



HAL
open science

Évaluation du risque hémorragique des personnes âgées de plus de 75 ans sous anti-vitamine K, ayant reçu une éducation thérapeutique

Audrey Lebelhomme, Claire Soave

► **To cite this version:**

Audrey Lebelhomme, Claire Soave. Évaluation du risque hémorragique des personnes âgées de plus de 75 ans sous anti-vitamine K, ayant reçu une éducation thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00789663

HAL Id: dumas-00789663

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00789663v1>

Submitted on 18 Feb 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2013, N°

Evaluation du risque hémorragique des
personnes âgées de plus de 75 ans sous
anti-vitamine K, ayant reçu une éducation
thérapeutique.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Audrey LEBELHOMME

Née le 06 Août 1984 à Nîmes (30)

Claire SOAVE

Née le 14 Juin 1985 à Sainte-Foy les Lyon (69)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE

Le 7 Février 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur J.L. BOSSON

Membres : Monsieur le Professeur P. COUTURIER, Directeur de thèse

Monsieur le Professeur G. PERNOD

Madame le Docteur P. JACON

Monsieur le Docteur L. BONNARDEL

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
ABREVIATIONS	6
RESUME	8
INTRODUCTION	10
1. Le contexte :	10
2. Le risque hémorragique :	10
3. Hypothèses de travail	12
4. Objectifs de l'étude :	13
MATERIELS ET METHODE	14
1. Détails du projet SCORE	14
2. Protocole de recherche	14
3. Analyse statistique	17
RESULTATS	19
1. Caractéristiques des patients :	19
2. Validité et comparaison des scores de risque hémorragique :	21
3. Etude des facteurs intrinsèques et extrinsèques propres au sujet âgé	23
DISCUSSION	27
1. Objectif principal :	27
2. Objectif secondaire :	29
3. Limites :	31
4. Perspectives :	33
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	36
ANNEXES	39
1. Score HAS-BLED	39
2. Score ATRIA	40
3. Définitions :	41
4. ADL	45
5. MMS	46
LISTE DES PU-PH et MCU-PH, CHU de GRENOBLE	49
1. Professeur des Universités -Praticien Hospitalier 2011-2012	49
2. Maître de Conférence des Universités -Praticien Hospitalier 2011-2012	51
SERMENT D'HIPPOCRATE	52

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre aide précieuse et votre enthousiasme envers notre projet. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

A Monsieur le Professeur Pascal COUTURIER d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité et pour les 6 mois passés à l'UMAGE. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Gilles PERNOD de nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect.

A Madame le Docteur JACON de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Lucien BONNARDEL d'avoir accepté de juger notre travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance. Merci pour ton accompagnement lors de ces six mois passés à Besaye qui ont marqué un tournant dans mon internat (Claire).

A Jennifer et Vanessa, pour leur travail et leur aide précieuse.

Audrey :

A mes parents, merci pour votre soutien durant toutes ces années et votre présence bienveillante à mes côtés. Si je suis ici aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci à mon père pour son aide informatique.

A ma sœur, mon frère et toute la famille, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A Benoit, ma moitié, pour ta présence et ton amour. Et pour la petite fille à venir...

A Pépette qui est restée sagement dans mon ventre pour que je puisse être là aujourd'hui.

A Claire, pour ces années d'externat puis d'internat, ces moments de fêtes comme ceux de travail. Merci d'avoir accepté de faire ce travail avec moi et d'avoir rendu heureuses ces journées fastidieuses.

A Pauline, pour ses précieux conseils de Thésée.

A Mathilde et Justine pour ces années d'internat et ces bons moments passés et à venir.

A mes amis de la faculté et d'ailleurs, pour leurs sourires et les bons moments passés ensemble. A ces belles amitiés que la distance n'a pas abimées.

Aux internes, infirmières, aides-soignantes, médecins et maîtres de stage qui ont croisés ma route au cours de ces années, pour ce qu'ils m'ont apporté.

Claire :

A mes parents pour leur soutien et leurs encouragements durant toutes ces années. Merci pour l'exemple que vous m'avez donné et la confiance que vous m'apportez car cette réussite je vous la dois.

A Laure, Julien et Romane pour votre présence, votre énergie et vos bons conseils. Merci pour toutes ces franches rigolades qui me permettent souvent de relativiser.

A Guillaume pour ton amour et ton soutien. Merci pour ton humour et toutes les belles choses à venir !

A mes grands parents et ma famille, pour toute la fierté que vous m'avez témoignée. Malgré la distance, vous trouverez ici un témoignage sincère de mon amour.

A Audrey pour toutes ces belles années d'amitié depuis l'externat. Merci pour ta bonne humeur et ta détermination dans notre travail qui à souvent alimenté ma propre motivation !

Je te souhaite beaucoup de bonheur avec l'arrivée de cette princesse.

A Manon, Sabine, Camille et Lysiane, pour notre précieuse amitié que toutes ces années passées depuis le lycée, les concours et nos déménagements n'ont pas ébranlées.

A Aurélie, Beatrice et Pauline. Formidable rencontre que l'internat nous a permis ! Merci pour cette amitié, pour tous nos fous rires et nos petits malheurs partagés, pour vos conseils avertis et votre écoute.

A mes amis pour tous ces agréables moments de partage ! Merci pour les encouragements que j'ai reçu au cours de toutes ces années d'étude.

A mes maitres de stage pour votre accompagnement et la confiance que vous m'avez témoignée.

ABREVIATIONS

AAP	Anti-Agrégant Plaquettaire
ACFA	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
ADL	Activities of Daily Living (Activités de la vie quotidienne)
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine Amino Transférase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement : Afssaps, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
ASAT	Aspartate Amino Transférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-vitamine K
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CRP	C-Reactive Protéine
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ESC	European Society of Cardiology
HAS	Haute Autorité de Santé
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly
HEMORR2HAGES	Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older,

Reduce platelet count or function, Rebleeding risk,
Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and
history of Stroke

HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMSE	Mini Mental State Examination
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
OR	Odd Ratio
TP	Taux de Prothrombine

RESUME

Introduction :

L'hémorragie est la principale complication du traitement anti-vitamine K et concerne particulièrement les patients âgés, pour lesquels l'évaluation du risque est complexe. L'objectif de l'étude était d'évaluer et comparer l'efficacité des scores HAS-BLED et ATRIA dans la prédiction du risque hémorragique des patients de plus de 75 ans. Secondairement, nous avons recherché des facteurs intrinsèques et extrinsèques au sujet âgé influençant ce risque.

Méthode :

208 patients ont été inclus dans une étude cas-témoins : 52 cas appariés à 156 témoins. Ces patients, issus de l'étude SCORE, avaient été inclus lors d'une éducation thérapeutique de mai 2009 à mai 2010 dans 4 centres hospitaliers de l'Isère, et suivis pendant 1 an. Le critère de jugement principal, recueilli de manière prospective, était la survenue d'un évènement hémorragique grave ou cliniquement relevant.

Résultats :

Selon les courbes Receiver-Operating Characteristics (ROC), le score ATRIA était plus performant que HAS-BLED pour prédire l'ensemble des hémorragies (c-index respectifs : 0.59 versus 0.56 ; $p = 0.52$) comme les hémorragies graves (c-index respectifs : 0.64 contre 0.61).

En analyse multi-variée, étaient associés à une augmentation du risque hémorragique : l'anémie (OR= 2.6 ; IC à 95% 1.34 à 5.23 ; $p=0.005$), la consommation d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) (OR= 2.8 ; IC 95% 1.08 à 7.47 ; $p=0.034$) et la gestion du traitement par la famille (OR=2.8 ; IC 95% 1.28 à 6.15 ; $p=0.01$). L'ajout des variables consommation d'IRS et gestion par la famille améliorait la performance du score ATRIA dans la prédiction de l'ensemble des hémorragies.

Conclusion :

Le score ATRIA était plus performant dans la prédiction du risque de l'ensemble des hémorragies comme des plus graves, chez la personne âgée. Il est amélioré par la prise en compte de la consommation d'IRS et de la gestion du traitement par la famille.

INTRODUCTION

1. Le contexte :

Le traitement anti-vitamine K (AVK) constitue le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes telles que l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), les valvulopathies et la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). En France, environ 900 000 patients sont traités par AVK, soit plus de 1% de la population française.(1)

La population âgée est plus à risque de présenter ces maladies nécessitant un traitement anticoagulant. La prévalence de l'ACFA augmente en effet avec l'âge et passe de moins de 0.5% chez les 40-50 ans à 5-15% à 80 ans.(2) De même pour la MTEV dont l'incidence passe de 1/10 000 patients avant 40 ans à 1/100 au delà de 75 ans.(3)

Parallèlement, l'hémorragie est la principale complication du traitement anti-vitamine K et son taux augmente avec l'âge, passant de 1.8% avant 75 ans, à 3.2% par an après 75 ans. (4) Ces chiffres sont variables selon les études, mais toutes se rejoignent sur le fait que ce risque augmente avec l'âge.

En mai 2012 de nouvelles molécules anti-thrombotiques sont proposées dans la prise en charge de l'ACFA : le Dabigatran (5), le Rivaroxaban(6) et l'Apixaban(7).

Elles ne nécessitent aucune surveillance biologique, ni adaptation des doses pour une efficacité comparable dans la prévention des événements emboliques. Cependant ces traitements exposent à des complications hémorragiques et sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux et hépatiques, les AVK restant ainsi la seule proposition thérapeutique avec une problématique d'évaluation du risque commune.

2. Le risque hémorragique :

Le traitement par AVK représente en France la première cause d'hospitalisation pour complications iatrogènes. En 1998, lors d'une étude menée par les Centres Régionaux de

Pharmacovigilance, le nombre de patients sous AVK hospitalisés pour une hémorragie a été estimé à plus de 17 000 par an, soit 13 % des hospitalisations secondaires à de la iatrogénie.(1)

Plus récemment, en 2004, l'étude ENEIS2 confirme ces données puisque 37 % des événements indésirables graves rapportés liés aux médicaments sont dus aux anticoagulants (dont les AVK sont la première classe pharmacologique).

Les facteurs influençant le risque hémorragique chez les patients traités par AVK peuvent être soit liés à l'anticoagulation orale elle-même (intensité, interactions médicamenteuses...) soit liés au terrain du patient (âge, comorbidités...).

Face à ce risque hémorragique, il existe une peur du prescripteur et ainsi une sous-prescription d'AVK dans la fibrillation auriculaire, en particulier chez la personne âgée. (8)
(9)

Afin de mieux appréhender ce risque hémorragique, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) recommande une évaluation individuelle en examinant « le risque thrombotique et le risque hémorragique ainsi que les fonctions cognitives du patient, son contexte psychologique et social, du fait des contraintes liées au traitement ».

De plus, des scores ont été créés afin d'évaluer le risque hémorragique des patients traités par AVK.

En 2006, BF Gage développe le score HEMORR2HAGES (Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fail risk and history of Stroke) afin d'évaluer le risque hémorragique des patients de plus de 65ans traités par Warfarine pour une ACFA. Ce score rassemble les principaux facteurs de risque d'hémorragie cités dans la littérature. Sa difficile application dans les différentes populations concernées et sa complexité le rendent inutile en pratique (10).

Le score actuellement recommandé par l'European Society of Cardiology (ESC) est le score HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly). (11)

Ce score a été étudié dans une population ayant une moyenne d'âge de 66.8 ans, donc relativement jeune comparée à la pratique quotidienne.

Un score plus récent a été créé en 2011, ce score attribue plus d'importance à l'âge avancé et notamment à l'âge supérieur à 75 ans. Il s'agit du score ATRIA (Anémie, insuffisance rénale sévère, âge \geq 75ans, antécédent hémorragique, hypertension artérielle).(12)

Ces scores semblent applicables à des patients âgés sans comorbidités. Or, les accidents hémorragiques sont probablement liés à une mauvaise évaluation du terrain. C'est probablement la sommation d'autres facteurs qui sont à prendre en considération à l'initiation du traitement.

3. Hypothèses de travail :

Les questions qui se sont posées à nous ont été les suivantes : comment mieux évaluer ce risque iatrogène chez le sujet âgé ? Quelle est la validité des scores HAS-BLED et ATRIA dans cette catégorie de la population ? Quels facteurs intrinsèques et extrinsèques propres à ces patients sont importants à prendre en compte?

Dans notre étude, nous nous intéressons à l'évaluation du risque hémorragique chez la personne âgée (\geq 75 ans). En effet, dans la littérature, cette catégorie de personnes est sous-représentée.

4. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer et de comparer l'efficacité des scores HAS-BLED et ATRIA dans la prédiction du risque hémorragique chez la personne âgée de plus de 75 ans sous AVK.

Notre objectif secondaire est d'étudier le lien entre les facteurs intrinsèques et extrinsèques au sujet âgé et le risque hémorragique.

L'issue du travail est de proposer une amélioration d'un ou des scores existants afin de le rendre applicable aux sujets âgés.

MATERIELS ET METHODE

Pour réaliser notre étude, nous avons utilisé la base de données de l'étude SCORE élaborée par le réseau ville-hôpital GRANTED (centre de référence en éducation thérapeutique de l'arc alpin des patients présentant une pathologie vasculaire nécessitant un traitement par AVK).

1. Détails du projet SCORE

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique et prospective dont l'objectif était de rechercher et de valider le score de risque hémorragique le plus pertinent pour prédire la survenue d'un accident hémorragique à 3 mois et à 1 an, dans une population de médecine générale éduquée aux AVK.

Elle concernait tous les patients inclus dans le réseau GRANTED pour éducation thérapeutique de mai 2009 à mai 2010 (pour la plupart donc à l'initiation du traitement).

Elle a été réalisée à l'aide de questionnaires renseignés lors de l'éducation aux AVK puis d'un suivi systématique à 3 mois et à 1 an par les soignants du réseau GRANTED, auprès des patients et des médecins traitants. Ce suivi servait à renseigner la survenue éventuelle de complications liées au traitement.

Les patients ont été inclus à l'issue d'une hospitalisation dans les centres hospitaliers (CH) suivants : CH la Mure, Clinique Mutualiste de Grenoble, CHU de Grenoble, CH de Voiron.

Nous ne disposons pas à ce jour des résultats de cette étude.

2. Protocole de recherche

Nous avons sélectionné dans cette population, des patients de plus de 75 ans, afin de réaliser une étude cas-témoins avec appariement (1 cas pour 3 témoins) par centre hospitalier.

Le critère d'inclusion était tout patient âgé de plus de 75 ans, inclus dans le réseau GRANTED et traité par AVK quelle que soit l'indication, le terrain et les co-morbidités.

Le critère d'exclusion était le refus de suivi.

Recueil des données :

Les évènements, notamment les hémorragies renseignées lors du suivi, étaient validés par un comité d'événements critiques constitué de deux médecins.

On distingue ainsi, les évènements hémorragiques graves caractérisés selon la définition du consensus de l'HAS (13) comme tout saignement avec retentissement hémodynamique, nécessité d'une transfusion sanguine, localisation menaçant le pronostic fonctionnel (œil, syndrome des loges) ou vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou nécessité d'un geste hémostatique urgent.

D'autre part les évènements « cliniquement pertinents » sont définis comme tous les saignements ayant nécessité une consommation de soins (consultation ou appel à un médecin et/ou hospitalisation).

Le critère de jugement principal a ainsi été recueilli de manière prospective.

Les paramètres clinico-biologiques ont été recueillis de manière rétrospective par consultation des dossiers médicaux de chaque patient :

- terrain : âge, sexe, indication du traitement, induction ou non, lieu d'hospitalisation, antécédents (HTA, AVC, hémorragie antérieure, diabète, démence, cancer actif, insuffisance cardiaque), poids et IMC.
- Capacités fonctionnelles : chute dans l'année et évaluation du risque, autonomie, handicap sensoriel, barrière de langue.
- Facteurs socio-environnementaux : gestion du traitement (seul, famille, IDE, EHPAD), consommation d'alcool.

- Traitements associés : AINS, AAP, psychotropes, IRS, Amiodarone, IPP, ordonnance complexe, type d'AVK.
- Critères biologiques : hémoglobine, carence martiale, thrombopénie, insuffisance hépatique, dénutrition, syndrome inflammatoire, labilité de l'INR, fonction rénale (Cockroft, CKD-EPI, MDRD).

Les définitions de ces paramètres figurent en annexe.

Après recueil des facteurs nécessaires, les scores HAS BLED et ATRIA ont été calculés pour chaque patient selon les formules respectives. (*cf. annexe*)

Dans l'étude HAS-BLED, pour un score égal à 1 le taux de saignements associé est de 1.02% par an. Ce taux augmente à 3.74% pour un score de 3, à 8.7% pour un score de 4...etc....

Selon l'ESC, les patients sont considérés à haut risque pour un score ≥ 3 .

Dans notre étude, nous avons donc dichotomisé les niveaux de risque comme suit:

- Risque faible 0-2
- Haut risque ≥ 3

Dans l'étude ATRIA, les patients sont classés en 3 catégories en fonction du score:

- Faible risque 0-3, < 1 % de saignement / an
- Risque intermédiaire = 4
- Haut risque ≥ 5 , plus de 5% de saignement par an

Modifiées en deux groupes pour notre analyse :

- Faible risque 0-4
- Haut risque ≥ 5

Nous avons testé les formules d'évaluation de la fonction rénale (Cockroft, MDRD, CKD-EPI) en tant que score hémorragique.

Un score dit de fragilité a été proposé à partir des variables suivantes : dénutrition, démence, dépendance (ADL < 6), chute dans l'année, polymédication, déficit sensoriel (auditif ou visuel).

Etait considéré comme « fragile », tout patient présentant un score ≥ 3 .

3. Analyse statistique

Analyse descriptive de la population

L'analyse descriptive porte sur l'ensemble des variables recueillies. Elle utilise les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, moyenne et écart-type pour les variables continues).

Analyse du critère principal

Concernant l'analyse du critère de jugement principal, le lien entre la survenue d'une hémorragie et les scores ATRIA et HAS-BLED a fait l'objet d'une analyse uni-variée par test du chi-deux après vérification des conditions de validité. Les valeurs de sensibilité, spécificité et les courbes ROC de chaque score (ATRIA et HAS BLED) ont également été comparées.

Analyse des critères secondaires

Dans un premier temps, une analyse uni-variée a été effectuée. Les Odds ratios ainsi que leurs intervalles de confiance IC95% ont été calculés pour chaque facteur. Des tests du chi-deux ont également été mis en œuvre. Pour les variables continues, les aires sous les courbes ROC ont été calculées.

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multi-variée. L'analyse multi-variée a utilisé un modèle de régression logistique simple. La variable dépendante était la survenue d'une hémorragie. Les variables explicatives étaient les facteurs composant le score ATRIA ainsi que les variables ayant un lien statistique avec un risque alpha de 0,30. Les variables les moins significatives ont été retirées une par une (démarche pas à pas descendante) jusqu'à obtention du modèle final.

Le risque de première espèce alpha ($p= 0,05$) a été utilisé.

Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Centre d'Investigation Clinique de Grenoble après procédures habituelles de data management et gel de base.

Le logiciel STATA® version 10 (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA) a été utilisé.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients :

Au total l'étude portait sur 208 patients, 52 cas ayant fait une hémorragie sous AVK, appariés à 156 témoins.

Dans le groupe « Cas », 46 patients étaient bien sous AVK, 5 patients ont fait une hémorragie alors qu'ils n'étaient plus sous AVK, les données sont manquantes pour 1 patient. Les hémorragies graves concernaient 16 patients.

Dans le groupe « témoins », 142 étaient sous AVK à 12 mois, 14 ne l'étaient plus.

La moyenne d'âge était de 83.1 ans chez les cas et 82.6 ans chez les témoins. Près d'un tiers des patients avait plus de 85ans.

Le tableau 1 reflète les caractéristiques des patients.

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le sexe, l'IMC moyen, l'induction ou non du traitement, l'indication des AVK, l'autonomie, le pourcentage de patients déments et le type d'AVK.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des 208 patients.

	Témoins N=156	Cas N=52	p value
Données démographiques			
Age, mean±SD	82.6±	83.1±	0.540
Age > 85ans	45/156 (28.85%)	16 (30.8%)	0.792
Hommes, n (%)	77 (49.4%)	26 (50.0%)	0.936
BMI, mean±SD (n)	25.2±4.9 (83)	25.7±3.6 (32)	0.250
Lieu d'hospitalisation , n/N (%)			0.971
GHM	65 (41.7%)	23(44.2%)	
CHUG	50(32.%)	17(32.7%)	
La Mûre	11(7.1%)	3(5.8%)	
Voiron	30(19.2%)	9(17.3%)	
Induction du traitement : oui n/N (%)	120/155 (77.4%)	36/52 (69.2%)	0.236
Indication traitement AVK			0.786
Cardiaque	92 (59%)	33(63.5%)	
Cardiaque et MTE	2(1.3%)	3(1.9%)	
MTE	60(38.4%)	18(34.6%)	
Autres	2(1.3%)	0(0%)	
Données cliniques			
Demence : oui , n (%)	30 (19.2%)	6 (11.5%)	0.204
Autonomie	98/155 (63.2%)	32/51(62.7%)	0.951
Type d'AVK, n/N (%)			0.531
Warfarine	73/156 (46.8%)	20/52 (38.5%)	
Fluindione	79/156 (50.6%)	31/52 (59.6%)	
Acenocoumarol	4/156 (2.6%)	1/52(1.9%)	

2. Validité et comparaison des scores de risque hémorragique :

Ensemble des hémorragies (52 patients)

La sensibilité du score HAS BLED est de 51.9% et sa spécificité de 59.6%.

Concernant le score ATRIA, la sensibilité est de 55.77% et la spécificité de 61.54%.

La Figure 1 compare les courbes ROC des deux scores. Le score ATRIA apparaît plus performant que HAS BLED pour prévoir l'ensemble des hémorragies (cliniquement pertinents et graves), avec des c-index respectifs de 0.59 et 0.56.

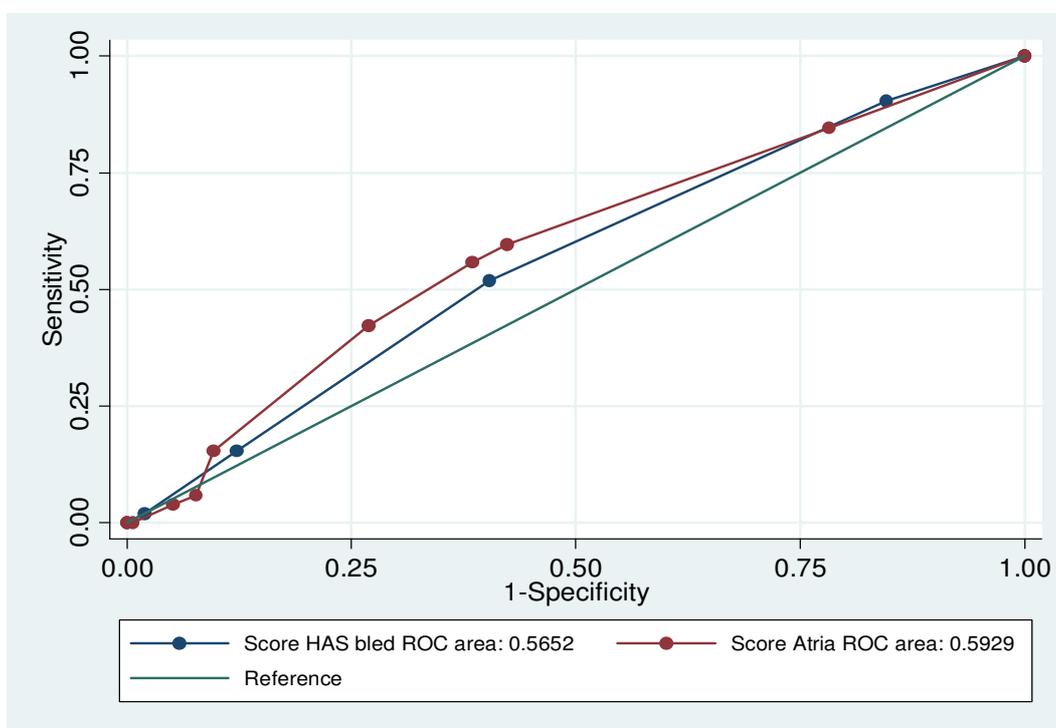


Figure 1 : Courbe Roc comparaison des scores (p=0.52)

Hémorragies graves (16 patients)

Pour ces cas, le score HAS BLED a une sensibilité de 62.5% et une spécificité de 59.6%.

La sensibilité d'ATRIA est de 75% et sa spécificité de 61.54%.

La Figure 2 compare les courbes ROC des deux scores. Le score ATRIA apparait plus performant que HAS BLED pour prévoir les hémorragies graves, avec des c-index respectifs de 0.64 et 0.61.

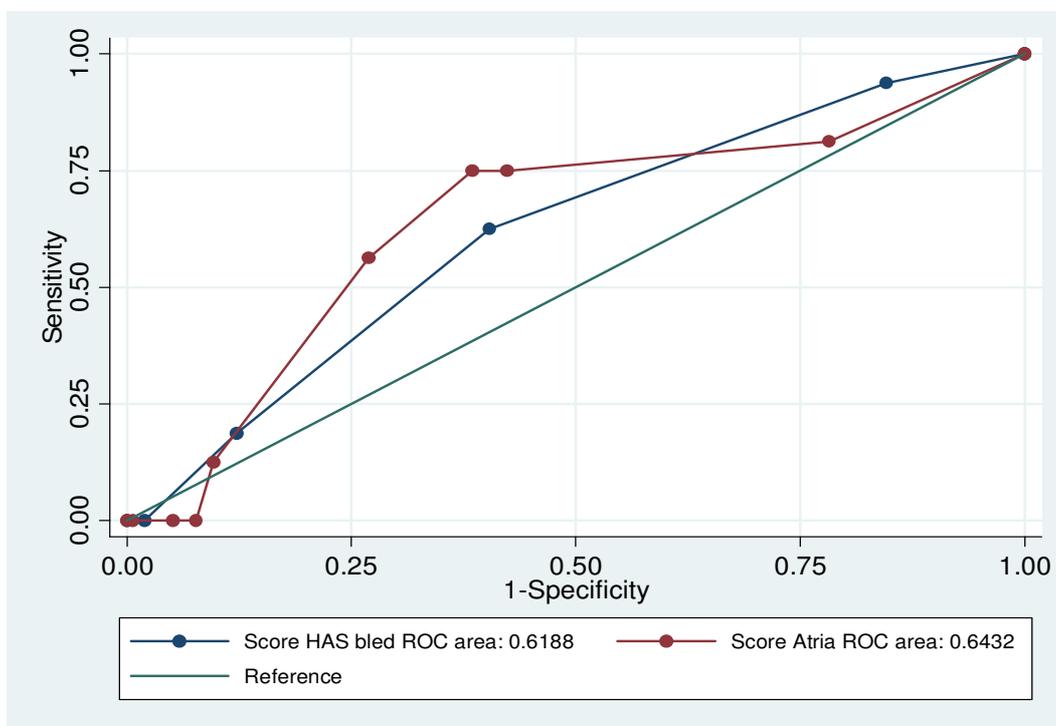


Figure 2 : Courbe Roc de comparaison des scores avec les cas les plus graves uniquement

Les 2 scores sont plus performants pour estimer le risque d'hémorragies graves que l'ensemble des hémorragies, ATRIA restant supérieur à HAS BLED.

3. Etude des facteurs intrinsèques et extrinsèques propres au sujet âgé

Analyse uni-variée

Tableau 2 : Analyse uni-variée des facteurs de risque d'hémorragies mineures et graves. N=208

	n (%)	Odd Ratio	95% IC	p
HTA	133 (63,9)	1,21	0,60-2,53	0,56
AVC	50 (24)	0,93	0,40-2,04	0,85
Antécédent d'hémorragie	20 (0,9)	2,18	0,72-6,21	0,1
Diabète	42 (20)	0,92	0,37-2,13	0,84
Chute dans l'année	61 (29,3)	0,83	0,37-1,77	0,61
Risque de chute	69 (33)	0,67	0,30-1,42	0,27
Cancer actif	22 (10)	1,46	0,47-4,09	0,43
Insuffisance cardiaque	63 (30)	0,91	0,42-1,89	0,79
Démence	36 (17)	0,54	0,17-1,45	0,2
Gestion du traitement seul	81(38)	0,78	0,38	0,46
Gestion du traitement /famille	38(18,2)	2,34	1,02-5,22	0,02
Gestion traitement / IDE	89 (42,7)	0,70	0,34-1,41	0,29
EHPAD	2 (0,09)	0	0,00-5,81	0,41
Perte d'autonomie	76 (36,5)	0,97	0,48-2,00	0,95
Alcool	11 (0,05)	1,13	0,18-4,95	0,85
Handicap sensoriel	32 (15,3)	0,81	0,27-2,11	0,65
Barrière de langue	9 (4,3)	1,53	0,23-7,47	0,55
AINS	6 (2,8)	0,6	0,01-5,56	0,64
AAP	72 (34,6)	0,88	0,42-1,79	0,71
Psychotrope	90 (43,2)	1,33	0,67-2,63	0,37
IRS	21(10)	2,55	0,88-7,08	0,04
Amiodarone	18 (8,6)	1,58	0,46-4,89	0,37
IPP	70 (33,6)	1,21	0,58-2,44	0,56
Ordonnance à risque	148 (71,1)	1	0,47-2,16	1
Anémie (F : Hb ≤120g/L / H : Hb ≤130g/l)	79 (37,9)	2,35	1,18-4,70	0,01
Carence martiale	17 (8,1)	1,75	0,49-5,53	2,29
Thrombopénie	19 (9,1)	0,53	0,09-1,99	0,33
Insuffisance hépatique	4 (1,9)	1	0,18-12,7	1
Dénutrition	77 (37)	1	0,48-2,08	0,97
Syndrome inflammatoire	88 (42,3)	1,09	0,51-2,34	0,79

On constate une augmentation du risque d'évènements hémorragiques chez les patients dont le traitement est géré par un membre de la famille (OR : 2.3 ; IC 95% : 1.02 à 5.22 ; p=0.023).

La gestion « seul » ou « par une IDE » du traitement n'est pas liée à une augmentation du risque.

La consommation d'antidépresseur de la classe des IRS est associée à une augmentation du risque (OR : 2.5 ; IC 95% 0.88 à 7 ; p=0.043).

La présence d'une anémie à l'instauration du traitement est, elle aussi, liée à un plus haut risque d'hémorragie de manière très significative (OR : 2.3 ; IC à 95% : 1.18 à 4.7 ; p=0.008).

Les 3 formules d'évaluation de la fonction rénale utilisées comme score de risque hémorragique à part entière, n'ont montré aucune efficacité. (Figure 3)

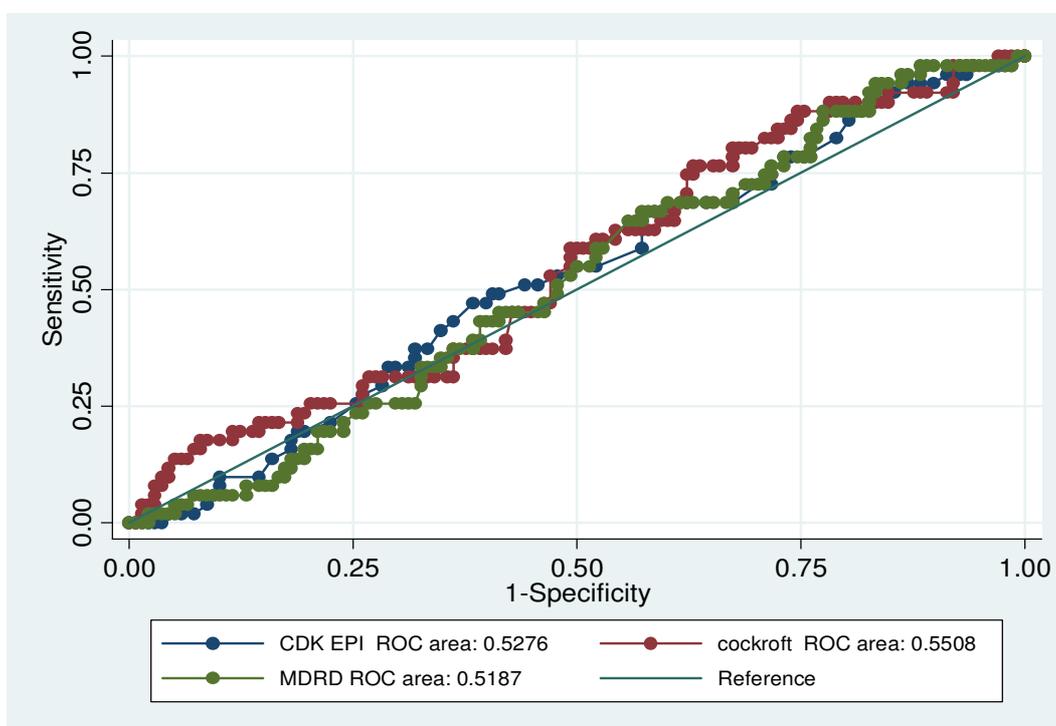


Figure 3: Courbe Roc des 3 variables continues d'insuffisance rénale

Analyses multi-variées

Tableau 3 : Analyse multi-variée des facteurs de risque d'hémorragies mineures et graves. N=208

	n (%)	Odd Ratio	95% IC	p
ATRIA \geq 5	89 (42,7)	2,28	1,16-4,46	0,01
Gestion du traitement/famille	38 (18,2)	2,73	1,25-5,95	0,01
IRS	21 (10)	2,94	1,12-7,71	0,03

En analyse multi-variée (avec ATRIA non décomposé), les facteurs IRS et traitement géré par la famille, sont retrouvés indépendamment associés à une augmentation du risque de saignement de tout type.

A partir des résultats de l'analyse uni-variée (tableau 2) et en décompensant ATRIA, nous avons construit un deuxième modèle multi-varié en considérant les variables « presque significatives » ($p \leq 0.3$). Cependant les résultats restent inchangés.

Tableau 4 : Analyse multi-variée de facteurs complémentaires ($p \leq 0.3$) de risque d'hémorragies mineures et graves. N=208.

	n(%)	Odd Ratio	95%IC	P
Anémie (F : Hb \leq 120g/L / H : Hb \leq 130g/l)	79 (37,9)	4,15	1,87-9,20	0
Cockoft < 30 ml/min	25(12)	0,68	0,42-1,08	0,1
Antécédent d'hémorragie	20 (0 ,9)	1,87	0,57-6,07	0,3
HTA	133 (63,9)	1,19	0 ,54-2,62	0,65
Démence	36 (17)	0,45	0,15-1,30	0,14
Risque de chute	69 (33)	0,84	0,37-1,90	0,69
IRS	21 (10)	3,88	1,36-11,03	0,01
Carence martiale	17(0 ,8)	1,34	0,28-1,44	0,65
Gestion du traitement/ famille	38 (18,2)	2,41	1,00-5,82	0,05
INR labile	49	0,64	1,3-6,8	0,28

De même, notre score dit « de fragilité » a une faible sensibilité (30.77%) et spécificité (66.67%) dans la prédiction du risque d'hémorragies mineures et graves.

Malgré le large éventail de données disponibles, aucun résultat significatif n'est retenu pour la proposition d'un nouveau score.

Amélioration du score ATRIA

En tenant compte des facteurs de risque précédemment retrouvés, nous avons modifié le score ATRIA en ajoutant les variables consommation d'IRS et traitement AVK géré par la famille, l'anémie étant déjà incluse dans le score initial.

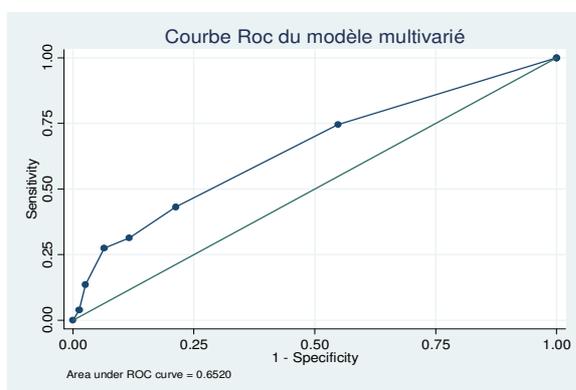


Figure 3 a: Courbe Roc du modèle ATRIA modifié

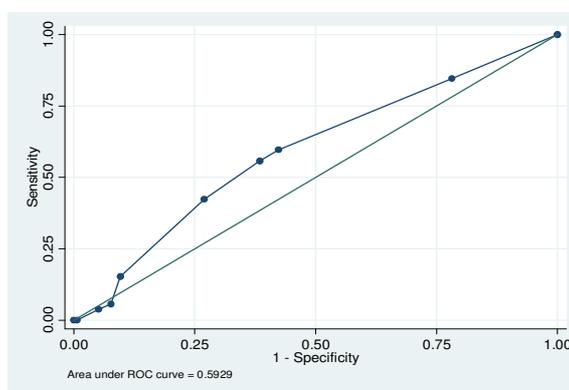


Figure 4b : Courbe Roc du score ATRIA

Le score ATRIA modifié par ces 2 variables est plus performant pour l'évaluation du risque de toute hémorragie. Le c-index est de 0.65 (Figure 4a) contre 0.59 pour ATRIA seul (Figure 4b).

DISCUSSION

1. Objectif principal :

Dans cette étude, nous avons étudié et comparé la performance des scores de risque hémorragique HAS BLED et ATRIA dans une population âgée de plus de 75 ans sous AVK, après éducation thérapeutique. Notre premier constat est la faiblesse de l'ensemble des c-index retrouvés ($< 0,7$). Ceci est possiblement dû à la sélection de patients bien particuliers puisque éduqués et suivis, le constat serait peut être différent au sein d'une population âgée tout venant.

Concernant le score HAS BLED, il a une faible sensibilité et spécificité dans cette catégorie de la population. Les c-index sont bas qu'il s'agisse de l'ensemble des hémorragies (0,56) ou des hémorragies majeures seules (0,61) traduisant le manque de performance du score. Dans l'étude princeps menée par R. Pisters en 2010 (11) (moyenne d'âge = 66.8 ans), le c-index concernant les hémorragies majeures était de 0.72.

Notre étude montre clairement la faiblesse du score HAS BLED et l'absence d'intérêt à l'initiation du traitement.

ATRIA a également une sensibilité et une spécificité faibles. Là aussi les c-index considérant l'ensemble des hémorragies (0,59) et les hémorragies majeures (0,64) démontrent un manque de performance de ce score dans la prédiction du risque hémorragique de la population âgée. Dans l'étude princeps de M. C. Fang menée en 2011(12), le c-index pour les hémorragies majeures étaient de 0.74.

Ces 2 scores s'avèrent plus performants dans la prédiction des hémorragies majeures que dans celle des évènements cliniquement pertinents.

Nos résultats de comparaison de ces 2 scores sont discordants avec les données de la littérature (études menées dans la population générale).

L'étude AMADEUS de 2012 (14) (moyenne d'âge = 70.2 ans) retrouvait en effet une supériorité significative d'HAS BLED sur ATRIA pour l'évaluation du risque de tout saignement. Cette étude montrait également une tendance à la supériorité d'HAS BLED pour les hémorragies majeures.

L'étude de Roldan et al. de 2012 (15) comparait les scores HAS-BLED et ATRIA dans la prédiction des évènements majeurs au sein d'une population plus jeune sous AVK (70-81 ans). Le score HAS-BLED apparaissait plus performant qu'ATRIA avec des c-index respectifs de 0.68 et 0.59.

Dans notre étude, nous avons démontré un net avantage du score ATRIA par rapport à HAS BLED pour prédire l'ensemble des hémorragies ($p=0.52$) comme les seules hémorragies graves.

Ce résultat est important car actuellement le score recommandé par l'ESC est HAS BLED. Il apparaît ce jour pourtant moins performant qu'ATRIA.

L'analyse multi-variée nous amène à penser que c'est la pondération de 3 attribuée à l'anémie au sein d'ATRIA qui peut expliquer cette différence.

2. Objectif secondaire :

La présence d'une anémie à l'initiation du traitement est associée à une augmentation du risque d'hémorragie. Dans une précédente étude prospective de Kagansky incluant près de 15000 patients (16), réalisée également un sein d'une population de plus de 80 ans éduquée aux AVK, aucune association significative n'était retrouvée. Il s'agit d'un résultat notable à prendre en compte à l'initiation du traitement anticoagulant, surtout pour des taux d'hémoglobine sub-normaux qui amèneraient le clinicien à pousser les investigations.

L'anémie est probablement le reflet d'une spoliation sanguine à minima notamment dans les cas de lésions digestives latentes et méconnues (angiodyplasie...) susceptibles de s'aggraver sous anticoagulant.

La combinaison AVK et IRS est associée à une augmentation des événements hémorragiques. Il s'agit d'un effet indésirable déjà connu pour cette classe thérapeutique et désormais confirmé chez le sujet âgé. (17)(18) Une méta analyse publiée en 2012 par D. Hackam (19) rapportait une augmentation significative des hémorragies intra-crâniennes sous IRS et l'augmentation significative du risque lors de l'association aux AVK.

Sur le plan physiopathologique il s'agirait d'un dysfonctionnement d'hémostase primaire lors de l'agrégation plaquettaire.

Les IRS interviennent ainsi comme facteurs aggravant le risque hémorragique, il s'agit d'un résultat à prendre en compte lors de la prescription d'antidépresseur chez les sujets âgé déjà à risque sous AVK.

Ce constat rappelle le problème de la poly-médication, et l'importance de la vigilance du prescripteur envers d'autres médicaments méconnus comme susceptibles de majorer le risque de saignement.

Nous n'avons retrouvé aucun lien significatif concernant d'autres médicaments pourtant bien connus comme majorant le risque d'hémorragie sous AVK (AINS, AAP). La

réponse se trouve au sein des éléments contenus dans l'éducation thérapeutique, les intervenants rappelaient aux patients l'extrême vigilance à avoir envers ces molécules voire leurs contre-indications, restreignant ainsi le risque d'automédication et de iatrogénie.

La gestion « seul » du traitement n'est pas associée à une augmentation du risque, probablement car il s'agissait de patients autonomes et comparables à la population générale. Ce résultat vient d'autant plus conforter l'intérêt d'un programme d'éducation thérapeutique dont l'efficacité a déjà clairement été démontrée. (20)

Mais si le patient n'est pas apte à recevoir l'éducation et gérer seul ce traitement complexe, alors mieux vaut confier cette responsabilité à un professionnel qu'à un membre de la famille.

L'étude des 3 formules (Cockroft, MDRD et CKDP-EPI) en tant que score de risque hémorragique montre qu'elles n'apportent rien en ce sens. On aurait pourtant pu penser que la formule de Cockroft et Gault prenant en compte l'âge, le poids et le taux de créatininémie aurait pu être un bon score de risque en elle-même.

Aucun lien significatif n'a été retrouvé concernant les autres facteurs intrinsèques et extrinsèques recueillis. Le défaut de puissance de notre étude est probablement responsable d'une partie de ces constatations.

Dans une grande étude prospective (EPICA 2011) (21) incluant plus de 4000 patients, menée par D. Poli au sein d'une population de plus de 80 ans éduquée après hospitalisation , les antécédents d'hémorragie et de chutes , le cancer actif et l'insuffisance rénale (clairance < 30mL/min) étaient associés de manière significative à une augmentation du risque d'hémorragies mineures et majeures.

De plus, l'étude de Kagansky (16) ne retrouvait aucun lien entre le risque hémorragique et la démence.

3. Limites :

Nous pouvons nous poser la question de la transposition de ces résultats à la population âgée ambulatoire.

Le mode de recrutement a peut-être favorisé un biais de sélection : l'étude portant uniquement sur des sujets hospitalisés bénéficiant d'une éducation thérapeutique. Or, tout patient (ou son aidant principal) chez qui l'on introduit un traitement AVK ne recevra pas nécessairement cette éducation. Nous avons également un faible nombre de patients en EHPAD.

Cependant, cette modalité de recrutement hospitalier nous a permis d'inclure des patients plus poly-pathologiques.

Concernant les chutes, nous avons évalué le risque par l'intermédiaire de 2 critères : présence d'au moins une chute dans l'année et évaluation du risque de chute par un kinésithérapeute ou par le Get up and Go test. Cependant, il existe un probable biais de mémoire concernant l'histoire de chute dans l'année passée, puisque cela a été recueilli pour l'essentiel auprès du patient et donc de manière rétrospective. De plus, pouvons-nous considérer qu'une personne ayant chuté une fois dans l'année est « à risque de chute » ?

Pour l'évaluation de la fonction rénale, nous avons utilisé la formule de Cockcroft et Gault. Cette formule estime la clairance de la créatinine et non le débit de filtration glomérulaire. Il s'agit de la méthode d'évaluation de la fonction rénale recommandée par l'HAS en décembre 2011 pour l'adaptation des posologies des médicaments. Or l'équation de Cockcroft et Gault sous-estimerait la fonction rénale du sujet âgé et n'est pas validée chez les plus de 75 ans.

Nous avons défini la dénutrition sur la base de l'albuminémie. Lorsque cette donnée était manquante, nous avons utilisé l'IMC (dénutrition si IMC inférieur à 20 kg/m²).

On peut se poser la question du dosage de l'albumine en contexte aigu d'hospitalisation. Afin de pallier à ce défaut, en cas de syndrome inflammatoire, nous avons corrigé ce taux en considérant que l'albumine baisse de 1 gramme quand la CRP augmente de 25 mg/l.

Nous n'avons malheureusement pas pu calculer un pourcentage de perte de poids car nous ne disposons pas d'un poids antérieur à l'hospitalisation. Ceci aurait été pourtant plus pertinent dans l'évaluation de l'état nutritionnel que l'IMC seul. En effet l'interprétation de l'IMC peut être faussée en cas de déshydratation ou d'obésité.

Dans le calcul du score HAS-BLED, nous avons rencontré des difficultés face à l'item « INR labile ». En effet, nous ne disposons pas systématiquement d'INR de suivi pour tous les patients. Lorsque nous en avons dans les semaines et les mois qui suivaient l'inclusion, ils étaient souvent en nombre trop insuffisant pour se faire une idée de leurs variabilités réelles.

La définition de l'INR labile dans HAS-BLED est « moins de 60% du temps dans la cible ». C'est une donnée très difficile à obtenir en pratique, nous en avons fait l'expérience. De plus elle est inconnue lors de l'induction du traitement.

Enfin, cette étude cas-témoins ne permet pas de conclure à des liens de causalité, en revanche elle met en évidence des associations pour lesquelles des études complémentaires seraient nécessaires.

4. Perspectives :

Lors de l'instauration d'un traitement AVK, il est important de prendre en compte ces conclusions.

La gestion du traitement par un professionnel est préférable si le patient n'en est pas capable, ce constat est valable pour l'ensemble des médicaments à marge thérapeutique étroite.

La prescription concomitante d'IRS engendre une augmentation du risque de complication hémorragique, ceci rappelle l'importance du risque d'interactions dans la poly-médication chez le sujet âgé.

Les scores d'évaluation du risque hémorragique existants ne sont pas performants dans la population âgée. ATRIA apparaît plus pertinent qu'HAS-BLED.

Notre étude a abouti à une proposition d'optimisation du score ATRIA afin de mieux évaluer le risque hémorragique des personnes de plus de 75 ans sous AVK éduqués.

Il serait intéressant que ce score modifié soit testé lors d'une étude prospective, au sein d'une population « tout venant ».

Une évaluation globale et répétée dans le temps, du terrain et de l'indication nous semble primordiale.

Enfin, le problème du risque hémorragique n'est pas résolu par l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux, ces derniers n'ayant, à ce jour, pas été étudiés spécifiquement chez le sujet âgé. Des études menées au sein de la population générale sont en cours.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : LEBELHOMME Audrey et SOAVE Claire

TITRE :

Evaluation du risque hémorragique des personnes âgées de plus de 75 ans sous anti-vitamine K, ayant reçu une éducation thérapeutique

CONCLUSION :

Les traitements anti-vitamine K constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes comme l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (prévalence de 5 à 15 % après 80 ans), les valvulopathies et la maladie thrombo-embolique veineuse (incidence annuelle de 1/100 patients après 75 ans).

Parallèlement, l'hémorragie est la principale complication du traitement anti-vitamine K et son taux augmente avec l'âge passant de 0,5 % chez les 40-50 ans à 5-15% à 80 ans. Ce problème ne semble pas résolu par l'arrivée des nouveaux anticoagulants et l'évaluation du risque hémorragique reste l'élément important à prendre en compte à l'instauration du traitement. Plusieurs scores ont été proposés comme outils d'évaluation (en 2006 HEMORR2AGE, en 2010 HAS-BLED recommandé par l'ESC et en 2011 ATRIA).

Ces scores ont été élaborés au sein d'une population relativement jeune, mais sont-ils applicables au sujet âgé chez qui la sommation des co-morbidités rend l'évaluation complexe ?

Nous avons réalisé une étude cas-témoins, nichée dans une étude de cohorte, dont l'objectif principal était d'évaluer et de comparer l'efficacité des scores HAS-BLED et ATRIA dans la prédiction du risque hémorragique chez la personne âgée de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique par le réseau GRANTED.

Notre objectif secondaire était d'étudier le lien entre les facteurs intrinsèques et extrinsèques au sujet âgé et le risque hémorragique. L'issue du travail était, si nécessaire, de proposer une amélioration d'un ou des scores existants afin de les optimiser chez les sujets âgés.

Nous avons utilisé la base de données de l'étude SCORE qui avait inclus des patients sous AVK ayant reçu une éducation thérapeutique, de mai 2009 à mai 2010. Le suivi était de 1 an. Le critère de jugement principal recueilli ainsi de manière prospective était la survenue d'une hémorragie grave ou d'un saignement cliniquement relevant validé par un comité d'événements critiques. D'autres paramètres clinico-biologiques ont été recueillis de manière rétrospective par consultation des dossiers médicaux de

chaque patient.

Au total 208 patients de 75 ans et plus ont été inclus, 52 cas ayant présenté une hémorragie, appariés à 156 témoins. La moyenne d'âge était de 81 ans.

Aucun score ne s'est avéré très performant dans la prédiction du risque au sein de cette population.

Le score ATRIA est plus performant que HAS-BLED pour prédire l'ensemble des hémorragies (c-index respectifs 0.59 versus 0.56, $p=0,52$) comme les hémorragies graves (c-index respectifs 0.64 vs 0.61).

En analyse multi-variée, étaient associées à une augmentation du risque hémorragique : l'anémie (OR= 2.6 ; IC à 95% 1.34 à 5.23 ; $p=0.005$), la consommation d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) (OR= 2.8 ; IC 95% 1.08 à 7.47 ; $p=0.034$) et la gestion du traitement par la famille (OR=2.8 ; IC 95% 1.28 à 6.15 ; $p=0.01$).

C'est probablement le poids attribué à l'anémie comme facteur de risque qui améliorait la sensibilité et la spécificité du score ATRIA.

L'ajout des variables, consommation d'IRS et gestion par la famille, améliorait la performance du score ATRIA dans la prédiction de l'ensemble des hémorragies avec une augmentation significative du c-index de 0,59 (ATRIA seul) à 0,65 (ATRIA amélioré).

Nos résultats suggèrent l'importance de la prise en compte de ces facteurs à l'instauration du traitement ainsi que la considération préférentielle du score ATRIA amélioré par ces données.

Notre étude montre la faiblesse des scores actuels au sein de cette population, et rappelle qu'une évaluation globale et répétée dans le temps, du terrain et de l'indication est primordiale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21/1/2013

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR

Bossard JC

BIBLIOGRAPHIE

1. Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK, Avril 2009. ANSM
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* oct 2010;31(19):2369–2429.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O’Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.* juill 2001;86(1):452–463.
4. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 20 nov 2002;288(19):2441–2448.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(12):1139–1151.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(10):883–891.
7. Eikelboom JW, O’Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am. Heart J.* mars 2010;159(3):348–353.e1.
8. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur. Heart J.* août 2006;27(16):1954–1964.

9. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu H-T, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am. J. Med.* mai 2010;123(5):446–453.
10. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb. Haemost.* nov 2007;98(5):980–987.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093–1100.
12. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19 juill 2011;58(4):395–401.
13. Surdosage en AVK situations a risque et accidents hemorragiques- HAS Avril 2008
14. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28 août 2012;60(9):861–867.
15. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a « real world » anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest.* 21 juin 2012;
16. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch. Intern. Med.* 11 oct 2004;164(18):2044–2050.
17. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ.* 22 sept 2001;323(7314):655–658.

18. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 16 oct 2001;104(16):1894–1898.
19. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 30 oct 2012;79(18):1862–1865.
20. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med*. sept 2008;23(9):1441–1446.
21. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 16 août 2011;124(7):824–829.

ANNEXES

1. Score HAS-BLED

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Définitions:

Hypertension artérielle : tension artérielle systolique >160 mmHg

Anomalie de la fonction rénale : dialyse, transplantation rénale ou créatininémie $\geq 200\mu\text{mol/L}$

Anomalie de la fonction hépatique : pathologie chronique hépatique telle que la cirrhose ou critère biologique (bilirubine > 2× la limite supérieure de la normale associée à ASAT/ALAT/PAL > 3× la limite supérieure de la normale)

AVC : antécédents d'AVC

Hémorragie : antécédents de saignement et/ou prédisposition à saigner, anémie...

INR labiles : Temps passé dans le cible < 60%

Drogues ou alcool : utilisation d'AAP, AINS ou consommation excessive d'alcool.

Taux de saignements de l'étude HAS BLED :

Score = 0: 1.13 %/an

Score = 1: 1.02 %/an

Score = 2: 1.88 %/an

Score = 3: 3.74 %/an

Score = 4: 8.7 %/an

Score = 5: 12.5 %/an

Les patients sont considérés à haut risque pour un score ≥ 3 .

2. Score ATRIA

Anémie	3 points
Age \geq 75 ans	2 points
Insuffisance rénale sévère	3 points
Antécédent hémorragique	1 point
Hypertension artérielle	1 point

Définitions :

Anémie : hémoglobine < 130 g/L chez l'homme, < 120 g/L chez la femme

Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 30 mL/min ou dialyse

Hypertension artérielle : diagnostique connu

3 catégories de risque hémorragique:

- score 0-3 : bas risque, < 1% d'hémorragies par an
- score 4 : risque modéré, taux de saignements 2.6% par an
- score 5-10 : haut risque, taux > 5% par an

3. Définitions :

Anémie : taux d'hémoglobine inférieur à 130 g/l chez l'homme ou 120 g/l chez la femme.

(Selon la définition de la World Health Organization)

Autonomie : évaluée par les ADL (ADL inférieur à 6) (cf. Annexe ADL)

Carence martiale : anémie microcytaire et/ou ferritine basse et/ou fer sérique bas et/ou transferrine augmentée et/ou coefficient de saturation de la transferrine très abaissé et/ou introduction d'une supplémentation en fer. (Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. HAS mars 2011.)

Carence en vitamine D : taux plasmatique de Vitamine D ≤ 25 nmol/L

Chute :

Risque de chute : évalué par le Get up and Go test. Nous avons considéré qu'il existait un risque de chute pour un temps d'exécution de l'exercice de plus de 20 secondes. Ou après évaluation par le kinésithérapeute du service d'hospitalisation, ou troubles de l'équilibre connus.

Une (ou plus) chute dans l'année : soit motif d'hospitalisation, soit signalée dans les antécédents, soit sur déclaration du patient.

Déficit en vitamine D : taux compris entre 25 et 75 nmol/L

Démence : antécédent connu dans le dossier médical ou MMS inférieur à 24 au moment de l'inclusion. (Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles : Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Paris: HAS; 2008.)

Dénutrition : hypoalbuminémie inférieure à 35 g/l. A défaut : IMC ≤ 20 kg/m²

Déshydratation : insuffisance rénale fonctionnelle (rapport urée/créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/L} > 100$) et/ou hyperprotidémie > 75 g/l et/ou hypernatrémie.

Evènements hémorragiques : alors que la caractérisation des hémorragies graves est relativement simple, la définition des hémorragies non graves est plus aléatoire. Nous avons

pris en considération toutes les complications hémorragiques nécessitant une « consommation » de soins : consultation médicale ou hospitalisation.

Nous caractérisons les hémorragies graves ou potentiellement graves selon la définition du dernier consensus de la HAS 2008. Les critères de gravité définis sont :

- L'abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique ;
- La localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel ;
- L'absence de contrôle par des moyens usuels et/ou la nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

Fragilité (Score adapté de) : selon la Société Française de Gériatrie et Gérontologie, la fragilité est « un état médico-social instable ». Il existe différentes définitions et propositions de mesure de ce concept. Pour notre étude, nous avons créé un score de fragilité s'inspirant des critères de Winograd.

Etait considéré comme « fragile », tout patient présentant un score ≥ 3 parmi :

Dénutrition = 1

Démence = 1

Dépendance (ADL < 6) = 1

Chute dans l'année = 1

Polymédication = 1

Déficit sensoriel (auditif ou visuel) = 1

HTA : antécédents d'hypertension artérielle traitée. Pour HAS-BLED : HTA non contrôlée dont la pression artérielle systolique est > 160 mmHg (selon la définition de l'étude)

INR labile : selon la définition utilisée dans le score HAS-BLED : temps passé dans l'INR cible inférieur à 60%.

Insuffisance cardiaque chronique: antécédent connu ou évaluation de la fonction cardiaque au moment de l'inclusion retrouvant une FEVG inférieure à 45 - 50% (correspondant à

l'insuffisance cardiaque systolique selon les recommandations 2008 de l'European Society of Cardiology).

Insuffisance hépatique : selon la définition utilisée dans le score HAS-BLED : cirrhose, (aspartate aminotransferase (ASAT)/ alanine aminotransferase (ALAT)/ alkaline phosphatase (PAL) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale). Par défaut : présence de l'antécédent « insuffisance hépatique » ou « cirrhose » dans le dossier médical, ou taux de prothrombine inférieur à 70% (avant AVK).

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère : DFG de 60 à 89ml/min/1,73m

Insuffisance rénale modérée : DFG de 30 à 59 ml/min/1,73m

Insuffisance rénale sévère : SFG de 0 à 29 ml/min/1,73m

Evaluation du débit de filtration glomérulaire par la formule Cockcroft et Gault qui reste la formule recommandée dans l'adaptation des posologies des médicaments. (Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte, décembre 2011).

A défaut, en l'absence de la donnée « poids », évaluation de la fonction rénale par la formule MDRD.

Remarque:

CDK EPI: $GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [if female] X 1.159 [if black]

Scr is serum creatinine (mg/dL), κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

Obésité : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Ordonnance complexe : nous avons créé un score d'ordonnance complexe correspondant à la présence d'au moins 2 critères sur les 3 suivants : présence d'un risque d'interaction des

AVK avec les autres médicaments de l'ordonnance, nombre de médicaments supérieurs ou égal à 5, plus d'une voie d'administration.

Polymédication : consommation concomitante de 5 médicaments ou plus. (*Minerva 2005; 4(8): 115-116 revue d'évidence based medecine*)

Risque d'interactions médicamenteuses : selon les 4 niveaux d'interactions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, à savoir : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, à prendre en compte. Thesaurus des interactions médicamenteuses, Afssaps, mars 2012.

Syndrome inflammatoire : selon les normes de la CRP des laboratoires des différents centres hospitaliers.

Thrombopénie : taux de plaquettes inférieur à 150 G/L.

Voies d'administration : per os, intraveineux, intramusculaire, sous-cutané, collyre ophtalmique, transdermique, inhalation.

4. ADL

Echelle des activités de la vie quotidienne - indice de Katz			
Activités	Définition d'une activité indépendante	Indépendant	
		Oui	Non
Soins corporels	Ne reçoit pas d'aide ou ne reçoit de l'aide uniquement pour se laver une partie du corps		
Habillement	Peut s'habiller sans aide à l'exception de laçer ses souliers		
Toilette	Se rend aux toilettes, utilise les toilettes, arrange ses vêtements et retourne sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur, un bassin ou un urinal pendant la nuit)		
Transfert	Se met au lit et se lève du lit et de la chaise sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur)		
Continence	Contrôle fécal et urinaire complet (sans accidents occasionnels)		
Alimentation	Se nourrit sans aide (sauf pour couper la viande ou pour beurrer du pain)		

5. MMS

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- 1. En quelle année sommes-nous ?
- 2. En quelle saison ?
- 3. En quel mois ?
- 4. Quel jour du mois ?
- 5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

- 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
- 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
- 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
- 9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
- 10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots : je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Cle | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Cle | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
- 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

- 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
- 26. Pliez-la en deux,
- 27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

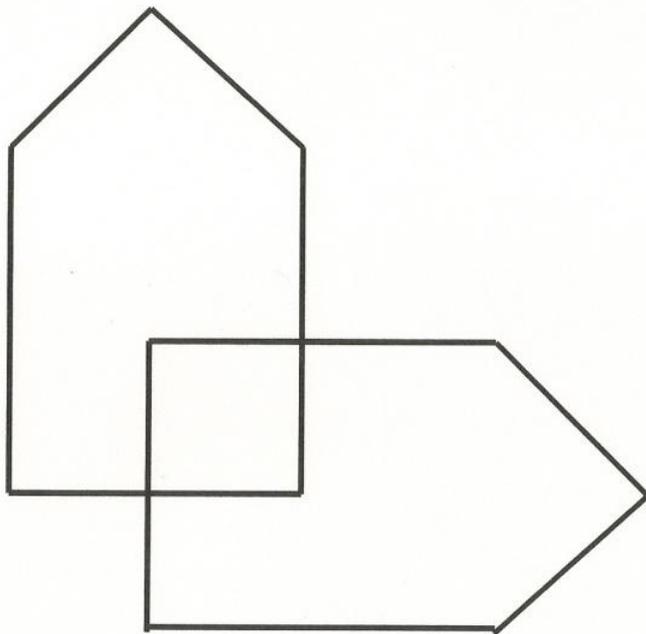
- 29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



6. Tableau de recueil des données

Identification patient:		Données patient	
Numéro de dossier / Nom :		Traitement	
Age:	ans	AINS	non
F	Sexe	AAIP	non
CHU	Centre hospitalier	Psychotrope	non
La Mère		Risque interaction:	non
FA	Indication AVK	Nombre de médicaments :	non
oui	Induction traitement?	PO	SC
		IM	IV
		Warfarin	Acanthosamarol
		Fludione	
Antécédents:		Autres	
HTA	non		
TA à l'inclusion :			
HTA non contrôlée (≥160)	non		
Insuffisance Hépatique	non		
AVC	non		
Atcd hémorragique	non		
Diabète	non		
Démence	non		
MMS: /50			
Chute (≥1 dans l'année)	non		
Risque de chute	non		
Cancer actif	non		
Mode de vie:		Biologie	
Gère seul son traitement?	non	Hémoglobine (g/l) :	
EHPAD?	non	Hématocrite (%) :	
Pesage IDE	non	VGM :	
Autonomie	non	Thrombocytes (G/l) :	non
ADL: /6		Adénine	non
Alcool	non	Carence martiale	non
Poids (kg) :		Thrombopélie	non
IMC (kg/m²) :		ASAT (U/l) :	
Dénutrition IMC <20	non	ALAT (U/l) :	
		gamma GT (U/l) :	
		PAL (U/l) :	
		TP (s) :	
		Insuffisance hépatique	non
		Créatinine (µmol/l) :	
		cockroft (ml/min) :	
		MDRD (ml/min) :	non
		Insuffisance rénale	
		Légère	
		Motivée	
		Sévère	
		Cléarence <50 ml/min	non
		Sodium (mmol/l) :	
		Potassium (mmol/l) :	
		Urée (mmol/l) :	
		Prothrombine (g/l) :	
		Déshydratation	non
		Albumine (g/l) :	
		Dénutrition	non
		CRP (mg/l) :	
		Syndrome inflammatoire	non
		Vitamine D :	
		Carence vitamine D	non
		Insuffisance Vitamine D	non
		INR	
		INR labile	non

LISTE DES PU-PH et MCU-PH, CHU de GRENOBLE

1. Professeur des Universités -Praticien Hospitalier 2011-2012

Service du Personnel Site Santé Mis à jour le 01 octobre 2011

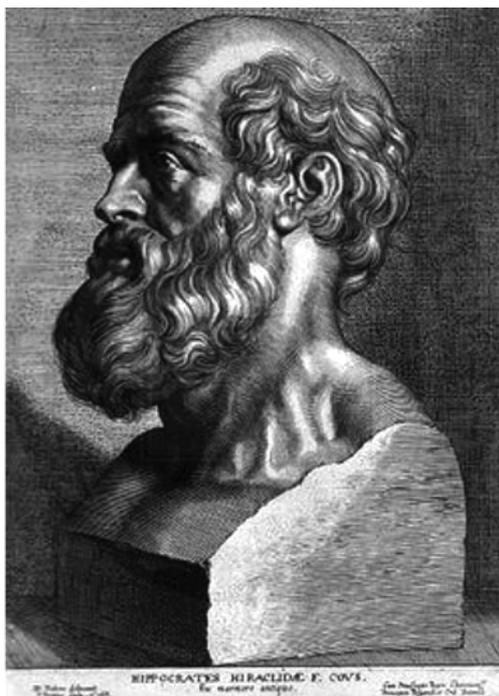
Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique

JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophthalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

2. Maître de Conférence des Universités -Praticien Hospitalier 2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Service du Personnel Site Santé Mis à jour le 01 octobre 2011



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.