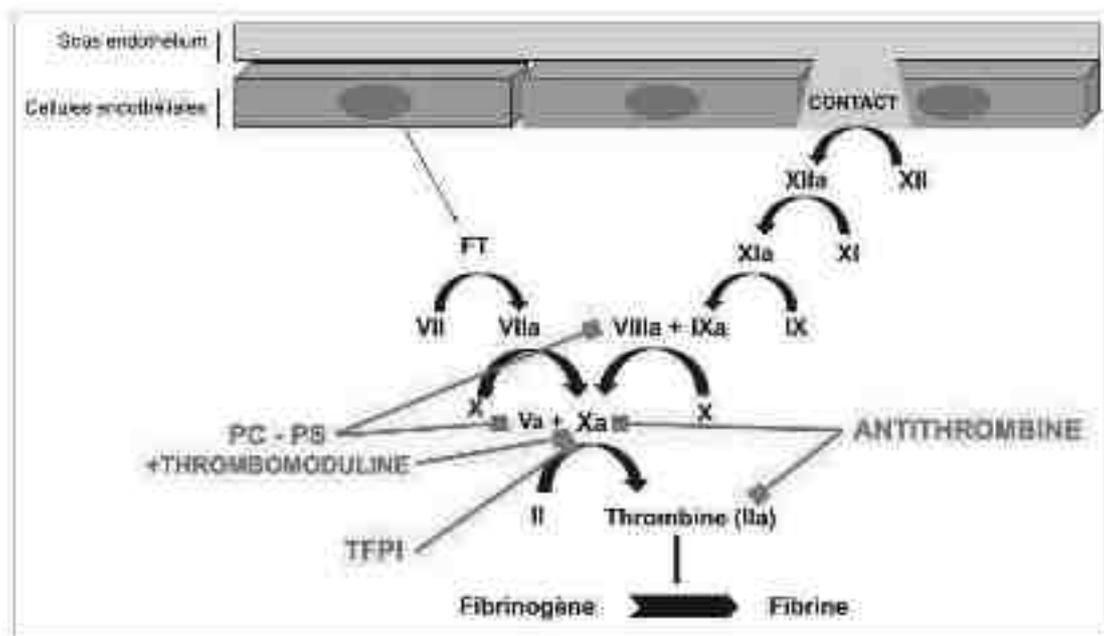


Figure 5: Inhibition de la cascade de coagulation (25)

f. La fibrinolyse:

La fibrinolyse, décrite comme le 3^{ème} temps de l'hémostase, limite la propagation du thrombus et permet sa dissolution après réparation de la brèche endothéliale. Elle est initiée par la transformation du plasminogène, protéine synthétisée principalement par le foie, en plasmine, enzyme qui protéolyse la fibrine. Cette transformation du plasminogène en plasmine se fait grâce à l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), issu des cellules endothéliales. La dégradation de la fibrine génère des produits de dégradation (PDF) dont les plus connus sont les D-dimères.

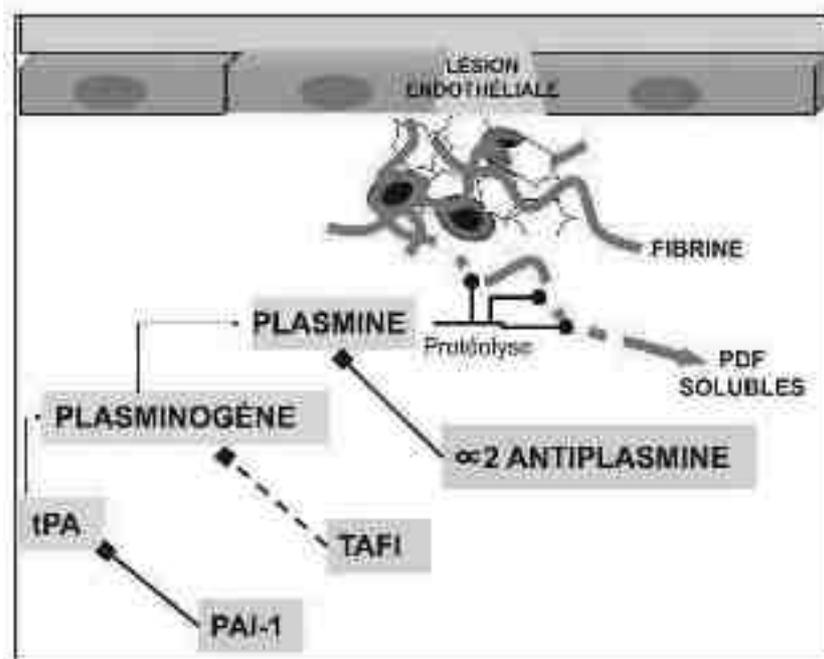


Figure 6: Schéma simplifié de la fibrinolyse et de sa régulation (25)

La fibrinolyse est régulée par trois principaux inhibiteurs :

- le Platelet activator inhibitor 1 (PAI-1) qui inhibe le tPA.
- le TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) qui dégrade les sites de liaison du plasminogène sur la fibrine.
- l'alpha 2 antiplasmine, inhibiteur de la plasmine.

g. Particularités chez les sujets âgés:

Il existe une élévation du TAFI, du PAI 1 et de certains facteurs de coagulation chez les sujets âgés. On retrouve ainsi un taux de fibrinogène, facteur II, V, VIII, ou encore une activité du facteur X augmentés, favorisant l'état prothrombotique qui s'installe avec l'âge (27–29). L'augmentation de ces facteurs reste inexpliquée à ce jour, il semblerait néanmoins que l'inflammation ou le stress chronique jouent un rôle. Les cytokines (comme l'interleukine 6 qui augmente avec l'âge) ou encore les lymphocytes T activés circulants (forme lymphocytaire majoritaire avec l'âge) interagissent avec les cellules endothéliales, provoquant l'expression du facteur tissulaire nécessaire au démarrage de la cascade de coagulation (20,28).

Ainsi la balance physiologique pro- et anti coagulante complexe de l'hémostase semble en déséquilibre chez les sujets âgés, en faveur d'un état prothrombotique. Lors d'une lésion endothéliale (pose de cathéter, chirurgie...) ou d'un état inflammatoire (dans un contexte d'infection, de maladie auto-immune, ou de cancer...) le risque de développer une maladie thrombo-embolique veineuse est donc plus important.

6. L'écoulement sanguin veineux:

a. Le flux laminaire:

L'écoulement du sang dans les vaisseaux est décrit comme un flux laminaire, composé de lames concentriques glissant les unes sur les autres. L'écoulement de ses lames entraîne, entre elles et contre la paroi des vaisseaux, des forces de cisaillement ou « shear stress ». Les cellules endothéliales qui constituent la paroi des vaisseaux sanguins sont dépendantes de ce shear stress pour fonctionner (30).

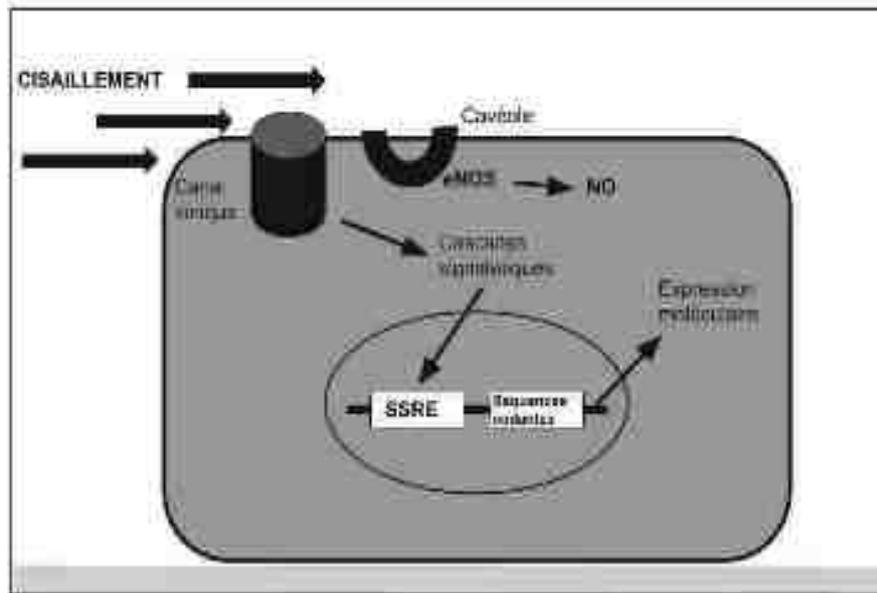


Figure 7: Schéma simplifié d'une cellule endothéliale soumise au flux laminaire (30).

Le shear stress agit sur les cellules endothéliales par des canaux ioniques et des micro replis appelés cavéoles. Les cavéoles contiennent des enzymes appelées eNOS (oxyde nitrique synthases endothéliales) qui produisent du NO. Différentes cascades signalétiques sont déclenchées au sein des cellules endothéliales sous l'action du shear stress sur les canaux ioniques. Ces cascades entraînent l'activation de facteurs de transcription sur les gènes SSRE (shear stress responsive element), et la synthèse de protéines.

Ainsi les cellules endothéliales ne produisent pas les mêmes protéines en fonction de l'intensité des forces de cisaillement qu'elles subissent. Dans un vaisseau sanguin où le shear stress est élevé (bon écoulement laminaire), il y aura davantage de production de protéines participant à la fibrinolyse. Au contraire, dans un vaisseau sanguin où le shear stress est plus bas (c'est-à-dire en cas d'écoulement plus faible), les cellules endothéliales vont produire davantage de protéines inhibitrices de fibrinolyse. Le shear stress est de ce fait considéré comme le principal régulateur vasculaire (30,31).

b. La stase sanguine:

Le retour du sang des membres inférieurs jusqu'au cœur est assuré par un réseau veineux pour lequel les faisceaux musculaires formant le triceps sural peuvent être comparés à une "pompe" fonctionnant en deux temps comme le cœur (32,33). Lors de la marche, la contraction musculaire entraîne une pression transmise aux veines, conduisant à une fuite du sang chassé vers le cœur. Cette "pompe" ainsi que des valvules présentes au sein des veines, dont le rôle est d'empêcher la circulation sanguine de se faire dans le sens inverse, permettent la régulation de la pression veineuse malgré l'effet de la pesanteur (30,34).

Toute atteinte articulaire (arthrose, arthrite...), musculaire (vieillessement, amyotrophie par immobilisation...), aponévrotique (diminution de rigidité de l'aponévrose avec l'âge altérant la transmission de la pression engendrée par les muscles) entraîne une augmentation de la stase sanguine par dysfonctionnement de cette "pompe" veineuse chez les sujets âgés (16). Il en va de même en cas de lésion des valvules. Leur altération acquise avec l'âge engendre, par un effet de reflux, une hypertension veineuse et une stase sanguine (30,34).

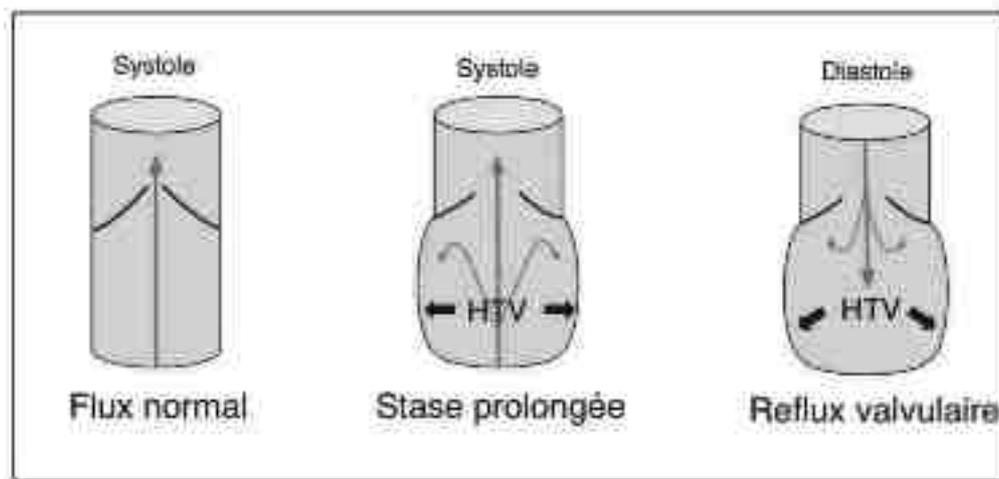


Figure 8: Anomalies de la circulation veineuse (17)

Cette stase a plusieurs conséquences :

- Elle entraîne un abaissement des forces de cisaillement par apparition d'un reflux et d'une pression centrifuge. Cette baisse des forces de cisaillement ou shear stress engendre une baisse de production de NO par les cellules endothéliales, favorisant l'activation plaquettaire et la vasoconstriction.
- Elle engendre une baisse de la fibrinolyse, par réduction de protéines pro fibrinolytiques comme le tPa, et majoration de synthèse de PAI-1 (inhibiteur de la fibrinolyse) (18).
- Elle entraîne un phénomène d'adhésion et de migration leucocytaire. Les forces de cisaillements très faibles permettent aux globules blancs de "rouler" sur l'endothélium en se liant à des molécules d'adhésion qui vont faciliter la migration leucocytaire à travers l'endothélium, aussi appelé phénomène de "recrutement". L'endothélium en réaction à ce recrutement va sécréter plusieurs éléments comme le PAI-1 inhibiteur de la fibrinolyse, et des facteurs de croissance (tels que le PDGF) qui ont un rôle majeur dans la formation des varices.
- Elle entraîne, par hypertension veineuse, une hypoxie endoluminale (également observée à moindre degré lors de l'immobilité ou de la station debout prolongée) mais aussi intrapariétale par écrasement des vasa vasorum de la média et de l'adventice. L'hypoxie active le tissu endothélial qui produit alors des facteurs de croissance mais aussi du facteur tissulaire, élément essentiel pour débiter la cascade de la coagulation (15,17).

II. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse:

1. Traitement anticoagulant initial dans la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

a. Recommandations

Les recommandations thérapeutiques s'appuient sur la stratification du risque de mortalité précoce dans le cadre d'une embolie pulmonaire, qui peut être calculée par le score de PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), couramment utilisé sous sa forme simplifiée. Il est composé de 6 critères, chaque critère vaut 1 point (âge \geq 80 ans, présence d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, cancer évolutif, saturation en oxygène $<$ 90% en air ambiant, pression artérielle systolique $<$ 100 mmHg, pouls \geq 110/min). Ainsi, un score à zéro est associé à un risque de mortalité à 30 jours d'environ 1 % alors qu'un score à 1 à une mortalité d'environ 10 % à 30 jours.

Une embolie pulmonaire à risque faible (score PESI = 0) ou intermédiaire (score PESI $>$ 0) peut être prise en charge par administration d'un anticoagulant oral direct (AOD) ou d'un anticoagulant par voie parentérale (héparines de bas poids moléculaire ou fondaparinux en première intention). Un anticoagulant administré par voie parentérale est préférable à un AOD en cas de signes (biologiques et scanographique ou échographique) de dysfonction cardiaque droite.

En cas d'EP à risque élevé, accompagné d'une hypotension et de signes de choc, un traitement par héparine non fractionnée (HNF) est recommandé, ainsi qu'un traitement thrombolytique (streptokinase, urokinase ou altéplase) voire une embolectomie chirurgicale en cas d'échec (15,18).

b. Les héparines de bas poids moléculaire

L'héparine est une protéoglycane extraite des intestins de porcs, qui a été isolée pour la première fois en 1916 (35,36). C'est à la fin des années 80 que l'utilisation de fractions d'héparine appelées héparines de bas poids moléculaire (HBPM) voit le jour avec les premières études d'efficacité thérapeutique dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (37).

L'énoxaparine, la tinzaparine, la nadroparine ou encore la daltéparine sont conseillées dès suspicion de TVP ou d'EP à risque faible ou intermédiaire (14,38). Toutes ces fractions d'héparines sont des polysaccharides hydrophiles qui fonctionnent grâce à une base commune constituée de cinq sucres (39). Ce pentasaccharide en fixant l'antithrombine modifie la structure de celle-ci, qui en conséquence accélère son activité d'inhibition des enzymes de la coagulation. Les héparines n'ont pas d'activité anticoagulante propre sans cette fixation à l'antithrombine.

Cette activité anticoagulante varie en fonction de la longueur de leur chaîne polysaccharidique. Un pentasaccharide seul ne potentialise que l'activité anti Xa de l'antithrombine, comme toutes les chaînes de moins de 18 saccharides soit 5 400 Dalton (Da) qui sont incapables de fixer la thrombine et l'antithrombine en même temps.

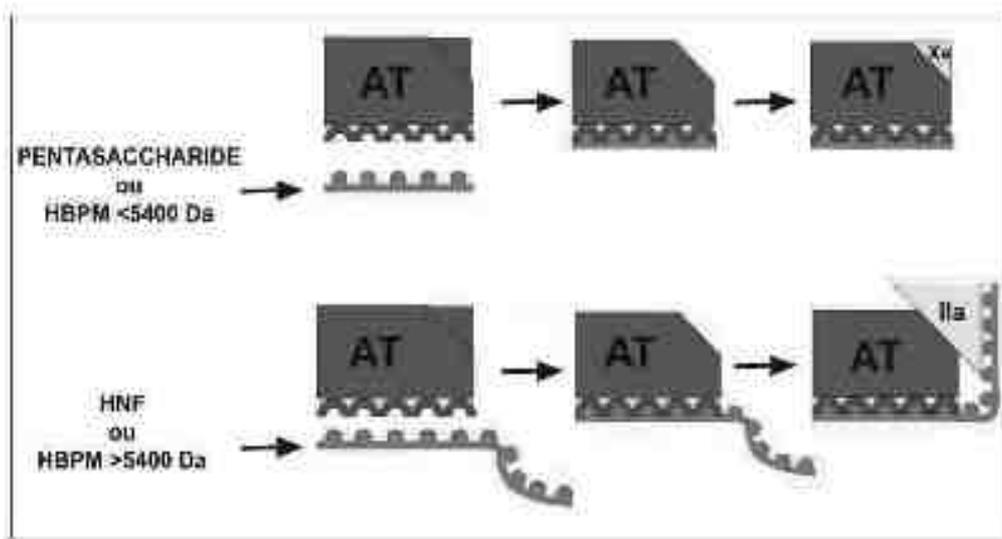


Figure 9: Interactions des polysaccharides avec l'antithrombine (39)

La proportion de chaînes supérieures à 5 400 Da, longueur nécessaire pour leur procurer une activité anti IIa, varie selon les HBPM. L'énoxaparine a un rapport anti Xa/anti IIa à 3,8, rapport qui est de 1,9 pour la tinzaparine ou encore de 2,7 pour la daltéparine (39–41).

Toutes les HBPM ont une biodisponibilité proche de 100% après injection sous cutanée. Elles ont un métabolisme hépatique minoritaire, entraînant une dépolymérisation partielle en composés de poids moléculaires plus bas moins actifs, et une élimination rénale. Les HBPM ont principalement une activité anti-Xa, sa mesure est parfois réalisée en cas de risque de surdosage par accumulation, notamment chez le sujet ayant une insuffisance rénale (42) .

Le risque hémorragique semble plus faible sous HBPM que sous HNF, tout comme le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH, par la formation d'anticorps anti héparine-facteur 4 plaquettaire) car les HBPM se lient peu (voire pas du tout) aux protéines plasmatiques contrairement à l'HNF. Les HBPM sont donc recommandées en première intention dans la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse à risque faible ou intermédiaire (14).

c. Le fondaparinux

Produit chimique de synthèse, il est proche des héparines par sa structure et comporte un pentasaccharide qui se lie à l'antithrombine. Par cette liaison, il augmente de 300 fois l'activité anti Xa de l'antithrombine. Une fois le facteur Xa inhibé, la molécule de fondaparinux se détache de l'antithrombine pour se lier à une nouvelle molécule d'antithrombine, et répète son action ainsi 3 à 4 fois. Le fondaparinux est administré par voie sous cutanée, son élimination est rénale uniquement. En cas de risque d'accumulation une surveillance de l'activité anti Xa peut être effectuée. Le risque hémorragique par utilisation du fondaparinux est similaire aux héparines. Devant l'absence de fixation aux protéines plasmatiques, notamment l'absence d'interaction avec la fonction plaquettaire, le risque de TIH est nul. Le fondaparinux est donc recommandé en cas d'antécédent de TIH (39,41). Son utilisation est conseillée tout comme les HBPM, en première intention dans le traitement initial de la MTEV à risque faible ou intermédiaire (14).

d. Les anticoagulants oraux directs

Ils apparaissent dans les années 2000 avec le Rivaroxaban et l'Apixaban, inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa. Ils sont les seuls anticoagulants oraux directs (AOD) ayant l'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de la MTEV. Ils peuvent être administrés dès le diagnostic posé en cas de TVP ou d'EP à risque faible ou intermédiaire, et maintenus durant toute la durée du traitement.

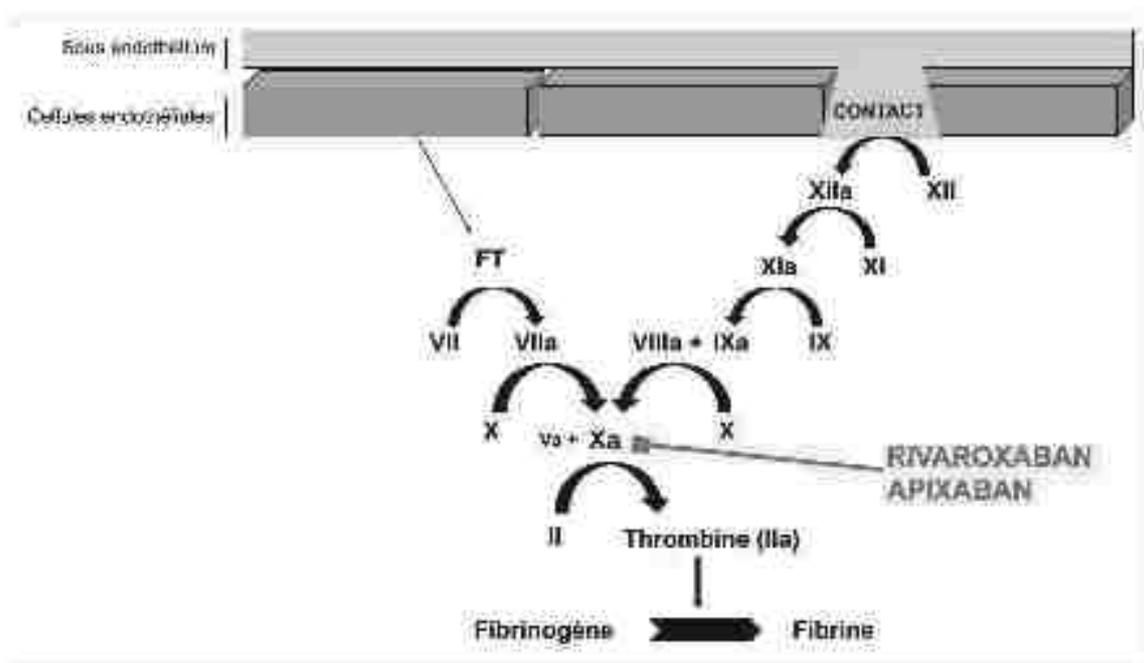


Figure 10: Schématisation des cibles du Rivaroxaban et de l'Apixaban dans l'inhibition de la coagulation.

Ils ont une absorption orale rapide avec un effet anticoagulant efficace dès la première prise (pic plasmatique en 1 à 3 heures), une demi vie courte variable (5 à 13h pour le Rivaroxaban et 8 à 15h pour l'Apixaban), qui augmente avec l'âge (39,43). L'obtention et la disparition de l'effet anticoagulant est donc rapide, rendant la régularité de prise du traitement importante.

Après leur absorption, les AOD se lient à plus de 85% aux protéines plasmatiques (dont l'albumine): en cas d'hémorragie, une éventuelle dialyse est impossible. Ils sont éliminés par voie digestive mais aussi par voie rénale, après avoir subi un métabolisme hépatique via le cytochrome P450 3A4 et un phénomène d'efflux via la glycoprotéine P.

Par leur métabolisme, le Rivaroxaban et l'Apixaban sont sujets à de multiples interactions possibles. De nombreux traitements (certains antihypertenseurs, anti inflammatoires, immunosuppresseurs...) sont inhibiteurs de la P-glycoprotéine, et peuvent être ainsi responsables d'une augmentation plasmatique des AOD et donc du risque hémorragique. A l'inverse de nombreux traitements (antiépileptiques, antibiotiques...) sont de puissants inducteurs du CYP 3A4 et pourraient être à l'origine d'une réduction de l'activité anticoagulante des AOD (39,41). Il existe également un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale même modérée (clairance < 50 mL/min). Aucune surveillance biologique n'est possible actuellement. Le niveau d'anti-Xa peut refléter une accumulation potentielle de ces médicaments en situation d'urgence mais aucune mesure n'est fiable pour un éventuel suivi par manque de sensibilité et une grande variabilité des résultats. Ces traitements sont donc à administrer avec prudence chez les sujets âgés (44).

e. L'héparine non fractionnée

L'HNF existe sous deux formes : calcique administrable par voie sous cutanée en deux ou trois injections par jour, et sodique administrable par voie intraveineuse en continue. Il s'agit d'un polysaccharide hydrophile dont le poids moléculaire moyen est d'environ 15 000 Dalton (soit environ 45 unités saccharidiques). C'est un anticoagulant indirect, d'activités anti Xa et anti IIa équivalentes. Comme pour les HBPM, l'activité anticoagulante de l'HNF passe par la modification de conformation de l'antithrombine (14,37,38).

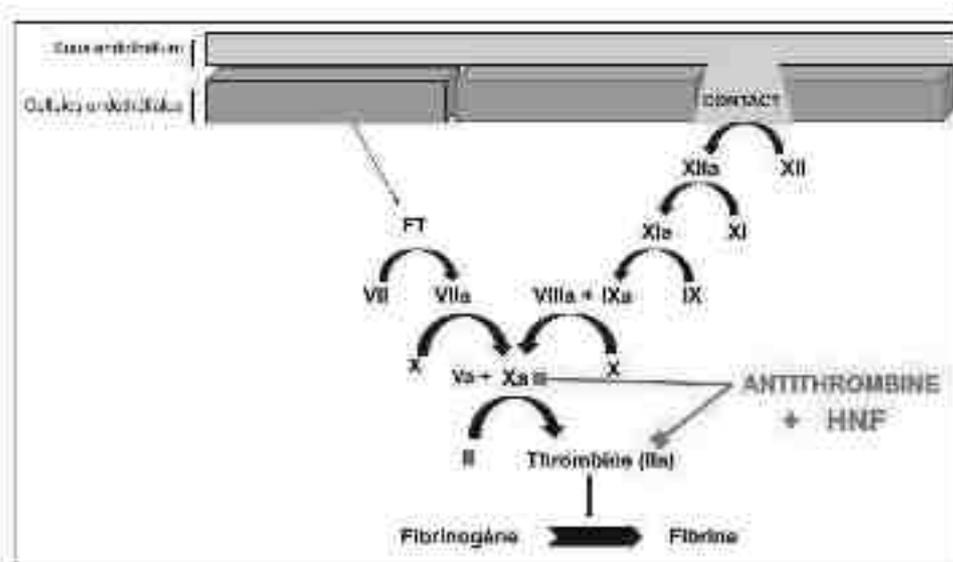


Figure 11: Schématisation des cibles de l'héparine non fractionnée dans l'inhibition de la coagulation (25)

Après injection, l'HNF a une biodisponibilité très variable, dose dépendante, car elle se lie rapidement aux protéines plasmatiques (surtout les glycoprotéines, comme le facteur 4 plaquettaire, mais aussi le facteur XIII) et à certains types de cellules (macrophages, cellules endothéliales). Son métabolisme se fait par voie cellulaire (par liaison au système phagocytaire mononucléé, aussi appelé système réticulo-endothélial).

L'adhésion de l'héparine aux cellules est possible par liaison à des sites protéiques, qui sont saturés pour de fortes doses d'héparine. Ainsi la demi-vie de l'héparine augmente avec sa posologie : une heure pour 100 UI/kg, 5 heures pour 800 UI/kg etc (37).

L'utilisation de l'héparine requiert une surveillance biologique. Cette surveillance s'effectue par la mesure du temps de céphaline activée (TCA). En cas d'hémorragie sous HNF, on peut administrer du sulfate de protamine, protéine qui vient fixer et inhiber l'héparine.

Par ce risque hémorragique non négligeable (environ 3% des utilisations en population générale), mais aussi par risque de TIH (dans 5% des utilisations) l'héparine non fractionnée est à ce jour recommandée en seconde intention dans le traitement de la maladie thrombo embolique veineuse en cas de contre indication aux HBPM, au fondaparinux, et aux AOD (14,37,38).

2. Traitement anticoagulant d'entretien dans la TVP ou de l'EP

a. Recommandations

Le traitement anticoagulant d'entretien dans la MTEV comporte, en l'absence de contre indication :

- ou un anticoagulant de la famille des anti vitamine K (AVK), en relais d'une HNF ou d'une HBPM,
- ou un AOD qui, potentiellement administré dès la phase initiale de la prise en charge, pourra être poursuivi durant toute la durée du traitement.

En cas d'embolie pulmonaire associée à des signes de dysfonction cardiaque droite, il est conseillé d'attendre un retour à un état clinique stable pour faire le relais de l'HBPM ou du fondaparinux par un AVK ou un AOD (16).

b. Les antivitamines K

Ils ont été découverts dans les années vingt, suite à une maladie hémorragique qui frappe le bétail ayant consommé du fourrage avarié à base de mélilot, au Canada. Dans ces moisissures de mélilot est synthétisée de la dicoumarine ou 4-hydroxy-coumarine, isolée en 1939. Un dérivé raticide nommé warfarine voit le jour, testé en 1953 chez des volontaires sains, commercialisé l'année suivante. Son dérivé, l'acénocoumarol, sera commercialisé 40 ans plus tard (37).

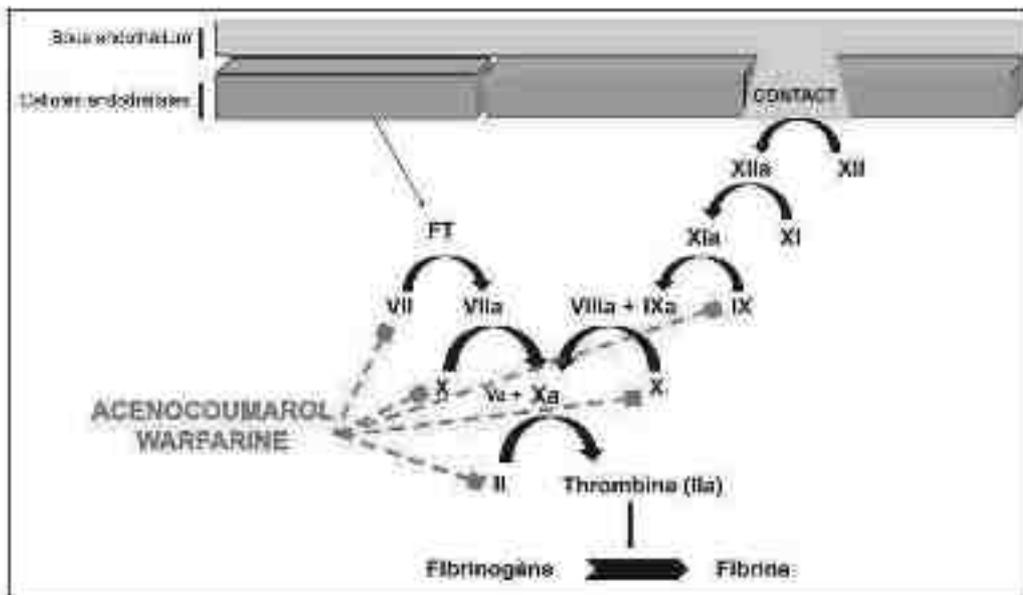


Figure 12: Schématisation des cibles indirectes de l'Acénocoumarol et de la Warfarine dans l'inhibition de la coagulation.

Les AVK inhibent le cycle de régénération de la vitamine K qui, sous forme réduite, est un co-substrat de la transformation hépatique des facteurs II, VII, IX et X et protéines C et S. Cette transformation (carboxylation) est essentielle pour permettre aux facteurs de la coagulation de se lier via des ions calcium aux phospholipides des membranes plaquettaires. Pour chaque carboxylation, une molécule de vitamine K réduite est consommée, formant une molécule de vitamine K oxydée. Elle est ensuite transformée par l'enzyme Vitamine K Réductase en vitamine K réduite (41).

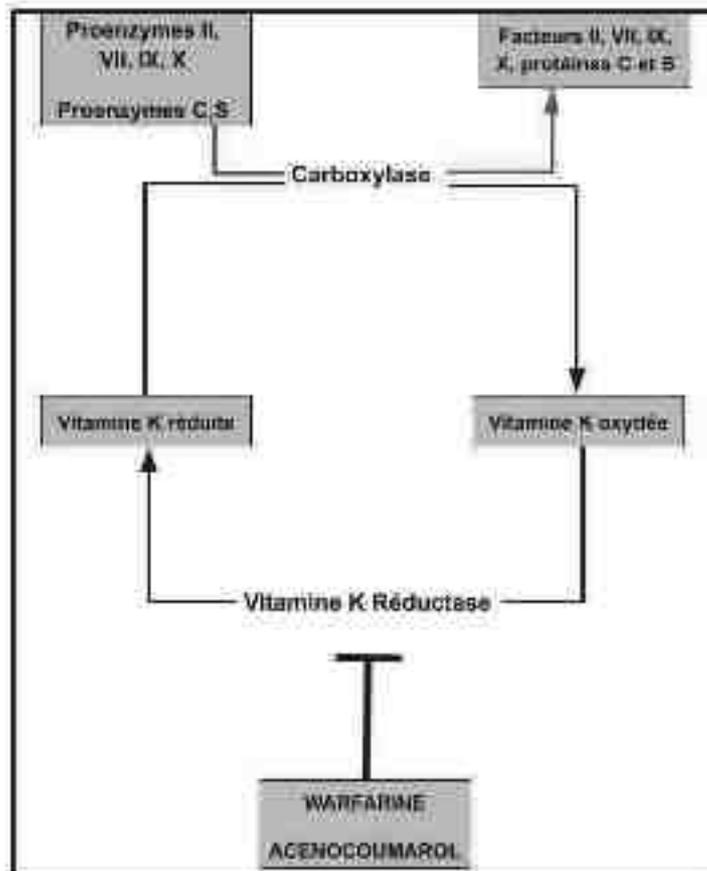


Figure 13: Place de la Warfarine et de l'Acénocoumarol dans le cycle de la vitamine K (42).

La Vitamine K Réductase est la principale cible des AVK. Ceux-ci n'ont donc aucune action sur les facteurs de coagulation déjà synthétisés. Leur effet anticoagulant n'est pas notable avant la consommation des facteurs vitamine K dépendants déjà formés, dont la demi vie est très variable (environ 5 heures pour le facteur VII à plus de 60 heures pour la protéine S...).

La demi-vie des AVK est variable : d'environ 8h pour l'Acénocoumarol à 35 voire 45 heures pour la Warfarine. Les AVK ne sont donc pas le traitement de la phase aiguë mais le relais d'un traitement initié par HBPM, fondaparinux ou HNF dans la prise en charge de la MTEV. Lors de leur instauration, il est conseillé d'administrer en moyenne 5 jours une anticoagulation par voie parentérale ou sous cutanée avant de pouvoir maintenir un traitement par AVK seul.

La Warfarine et l'Acénocoumarol ont un métabolisme hépatique via plusieurs cytochromes (CYP450 3A4, 2C19..). Les interactions alimentaires et médicamenteuses possibles sont nombreuses, pour un traitement dont l'index thérapeutique est étroit. Leur utilisation requiert une surveillance biologique, par la mesure du temps de prothrombine, exprimé sous la forme de l'INR (international normalized ratio). Chaque année environ 5 000 accidents hémorragiques mortels surviennent sous AVK, ils sont au premier rang des médicaments responsables d'hospitalisation pour événement indésirable grave. Chez les patients non observants, pour lesquels un contrôle de l'INR sera difficile, un traitement par AOD ou encore HBPM réalisé sans relais sera préférable (41).

c. Durée de traitement

La durée du traitement par AVK ou AOD (ou HBPM si le relais vers une forme orale est contre-indiqué) est variable. Elle tient compte de l'étiologie de la MTEV et ainsi de son risque de récurrence. En cas de MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur (c'est-à-dire à haut risque de MTEV), la durée de traitement recommandée est d'au moins 3 mois.

Cette durée peut être étendue en présence d'un facteur transitoire mineur (facteur à moindre risque de MTEV), en évaluant pour chaque situation la balance entre le risque de récurrence de la MTEV et le risque hémorragique sous traitement anticoagulant. En revanche si le facteur est persistant (cancer, déficit en antithrombine ...) ou la MTEV est récurrente et non provoquée par un facteur transitoire, la durée de l'anticoagulation sera non limitée (16,42).

Tableau 3: Exemples de durées d'anticoagulation recommandées dans la MTEV, issus des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (16).

Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée d'anticoagulation recommandée
Faible (< 3 % par an)	<u>MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur:</u> -chirurgie avec AG > 30 minutes -trauma avec fractures -immobilisation > 3 jours en contexte médical aigu	≥ 3 mois
Modéré (3-8 % par an)	<u>MTEV provoquée par un facteur transitoire mineur:</u> -chirurgie avec AG < 30 minutes -hospitalisation < 3 jours ou immobilisation hors hôpital > 3 jours en contexte médical aigu -traitement oestroprogestatif -grossesse ou per partum -vol long courrier -MTEV dans un contexte de maladie auto immune	≥ 3-6 mois selon le risque hémorragique
Élevé (> 8% par an)	-Cancer actif -SAPL -MTEV récidivante non provoquée par un facteur transitoire	Non limité

d. Particularités chez les sujets âgés

Les recommandations thérapeutiques déjà citées précédemment s'appliquent chez les sujets âgés. HBPM et fondaparinux sont, comme en population générale, recommandés en première intention dans la prise en charge de la MTEV.

Cependant ces traitements s'éliminent par voie rénale. Le flux sanguin rénal diminue d'environ 1 % par an à partir de 50 ans. Le débit de filtration glomérulaire est de ce fait réduit chez les sujets âgés, ce qui peut entraîner une accumulation de ces traitements anticoagulants et une majoration du risque hémorragique (41,45). En cas d'insuffisance rénale sévère (avec un Débit de Filtration Glomérulaire [DFG] compris entre 15 et 30 mL/min) une surveillance et réduction de posologie d'HBPM est conseillée.

Cette surveillance est également recommandée en cas d'obésité. Les HBPM étant hydrophiles, leur volume de distribution équivaut au plasma et tissus de la masse maigre. Une adaptation de posologie au poids total chez l'individu obèse peut ainsi majorer le risque de surdosage.

L'HNF, qui nécessite une surveillance biologique systématique pour adaptation de posologie, peut s'avérer un traitement de choix dans ces situations, mais aussi chez les patients hémodynamiquement instables (16).

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont également des traitements recommandés en première intention chez les patients âgés ayant une TVP ou une embolie pulmonaire à risque faible ou intermédiaire. Leur demi vie courte impose une régularité de prise matin et soir. Leur liaison aux protéines plasmatiques est élevée après administration. Une réduction du taux d'albumine dans le sang, qui s'observe avec l'âge (réduction moyenne de 19 %) ou dans le cadre d'une dénutrition, peut participer à la majoration de l'exposition au médicament chez les sujets âgés. Ils ont une élimination rénale partielle (environ 30 %) et ne sont pas recommandés en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min. Avant élimination, ils subissent une transformation hépatique.

Le métabolisme hépatique diminue en moyenne de 30 % après 70 ans (notamment l'activité du cytochrome P450 3A4). Les sujets âgés sont donc exposés à une plus grande biodisponibilité des AOD, pouvant majorer le risque hémorragique. Les AOD ne sont donc pas forcément plus faciles à utiliser que les HBPM ou le fondaparinux en première intention dans la prise en charge de la MTEV (16,41,45) .

Dans le service de Gériatrie du CHRU de Strasbourg, pour prendre en compte ce risque plus élevé d'hémorragie, une administration d'Enoxaparine à dose de 4000 unités matin et soir est réalisée. Cette prescription est effectuée sur un ressenti de réduction du risque hémorragique pour une équivalence d'efficacité. Nous avons voulu revenir sur cette pratique.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type exposés-non exposés portant sur des sujets de 75 ans et plus, sous Enoxaparine pour une maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP) au CHRU de Strasbourg (comprenant un EHPAD de 72 résidents).

2. Objectifs de l'étude

a.Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que l'administration d'Enoxaparine à dose de 4 000 UI deux fois par jour dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, quel que soit le poids, permet une réduction du nombre d'évènements indésirables hémorragiques majeurs chez le sujet de plus de 75 ans par rapport à une posologie standard d'Enoxaparine de 100 UI/kg deux fois par jour.

Le critère de jugement principal est un critère composite, constitué du nombre d'évènements hémorragiques majeurs (par leur localisation intracrânienne ou rétropéritonéale, intra spinale, intra oculaire, péricardique, musculaire entraînant un syndrome des loges, ou accompagné d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 culots globulaires ou entraînant le décès ou une instabilité hémodynamique ou requérant une prise en charge chirurgicale ou l'interruption du traitement antithrombotique).

b.Objectif secondaire

L'objectif secondaire de cette étude est l'évaluation du nombre de décès à 30 jours chez les patients de 75 ans ou plus ayant reçu de l'Enoxaparine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse à la posologie de 4 000 UI deux fois par jour (quel que soit leur poids) par rapport à une posologie standard d'Enoxaparine de 100 UI/kg deux fois par jour.

Le critère de jugement secondaire est la comparaison du nombre de décès à 30 jours.

3. Population

a.Critères d'inclusion

Pour être inclus les patients devaient avoir 75 ans ou plus, avoir un poids d'au moins 45 kg pour les femmes et 57 kg pour les hommes, un IMC inférieur à 31 kg/m², un DFG supérieur ou égal à 30 mL/min en Cockcroft-Gault, et avoir bénéficié d'un traitement par Enoxaparine pour une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire.

b.Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients ayant reçu moins de 24 heures de traitement par Enoxaparine et les patients transférés dans un autre centre hospitalier pour la suite de leur prise en charge.

4. Mode de recrutement

Le recrutement des patients a été réalisé de manière rétrospective via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) en sélectionnant, entre le 20 décembre 2010 et le 31 décembre 2019, tous les patients ayant un code CIM 10 pour une embolie pulmonaire (I26) et/ou une thrombose veineuse profonde (I80), et ayant reçu de l'Enoxaparine.

5. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par le département de Santé Publique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg grâce au logiciel Dxcare.

Les données recueillies sont :

- Âge.
- Poids à l'entrée (kg).
- Taille (m).
- Sexe.
- Créatininémie (calcul de la clairance selon Cockcroft) et sa date de prélèvement.
- Date de décès.
- Dose d'Enoxaparine.
- Date de début, de fin/d'annulation de prescription d'Enoxaparine.
- Présence d'une EP ou TVP (oui/non).
- Présence d'un Antiagrégant plaquettaire, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS), Glucocorticoïdes, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (oui/non).
- Présence d'une hémorragie intracrânienne ou rétro péritonéale ou intra spinale ou intra oculaire, péricardique, musculaire entraînant un syndrome des loges, d'un hémopéritoine, d'un trouble hémorragique dû à des anticoagulants (oui/non).
- Présence d'un état de choc hypovolémique (oui/non).

6. Analyse des données:

Les variables quantitatives sont décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne \pm écart-type (σ). Les variables qualitatives sont quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité.

Les résultats sont présentés avec leurs odds ratio associés à leurs intervalles de confiance à 95% et leurs p-values.

Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Si les conditions d'application étaient respectées, le lien entre deux variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de corrélation linéaire de Pearson. Dans le cas contraire, un test de corrélation de Spearman a été réalisé.

Pour le croisement entre plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé.

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.2.1 ainsi qu'avec tous les logiciels requis pour mener à bien les analyses.

En faisant l'hypothèse d'une proportion de 4% d'événements hémorragiques majeurs dans la population traitée par Enoxaparine à la dose de 100 UI/kg deux fois par jour et d'une proportion de 2% d'événements hémorragiques majeurs dans la population traitée par Enoxaparine à la dose de 4000 UI deux fois par jour, un effectif de 1141 sujets par groupe était nécessaire afin de mettre en évidence une différence d'événements hémorragiques majeurs entre les deux groupes avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%.

RÉSULTATS

1. Sélection de la population d'analyse

Du 20 décembre 2010 au 31 décembre 2019, 2026 séjours de patients, âgés de 75 ans ou plus, étaient dotés d'un code CIM 10 pour une embolie pulmonaire (I26) et/ou thrombose veineuse profonde (I80), avec prescription concomitante d'Enoxaparine au CHRU de Strasbourg (Représentation des étapes de recrutement en Annexe 1).

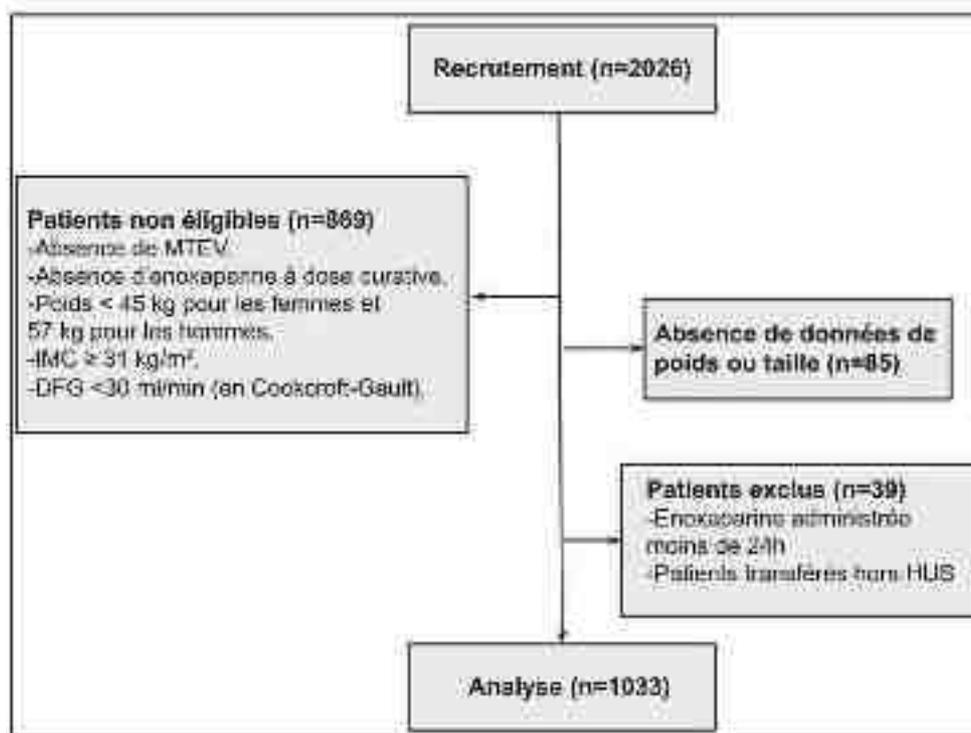


Figure 14: Flow Chart

Neuf-cent-quatre-vingt-treize patients ont été exclus de l'analyse. Parmi eux 87,5 % n'étaient pas éligibles, avec pour plus de 60% des patients un code CIM 10 pour une suspicion de MTEV finalement écartée et/ou un traitement par Enoxaparine à dose préventive et/ou administration d'un autre traitement pour la prise en charge de la MTEV.

Plus d'un tiers des patients non éligibles avaient un IMC > 31 kg/m² ou un poids trop bas. Un virgule neuf pourcent des patients recrutés ont été exclus car l'administration d'Enoxaparine a duré moins de 24h ou parce qu'ils ont été transférés en dehors des HUS pour la suite de leur prise en charge.

Quatre pourcents des patients recrutés ont été exclus par absence de données sur leur taille ou leur poids dans les dossiers.

Au total, 1 033 patients ayant présenté une embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde avec prescription concomitante d'Enoxaparine ont été inclus ; ils sont issus de 39 services (Liste des services en Annexe 2).

2. Caractéristiques de la population d'étude

Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude

Caractéristiques	Effectifs (nb)	Proportions (%)
Sexe féminin	635	61,47
Sexe masculin	398	38,53
Diagnostic d'embolie pulmonaire	771	74,64
Diagnostic de thrombose veineuse profonde	625	60,5
Traitement par enoxaparine 4000 ui matin et soir	190	18,39
Traitement par enoxaparine à dose-poids	843	81,6
Nombre d'événements hémorragiques	23	2,23
Mortalité à 30 jours	68	6,58

La moyenne d'âge des 1 033 patients inclus était de 83 ans, pour un âge minimum de 76 ans, un maximum de 99 ans et une médiane de 83 ans.

Le poids moyen était de 68,3 kg ($\sigma = 11.04$), pour un IMC moyen de 24,96 kg/m² ($\sigma = 3,23$).

La fonction rénale, définie par le débit de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft and Gault, était en moyenne de 57,27 mL/min ($\sigma = 23.28$).

La durée moyenne de prescription de l'Enoxaparine était de 8 jours ($\sigma = 8$ jours), pour un dosage moyen de 6 234 UI ($\sigma = 1554$ UI) deux fois par jour.

3. Caractéristiques des traitements concomitants prescrits dans la population d'étude

Cette étude s'intéressait également à la prescription de traitements concomitants à celui de l'Énoxaparine. Au total 473 prescriptions ont été retrouvées :

- 299 prescriptions d'antiagrégant plaquettaire (ticagrelor, acide acétylsalicylique, clopidogrel), soit 62,68 %.
- 102 prescriptions de Glucocorticoïdes (méthylprednisolone, prednisolone, prednisone, dexaméthasone), soit 21,38 %.
- 7 prescriptions d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (diclofénac sodique, kétoprofène), soit 1,47 %.
- 65 prescriptions d'Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine, citalopram, sertraline, escitalopram), soit 13,63 %.

4. Caractéristiques des groupes de patients exposés/non exposés

Tableau 5: Caractéristiques des groupes de patients exposés/non exposés

Caractéristiques	Posologie 4000 UI deux fois par jour (%)	Posologie standard 100 UI/kg deux fois par jour (%)	Comparaison
Diagnostic d'embolie pulmonaire	123 (64,74)	648 (76,87)	$p < 0,001$
Diagnostic de thrombose veineuse profonde	108 (56,84)	517 (61,33%)	$p = 0,253$
Âge moyen	86	83	$p < 0,001$
IMC, exprimé en kg/m ²	24,38	25,09	$p = 0,001$
Sexe féminin (Effectif (%))	130 (68,42)	505 (59,91)	$p = 0,029$
Fonction rénale (DFG selon Cockcroft)	52,10	58,43	$p < 0,001$
Durée du traitement par Enoxaparine	9	8	$p < 0,001$
Mortalité à 30 jours (Effectif (%))	18 (9,73)	50 (5,90)	$p = 0,05677$

Les patients qui ont reçu une dose fixe d'Enoxaparine à 4 000 unités étaient significativement plus âgés, avaient un IMC plus faible et un DFG moyen inférieur aux patients qui ont reçu une dose d'Enoxaparine adaptée au poids.

Les femmes étaient plus fréquemment traitées par enoxaparine à dose fixe avec 1,45 [1,03 ; 2,07] fois plus de prescriptions d'énoxaparine à 4000 Ui que les hommes.

Les patients qui présentaient une EP étaient en moyenne 1,81 [1,27 ; 2,57] fois moins fréquemment traités par Enoxaparine à dose fixe de 4 000 unités que par Enoxaparine à dose poids, tandis qu'aucune différence n'a été retrouvée chez les patients traités pour une TVP avec un odds ratio (OR) non significatif de 0,83 [0,60; 1,16].

5. Analyse des prescriptions concomitantes par groupe de patients exposés- non exposés

Parmi les 473 prescriptions concomitantes analysées, 94 (19,87 %) à des patients recevant de l'Énoxaparine à dose fixe et 379 (80,13 %) ont été délivrées à des patients recevant de l'Énoxaparine à dose-poids.

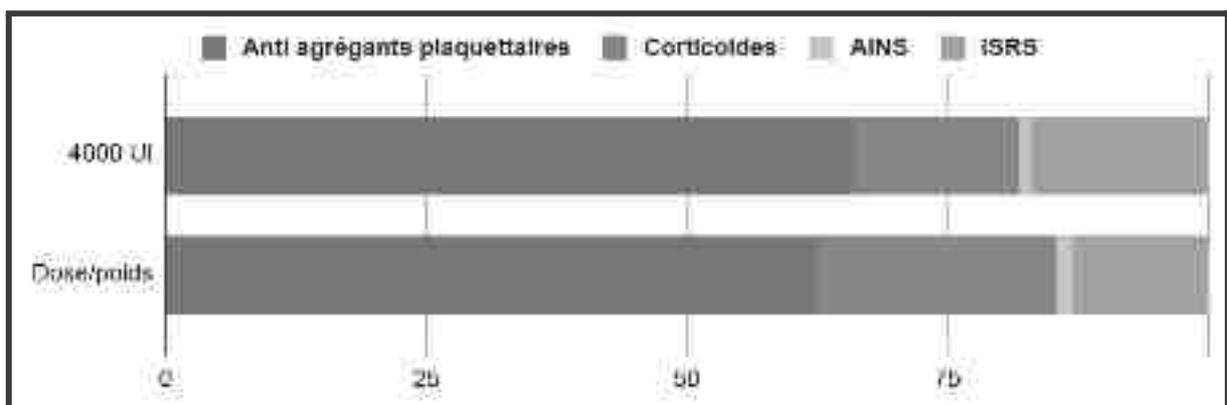


Figure 15: Représentation des prescriptions concomitantes par groupe de patients exposés- non exposés

Aucune différence n'a été mise en évidence au sein des groupes avec des proportions de prescriptions globalement similaires d'anti agrégants plaquettaires (62,53 % et 65,96 %), de corticoïdes (22,95% et 15,95%), d'AINS (1,58% et 1,06 %) et d'ISRS (12,92% et 17,02%) chez les patients recevant de l'Énoxaparine à dose fixe par rapport à des patients recevant de l'Énoxaparine à dose-poids ($p = 0,4782$).

6. Analyse des événements hémorragiques dans la population d'étude

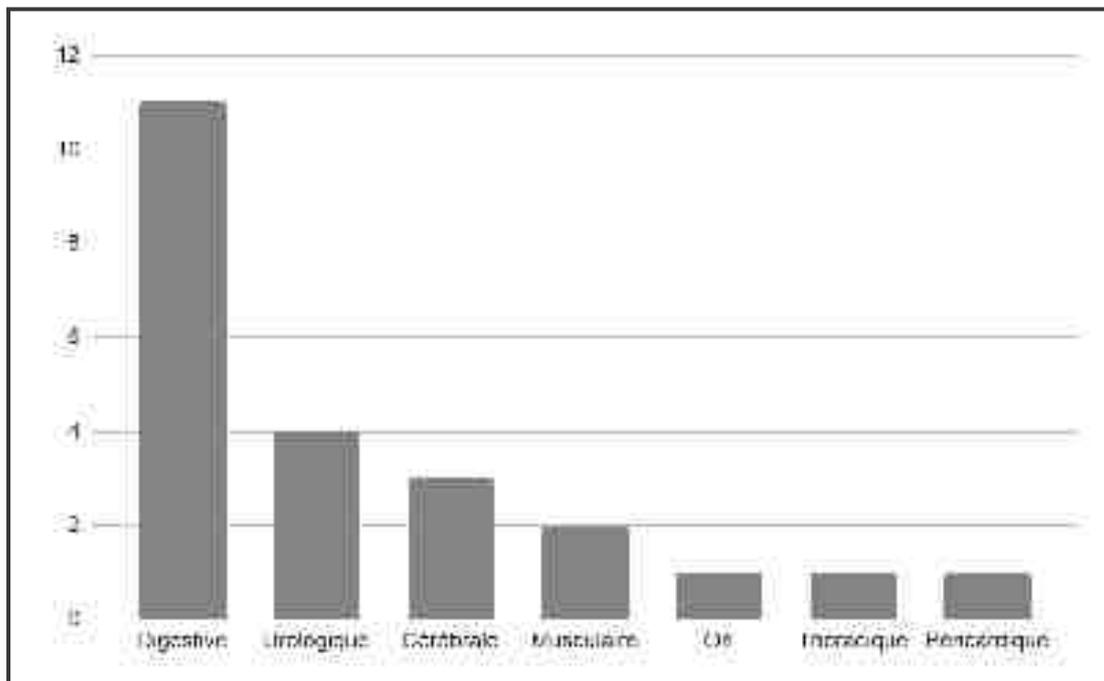


Figure 16: Histogramme des événements hémorragiques

Vingt-trois patients ont présenté des hémorragies, principalement digestives (47,83 %) mais aussi des voies urinaires (17,39 %), et cérébrales (13,04 %) tandis que les hémorragies musculaires (8,7 %) ou ORL, thoraciques ou péricardiques étaient plus rares (respectivement 4,35 % chacune).

Ces évènements hémorragiques ont entraîné une perte d'hémoglobine de 2 points ou plus chez 18 patients (78,26 %), avec nécessité d'une transfusion pour 14 patients (60,87 %) et d'une prise en charge chirurgicale pour 5 patients (21,74 %). Elles ont eu pour conséquence une instabilité hémodynamique pour 1 des patients (4,35 %).

7. Analyse des évènements hémorragiques par groupe de patients exposés/non exposés

Parmi les 23 patients qui ont présenté un événement hémorragique dans cette étude, 3 (13,04 %) recevaient une dose fixe et 20 (86,96 %) une dose-poids d'Enoxaparine. Les patients qui ont reçu une dose poids semblaient plus à risque d'évènement hémorragique par rapport aux patients sous Enoxaparine à dose fixe de 4000 UI avec un risque respectivement de 2,372 % [1,485 ; 3,548] et 1,579 % [0,395 ; 4,041]. L'administration d'Enoxaparine à dose fixe semblait réduire le risque hémorragique de -0,794 % [-2,842 ; 1,256] par rapport à l'administration d'Enoxaparine à dose poids.

Devant un faible nombre d'évènements hémorragiques dans chaque groupe, nous avons souhaité approfondir l'analyse de ces évènements hémorragiques.

8. Analyse de la population par groupe de patients indemnes/ayant présentés un événement hémorragique

Tableau 6: Caractéristiques des patients en fonction de l'événement hémorragique

Caractéristiques	Hémorragie (%)	Absence d'hémorragie (%)	Comparaison
Âge moyen	83,34	83,69	$p = 0,668$
Sexe féminin	11 (47,83)	624 (61,78)	$p = 0,174$
IMC moyen	24,61	24,97	$p = 0,744$
Fonction rénale (DFG selon Cockcroft and Gault exprimé en mL/min)	51,35	57,40	$p = 0,106$
Diagnostic de TVP	15 (65,22)	610 (60,40)	$p = 0,64$
Diagnostic d'EP	18 (78,26)	753 (74,55)	$p = 0,686$
Traitement par Enoxaparine à Dose-poids	20 (86,96)	823 (81,49)	$p = 0,507$
Traitement par Enoxaparine 4000 UI matin et soir	3 (13,04)	187 (18,51)	$p = 0,507$
Durée du traitement par enoxaparine	19	8	$p < 0,001$
Mortalité à 30 jours	2 (2,94%)	66 (97,77%)	$p = 0,909$

Parmi les patients ayant présenté une hémorragie et ceux qui en sont indemnes aucune différence n'a été observée dans les proportions d'EP et TVP.

Les patients qui ont présenté un événement hémorragique avaient une durée moyenne de traitement significativement supérieure à ceux qui n'en ont pas présenté.

En revanche, le taux de mortalité était similaire dans les deux groupes (avec ou sans événement hémorragique) avec un OR de 1,36 [0,15; 5,77].

9. Analyse des prescriptions concomitantes et événements hémorragiques dans la population d'étude

Parmi les 473 prescriptions concomitantes analysées, 463 (97,88 %) ont été délivrées à des patients indemnes d'évènement hémorragique et 10 (2,12 %) à des patients ayant présenté une hémorragie.

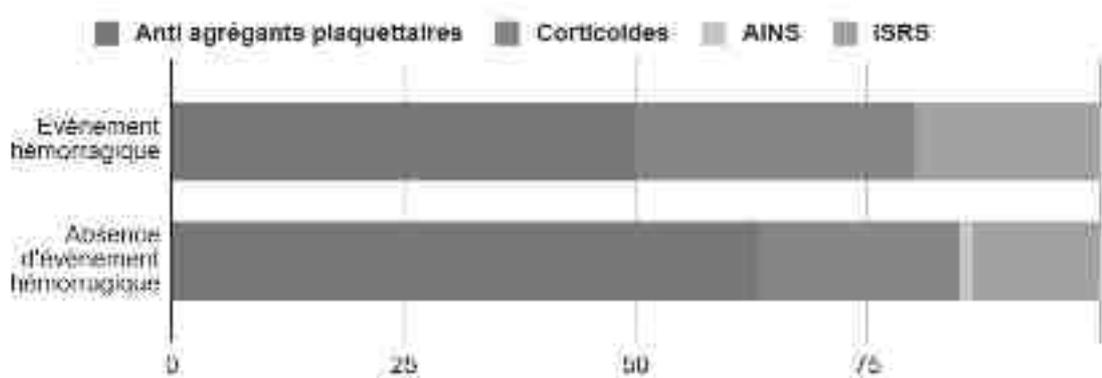


Figure 17: Représentation des prescriptions concomitantes en fonction de l'évènement hémorragique

Aucune différence n'a été mise en évidence au sein des groupes avec des proportions de prescriptions globalement similaires d'anti agrégants plaquettaires (50 % et 63,5 %), de corticoïdes (30 % et 21,4 %), d'AINS (0 % et 1,5 %) et d'ISRS (20 % et 13,6 %) chez les patients respectivement atteints d'un événement hémorragique ou indemnes.

Trois des 102 patients sous Corticoïdes, et 2 des 65 patients sous ISRS ont présenté une hémorragie majeure (respectivement 3% par groupe). Cinq patients parmi les 299 patients sous AAP (1,7%) ont également présenté une hémorragie majeure tandis que les 7 patients ayant reçu des AINS sont indemnes d'hémorragie.

DISCUSSION:

1. Échantillon du Bois Fleuri

Cette étude a été réalisée au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, qui comportent un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD, le Bois Fleuri) de 72 lits. Du 20/12/2013 (date du début des prescriptions informatisées via Dxcare dans les dossiers du Bois Fleuri) au 30/12/2019, 135 patients âgés de plus de 75 ans ont reçu de l'Énoxaparine dans cet établissement. Au total, 6 patients ont rempli les critères d'inclusion et de non exclusion. Tous présentaient une TVP, aucune EP n'a été recensée. Parmi ces patients inclus, 2 ont reçu de l'Énoxaparine à dose fixe de 4000 UI matin et soir et 4 de l'Énoxaparine à dose-poids. La durée moyenne de traitement de 31 jours était bien supérieure à la durée moyenne de traitement des autres patients inclus dans notre étude. Le sexe ratio était équilibré avec 3 hommes et 3 femmes. Au total 4 patients prenaient des traitements concomitants d'intérêt (un patient était sous ISRS, un patient sous corticoïdes, un patient sous AAP et un patient sous corticoïdes et AAP).

Un des 6 patients du Bois Fleuri a présenté un événement hémorragique avec nécessité de transfusion, alors qu'il recevait de l'Énoxaparine à dose-poids sans autre traitement concomitant (parmi les traitements d'intérêt). Aucune hémorragie fatale n'a été retrouvée. Aucun décès n'a été constaté à 30 jours mais 2 des 6 patients sont décédés dans les 3 mois qui ont suivi l'instauration d'Énoxaparine à dose-poids (soit 33%). Ces quelques cas illustrent une fragilité importante de cette population en EHPAD, dont l'âge moyen de 85 ans est supérieur au reste des patients inclus dans notre étude, malgré une fonction rénale plus élevée avec un DFG moyen à 79 mL/min.

2. Objectif principal

Dans cette étude rétrospective réalisée chez des patients de plus de 75 ans présentant une maladie thromboembolique veineuse, nous mettons en évidence une proportion plus importante d'hémorragie lors de l'administration d'Enoxaparine dans notre population par rapport aux données de la littérature, avec 2,23 % de saignements majeurs contre 1,3% dans les études de sécurité du traitement en population générale (3). Cette surreprésentation pourrait s'expliquer par une moyenne d'âge plus élevée dans notre étude, qui s'élève à 83 ans. Comme nous le rappellent Den Exter et al. en 2022 dans une méta analyse portant sur 17 études, dans le cadre du traitement de la MTEV, l'âge est un facteur de risque indépendant d'hémorragie sous anticoagulant (tous types d'anticoagulants confondus), tout comme une anémie, un cancer actif ou une insuffisance rénale (46).

Nos résultats suggèrent une tendance à la réduction du risque hémorragique lors de l'administration d'Enoxaparine à dose de 4 000 UI deux fois par jour, en comparaison à une posologie usuelle de 100 UI/kg deux fois par jour. Pourtant d'après les caractéristiques des patients qui ont reçu une dose fixe de 4 000 UI, ceux-ci semblaient plus à risque d'hémorragie avec un âge plus avancé et un DFG moyen significativement inférieur à ceux recevant une dose adaptée au poids. Cette constatation nous renforce dans l'idée que la prescription d'Enoxaparine à dose fixe semble bénéfique sur la réduction du risque hémorragique. Cependant notre étude ne retrouve pas de différence sur la fonction rénale moyenne ou l'âge moyen entre les patients qui ont présenté une hémorragie et ceux qui n'en ont pas présenté, probablement par manque de puissance.

Gonzalez et al. mettaient en évidence, en 1999, dans une étude réalisée chez 165 patients, un taux d'incidence d'hémorragies inférieur chez les 85 patients qui recevaient de l'Énoxaparine à dose fixe (4 000 UI deux fois par jour pendant 7 jours puis une fois par jour pour une durée totale de 3 mois) par rapport aux 80 patients traités par Coumarine, dans le cadre d'une MTEV (respectivement 1,1% et 10% d'hémorragies tous types confondus). De plus le score de Marder (score veinographique de mesure de thrombus) était significativement diminué après traitement par Enoxaparine (49,4% de réduction) par rapport au traitement par Coumarine (24,5% de réduction), avec un taux de récurrence de MTEV légèrement inférieur sous Enoxaparine (9,5 % versus 23,7 %). Cependant les hémorragies de tous types étaient prises en compte ("mineures" et "majeures") et la présence d'un décès parmi les patients traités par Enoxaparine sur une embolie pulmonaire récidivante pourrait suggérer des posologies trop faibles, dans une étude monocentrique portée sur une petite population (47).

Notre étude, qui montre une tendance à un risque hémorragique plus élevé chez les patients sous Enoxaparine à dose-poids, retrouve chez ces patients ayant reçu une dose-poids davantage d'EP. En revanche, le taux d'EP est similaire chez les patients qui ont présenté une hémorragie par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté. Ruiz-Giménez et al. en 2008 dans le cadre de la cohorte RIETE, montraient de façon significative dans une étude portant sur 13 057 patients, que les patients ayant eu une hémorragie majeure (314, soit 2,4 %) présentaient davantage d'EP (62 %) que les patients n'ayant pas eu d'hémorragie majeure (46 %). Ces résultats, non commentés dans l'étude, ne sont pas retrouvés par ailleurs dans la littérature et pourraient être expliqués par des facteurs confondants avec une population ayant présenté une EP potentiellement plus fragile (possible âge supérieur, comorbidités et antécédent de saignement majeur récent plus nombreux...) (48).

Dans notre étude, les patients sous Enoxaparine à dose de 4 000 UI deux fois par jour semblaient davantage exposés au traitement avec une durée de prescription moyenne significativement supérieure à ceux qui ont reçu une dose poids, tout en présentant un nombre d'événements hémorragiques moindre. Cependant, la durée de traitement par Enoxaparine était plus longue chez les patients qui ont présenté un événement hémorragique que ceux qui n'en ont pas présenté. Ce résultat est cohérent avec d'autres études comme Spencer et al. en 2014 qui retrouvaient chez 1 223 patients âgés de plus de 65 ans traités pour une MTEV, un taux d'incidence d'hémorragies majeures de 5,2 %, 9 % et 10,6 % respectivement à 30 jours, 1 an et 3 ans de suivi, avec un risque majoré d'environ 40 % chez les plus de 80 ans. En revanche, le taux de récurrence de MTEV était de 3 %, 7,8 % et 9,5 % respectivement à 30 jours, 1 an et 3 ans de suivi, sans distinction d'âge. Ces résultats suggèrent que des durées de traitement longues chez les sujets âgés les soumettent à une majoration du risque hémorragique face à un bénéfice moindre. Une des forces de cette étude est le suivi de plus de 95 % des 542 patients inclus dans la partie prospective de l'étude, durant 3 ans. Cependant la majorité des patients inclus faisaient partie de la phase rétrospective de l'étude entraînant une perte d'information et l'impossibilité d'analyse approfondie des différentes stratégies thérapeutiques rencontrées (plus de 70 % des patients hospitalisés étaient sous HBPM contre moins de 30% après sortie d'hospitalisation) (49).

L'étude de Spencer et al. incluait davantage de femmes (54,7 %). Ce déséquilibre du sexe ratio s'agrandissait dans le groupe de patients de plus de 80 ans (avec 60% de femmes). Ce déséquilibre était également présent dans notre étude. Cette proportion majoritaire de femmes est retrouvée dans la plupart des études réalisées chez les patients de plus de 80 ans. Elle s'explique au regard de l'espérance de vie à la naissance en fonction du sexe (50). L'impact du sexe sur le taux d'hémorragie semble controversé comme le montraient Den Exter et al. avec, sur 9 études analysant la question, 5 études qui ne retrouvaient aucune association entre le risque hémorragique et le sexe, et 4 études qui mettaient en évidence un sur-risque faible mais significatif chez la femme (46).

Notre étude ne met pas en évidence de sur-risque hémorragique avec la prise de traitements concomitants que sont les AAP, AINS, corticoïdes ou ISRS qui sont retrouvés en proportions similaires dans les groupes exposés/non exposés et hémorragie/absence d'hémorragie. Ce résultat, potentiellement lié à un manque de puissance, n'est pas cohérent avec la plupart des études réalisées. Den Exter et al. dans leur méta analyse retrouvaient une majoration du risque hémorragique sous AAP et AINS (avec 7 études sur 10) (46). Ruiz-Giménez et al., dans le cadre de la cohorte RIETE, montraient de façon significative que les patients ayant présenté une hémorragie majeure (314 sur 13 057 patients, soit 2,4 %) étaient davantage sous traitement AAP (14 %) ou corticostéroïdes (11 %) que ceux qui n'ont pas présenté d'hémorragie (11 % sous AAP et 6,6 % sous corticostéroïdes). Cependant seulement 3 820 patients (29 %) sont restés sous HBPM au long cours et aucune différence n'a été retrouvée sur la prise d'AINS et le risque hémorragique (48).

3. Objectif secondaire

Dans notre étude qui comporte un taux de décès toutes causes de 6,58 %, il n'y a pas plus de décès à 30 jours chez les patients sous Enoxaparine à dose-poids que chez les patients sous Enoxaparine à dose fixe. Nous n'avons pas constaté davantage de décès chez les patients ayant présenté une hémorragie que ceux qui n'en ont pas présenté. Il n'y a eu aucune hémorragie fatale. Ces résultats sont proches de ceux de Ruiz-Giménez et al. en 2008 qui retrouvaient un taux d'hémorragie fatale de 0,6 % avec un taux de mortalité toutes causes de 8,3 % (48).

En revanche, nos résultats confirment des conséquences cliniques importantes chez les sujets âgés lors de saignements pouvant apparaître sous Enoxaparine avec nécessité de transfusion pour 60,87 % d'entre eux et prise en charge chirurgicale pour 21,74 %.

Ferrazzini et al., dans le cadre de la cohorte SWITCO 65+, retrouvaient chez 981 patients de plus de 65 ans suivis sur 36 mois pour une MTEV, un taux d'hémorragies de 10 %, principalement d'origine gastro intestinal (34 %) comme dans notre étude. Ils mettaient en avant des conséquences néfastes, avec nécessité de recourir à une transfusion dans 47 % des cas, une chirurgie hémostatique dans 18 % des cas, voire dramatiques avec 6 % d'hémorragies fatales. Dans leur étude, les patients ayant présenté un saignement majeur étaient en moyenne plus âgés, avaient davantage de comorbidités, de traitement concomitants favorisant le risque de saignement (AINS, AAP) un risque de chute majoré, une activité physique réduite et pour plus de 50 % d'entre eux une anémie dès l'entrée dans l'étude (5).

4. Forces de l'étude

Il s'agit d'une étude princeps : à ce jour aucune étude n'a été réalisée sur l'évaluation du risque hémorragique des patients de plus de 75 ans traités par Enoxaparine 4000 UI deux fois par jour ou dose-poids deux fois par jour dans le cadre de la prise en charge d'une MTEV.

Cette étude a été réalisée de façon exhaustive : tous les patients âgés de plus de 75 ans présentant une MTEV au sein des HUS ont été inclus depuis 2010, date d'installation du logiciel Dxcare dans la plupart des services. Elle concerne ainsi un nombre de services conséquent, afin d'éviter les biais de recrutement.

Ce recrutement exhaustif a permis une diversité au sein de la population d'étude. Malgré une part prédominante de patients hospitalisés, la présence de résidents d'EHPAD a élargi l'analyse à une pratique plus générale de la médecine dans la prise en charge de la MTEV.

Le recueil des données dans les dossiers (en dehors des résidents de l'EHPAD du Bois Fleuri) a été réalisé en aveugle du statut hémorragique des patients, et l'analyse a été réalisée par un statisticien indépendant.

5. Biais et limites de l'étude

Le recrutement rétrospectif sur Dxcare a pour conséquences de nombreuses données manquantes (avec une perte de 4 % des patients), entraînant un potentiel biais de sélection. Le caractère monocentrique de cette étude représente également un biais, cependant notre objectif premier était d'évaluer cette pratique qui à notre connaissance n'est pas diffusée en dehors des HUS.

Il existe probablement un biais de migration, lié au caractère rétrospectif de notre étude. Aucun suivi n'a été effectué après sortie d'hospitalisation malgré, dans certains cas, la poursuite du traitement par Enoxaparine.

La population de patients inclus dans le groupe 4 000 UI était faible, limitant sa comparaison avec la population de patients inclus dans le groupe dose-poids et participant au manque de puissance de l'étude. Le nombre de sujets nécessaire n'ayant pas été atteint, il serait intéressant d'élargir l'étude à d'autres établissements ayant cette pratique.

Les antécédents et comorbidités des patients inclus n'ont pas été analysés dans cette étude, notamment les affections associées à un risque élevé d'hémorragie telles qu'une pathologie sanguine congénitale ou acquise, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses. Cela représente un biais d'interprétation potentiel.

L'anémie est une donnée que nous n'avons pas analysée dans notre étude et qui toutefois pourrait être une information importante (comme le montre l'étude de Ferrazzini et al (5)). Elle peut témoigner d'un saignement à bas bruit (digestif...) et donc d'un risque hémorragique majeur.

La période de chevauchement entre deux thérapeutiques, pour les patients sous Enoxaparine bénéficiant d'un relais par AVK, pourrait être davantage à risque hémorragique mais n'a pas été analysée dans notre étude et constitue un potentiel biais de mesure.

CONCLUSION

Les sujets de plus de 75 ans, par élévation de certains facteurs de coagulation ou majoration de la stase sanguine, sont plus à risque de MTEV.

Avec une baisse de la fonction rénale, une polymédication ou encore un risque de chute majoré, les traitements recommandés dans la prise en charge de la MTEV sont plus à risque d'hémorragie chez les sujets âgés.

Les résultats de notre étude rétrospective réalisée sur 1033 patients suggèrent qu'une posologie réduite d'Énoxaparine à dose fixe de 4000 UI matin et soir par rapport à la posologie standard de 100 UI/kg matin et soir aurait tendance à réduire le risque de saignement sans entraîner de surmortalité.

Pour compléter notre travail, il serait intéressant d'élargir cette étude à d'autres établissements qui réalisent cette pratique afin de confirmer nos résultats.

L'efficacité de ce protocole thérapeutique de 4000 UI deux fois par jour sur la récurrence après un premier épisode de MTEV serait intéressante à étudier de manière prospective sur une période prolongée (≥ 3 mois selon les recommandations de traitement de la MTEV).

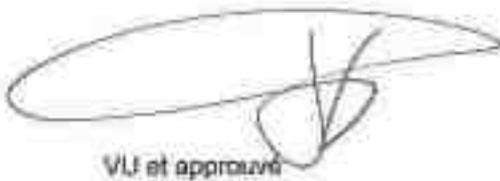
Si un événement indésirable tel qu'une hémorragie peut avoir un impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie du patient, il représente également un coût pour notre société (transfusion voire geste chirurgical, hospitalisation ou augmentation du temps de séjour hospitalier). Davantage d'études devraient s'intéresser à ce risque dans notre population vieillissante, pour permettre une utilisation plus sécurisée (par adaptation de posologie, de durée, de suivi) de l'Entocaprine et plus généralement de tous les anticoagulants chez les sujets âgés, souvent plus fragiles et donc plus à risque d'événements indésirables.

VU

Strasbourg, le 25/09/2023

Le président du jury de thèse

Professeur..... J. VOGEL



VU et approuvé

Strasbourg, le 30/09/2023

Le Doyen de la Faculté de

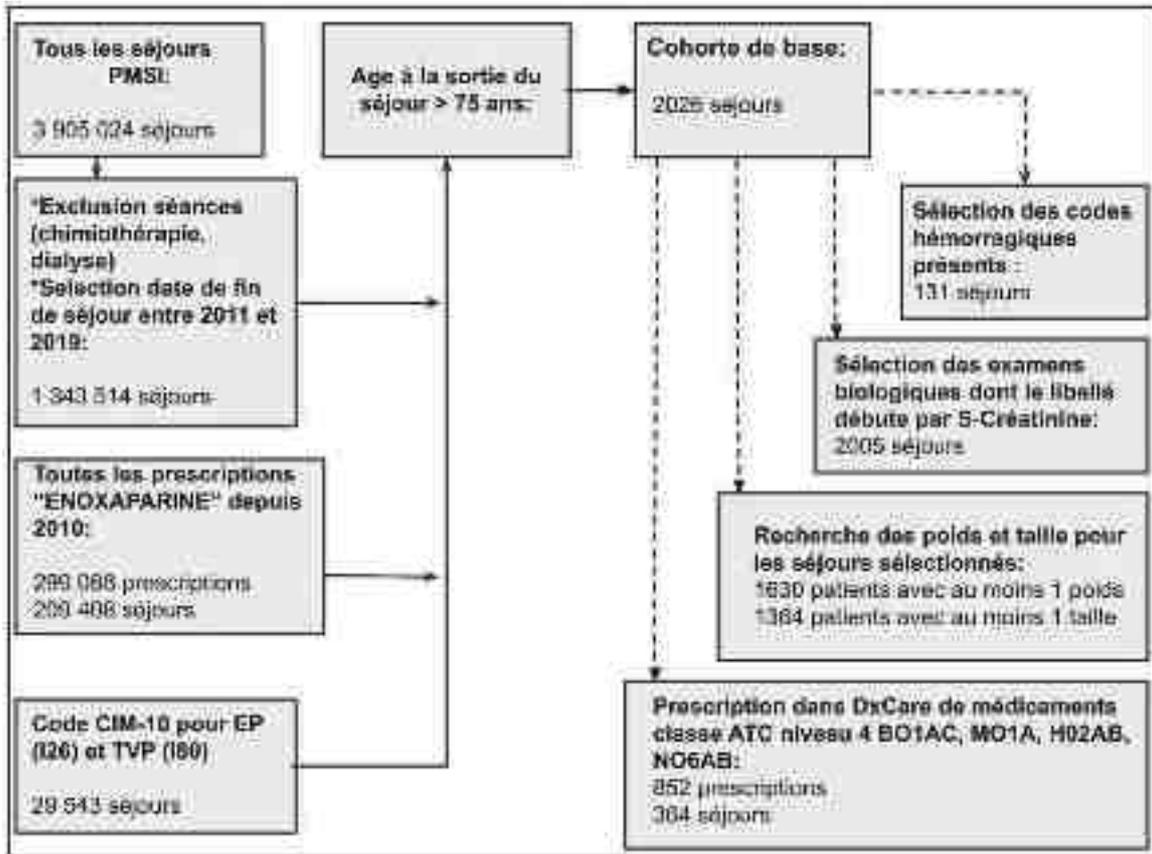
Médecine, Odontologie et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA




ANNEXES:

Annexe 1: Représentation des étapes de recrutement



Annexe 2: Liste des services concernés par l'étude.

Effectifs	Proportions
- CHIR,THO, NHC: 4	0,39 [0,11 ; 0,99]
- CHIR,CV TR, NHC: 6	0,58 [0,21 ; 1,27]
- CHIR,VASC,NHC: 8	0,78 [0,34 ; 1,53]
- MV,-HTA: 232	22,59 [20,07 ; 25,27]
- CARDIOLOGIE NHC: 86	8,37 [6,75 ; 10,24]
- PNEUMOLOGIE NHC: 40	3,89 [2,8 ; 5,27]
- URG,MED,CHI,NHC: 293	28,53 [25,78 ; 31,4]
- REA, MED, NHC: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- CHIR,DIGEST,NHC: 9	0,88 [0,4 ; 1,66]
- H,G,E, NHC: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- HEPATO DIG HC: 14	1,36 [0,75 ; 2,28]
- CHIR, URO, NHC: 10	0,97 [0,47 ; 1,78]
- NEPHRO DIAL TRA: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- M,INF,TROP, NHC: 23	2,24 [1,42 ; 3,34]
- OPHTALMO, NHC: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- IMMUNO,CLIN,NHC: 31	3,02 [2,06 ; 4,26]
- MED,INTERNE NHC: 46	4,48 [3,3 ; 5,93]
- SMO - COMMUNS: 7	0,68 [0,27 ; 1,4]
- DERMATOLOGIE: 16	1,56 [0,89 ; 2,52]

- SERV,NEUROLOGIE: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- CHIR,M-FAC,REP: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- MED,INT,DIAB,MM: 22	2,14 [1,35 ; 3,23]
- ENDOC,DIABET,MM: 2	0,19 [0,02 ; 0,7]
- URG,MED,CHIR-HP: 18	1,75 [1,04 ; 2,76]
- ORTHO-TRAUMATO : 9	0,88 [0,4 ; 1,66]
- UNITE NEUROVASC: 3	0,29 [0,06 ; 0,85]
- RHUMATOLOGIE: 6	0,58 [0,21 ; 1,27]
- CHIR,G,H,E,TRAN: 5	0,49 [0,16 ; 1,13]
- CHIR,GEN-DIGES: 9	0,88 [0,4 ; 1,66]
- NEUROCHIRURGIE: 5	0,49 [0,16 ; 1,13]
- H,GAS,ENT,ASS,N: 5	0,49 [0,16 ; 1,13]
- MED,INT,END NUT: 18	1,75 [1,04 ; 2,76]
- SRV,HEMATO,ONCO: 1	0,1 [0 ; 0,54]
- CRC-MHC: 3	0,29 [0,06 ; 0,85]
- GERIATRIE AIGUE: 84	8,18 [6,58 ; 10,03]
- ORTHO-TRAUM MI: 3	0,29 [0,06 ; 0,85]
- CHIR DU RACHIS: 2	0,19 [0,02 ; 0,7]
- EHPAD BOIS FLEURI: 6	0,58 [0,21 ; 1,27]

BIBLIOGRAPHIE

1. Clark NP. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly, and in renal insufficiency. *Thromb Res*. 2008;123 Suppl 1:S58-61.
2. Gentric A, Estivin S. L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2006;27(6):458-64.
3. VIDAL [Internet]. [cité 3 oct 2021]. ENOXAPARINE CRUSIA 10 000 UI (100 mg)/1 ml sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/enoxaparine-crusia-10-000-ui-100-mg-1-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-184756.html>
4. Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2014;276(4):378-86.
5. Ferrazzini E, Méan M, Stalder O, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Incidence and clinical impact of bleeding events in older patients with acute venous thromboembolism. *Blood Adv*. 24 janv 2023;7(2):205-13.
6. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med*. 10 déc 2012;172(22):1713-8.
7. Hulot JS, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahé I, Ankri A, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit*. juin 2004;26(3):305-10.
8. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2 mai 2006;144(9):673-84.
9. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res*. 1 janv 2005;116(1):41-50.
10. Leri F, Voyce SJ, Scialla S, Glavich W, Dzielak E, Smego RA, et al. Enoxaparin dosing in the elderly using adjusted body weight. *J Thromb Thrombolysis*. 1 oct 2009;28(3):348-53.
11. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. oct 2008;143(2):180-90.
12. *Revue Medicale Suisse* [Internet]. [cité 4 déc 2021]. La maladie thrombo-embolique veineuse : une pathologie souvent oubliée. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-542/la-maladie-thrombo-embolique-veineuse-une-pathologie-souvent-oubliee>
13. Inserm [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Thrombose veineuse (Phlébite) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
14. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir*. févr 2019;36(2):249-83.
15. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet Lond Engl*. 20 déc 1997;350(9094):1795-8.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019

- ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 21 janv 2020;41(4):543-603.
17. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 19 mars 2014;311(11):1117-24.
 18. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 3 mai 2013;346:f2492.
 19. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 23 janv 2006;166(2):169-75.
 20. Mahé I, Caulin C, Bergmann JF. Comment expliquer l'augmentation des thromboses chez le sujet âgé ? *Presse Médicale*. juill 2005;34(12):887-95.
 21. Schved, Physiopathologie des thromboses, *Horizons Hémato*, Avril/Mai/Juin 2017/ [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/ArticleSchved.pdf>
 22. Aitoufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation*. mars 2008;17(2):126-36.
 23. Gachet C. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2013;197(2):361-73.
 24. Coquerel D, Delile E, Tamion F. Le glycocalyx: tapis protecteur de l'endothélium. *Réanimation*. mars 2013;22(2):173-80.
 25. de Raucourt E. Rôle du foie en hémostase. :10.
 26. ArticleSchved.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/ArticleSchved.pdf>
 27. Tracy RP, Bovill EG, Fried LP, Heiss G, Lee MH, Polak JF, et al. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years. Results from the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol*. juill 1992;2(4):509-19.
 28. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood*. 1 juin 1995;85(11):3144-9.
 29. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative Aging Study. *J Clin Invest*. déc 1987;80(6):1527-34.
 30. Boisseau M. Hémorhéologie clinique. Concept, physiopathologie et applications aux maladies vasculaires. *EMC - Cardiol-Angéiologie*. nov 2004;1(4):364-81.
 31. Lehoux S, Tedgui A. Bases cellulaires de la mécanotransduction dans la cellule endothéliale. *médecine/sciences*. 1 mai 2004;20(5):551-6.
 32. mes_telechargements2.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: http://www.revue-phlebologie.org/donnees/portedocument/mes_telechargements2.php?cparam=28iwpoxhtgapoawi33dyqeqjqz4k1qm268i9j7gunb4zlg8nzubaxaqk6ebv5z
 33. Publishing L. Phlebolympology N°41 (2003) [Internet]. Servier - Phlebolympology. 2014 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.phlebolympology.org/phlebolympology-41/>
 34. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med*. 3 août 2006;355(5):488-98.
 35. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. janv 2016;68(1):76-141.
 36. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2004;25:S315-7.

37. Holm HA, Ly B, Handeland GF, Abildgaard U, Arnesen KE, Gottschalk P, et al. Subcutaneous Heparin Treatment of Deep Venous Thrombosis: A Comparison of Unfractionated and Low Molecular Weight Heparin. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1986;16(Suppl. 2):30-7.
38. Couturaud F, Fischer AM, Laporte S, Sanchez O. Quelles sont les modalités du traitement anticoagulant initial d'une embolie pulmonaire et d'une thrombose veineuse profonde proximale ? *Rev Mal Respir.* avr 2021;38:e41-52.
39. Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. *Ann Fr Anesth Réanimation.* janv 2013;32(1):37-49.
40. Mismetti P, Bertolotti L. Chapitre 26 - Héparines. In: Lacroix P, éditeur. *La maladie thrombo-embolique veineuse* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 235-41. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294744891000267>
41. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Erratum to: Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* août 2016;42(2):296-311.
42. Ambrosi P, Pathak A, Bourgeois AL, Donazzolo Y. Médicaments anticoagulants. In: *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 10 oct 2021]. p. 89-101. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294751592000129>
43. Salem JE, Hulot JS. Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 1 mars 2014;6(2):79-85.
44. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;78.
45. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir.* 1 nov 2004;21(5, Part 3):25-32.
46. Den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H, Masias C, Morange P, Castelli D, et al. Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *J Thromb Haemost.* août 2022;20(8):1910-9.
47. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1 août 1999;30(2):283-92.
48. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* juill 2008;100(1):26-31.
49. Spencer FA, Gurwitz JH, Schulman S, Linkins LA, Crowther MA, Ginsberg JS, et al. Venous thromboembolism in older adults: A community-based study. *Am J Med.* juin 2014;127(6):530-537.e3.
50. Espérance de vie à divers âges | Insee [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur:
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631>

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : NEGRINI Prénom : Marie - Pauline

Ayant été informé(e) que n'importe quel usage non autorisé d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvres(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

à Strasbourg le 01/07/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Etude comparative du risque hémorragique chez des patients de plus de 75 ans sous Enoxaparine à dose fixe 4 000 unités versus dose-poids, deux fois par jour, dans le cadre du traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Introduction: Au pôle de Gériatrie du CHRU de Strasbourg, devant un risque plus élevé d'hémorragie sous anticoagulant chez les sujets âgés, une administration d'Enoxaparine à dose fixe de 4000 unités matin et soir est réalisée dans le cadre du traitement de la MTEV.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective de type exposés-non exposés portant sur des sujets de 75 ans et plus, sous Enoxaparine pour une MTEV. L'objectif principal était de démontrer que l'administration d'Enoxaparine à dose fixe de 4000 unités matin et soir permettait une réduction du nombre d'hémorragies majeures par rapport à une posologie standard de 100 unités/kg matin et soir. L'objectif secondaire était d'évaluer le nombre de décès à 30 jours (toute cause confondue).

Résultats: Au total 1 033 patients ont été inclus entre le 20/12/2010 et le 31/12/2019. Vingt trois événements hémorragiques ont été recensés sans différence significative concernant la survenue d'hémorragies majeures entre les 2 groupes, ou les décès toute cause.

Conclusion: Notre étude a mis en évidence une tendance à la réduction du risque hémorragique en cas d'administration d'Enoxaparine à dose fixe de 4 000 unités matin et soir dans le cadre du traitement de la MTEV, sans augmentation du risque de décès.

Rubrique de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Sujets âgés >75 ans, enoxaparine curative 4000 UI ou dose-poids, MTEV, EP, TVP, hémorragie, décès à 30 jours toute cause.

Président de thèse: Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexandre BOUSSUGE

Assesseur: Madame le Docteur Carine ZUMSTEIN

Adresse de l'auteur : 2 rue des Perdrix 67201 Eckbolsheim