Hémorragie grave et scores prédictifs : étude longitudinale sur 1 an de patients ambulatoires, éduqués, sous AVK

Nora Zenati

▶ **To cite this version:**

Nora Zenati. Hémorragie grave et scores prédictifs : étude longitudinale sur 1 an de patients ambulatoires, éduqués, sous AVK. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00956645

HAL Id: dumas-00956645

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00956645

Submitted on 7 Mar 2014

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

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

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
MEDECINE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

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°

Hémorragie grave et scores prédictifs : étude longitudinale sur 1 an de patients ambulatoires, éduqués, sous AVK.

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

Nora ZENATI
Née le 06/07/83 A La Tronche

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 26/09/13

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :	Monsieur le professeur Patrick CARPENTIER
Membres :	Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON
	Monsieur le Professeur Patrick IMBERT
	Monsieur le Professeur Gilles PERNOD
	Monsieur le Docteur Yoann GABOREAU

**LaFaculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune probation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

Faculté de médecine. Liste des postes PU-PH 2013-2014

Occupation Actuelle	Section.ss° CNU	Discipline Universitaire
ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	48.01	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	53.02	Chirurgie générale
BACONNIER Pierre Depuis 01/10/1993	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe Depuis 01/09/2006	51.02	Cardiologie
BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	47.02	Radiothérapie
BARRET Luc Depuis 01/10/1992	46.03	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe Depuis 01/05/1990	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude Depuis 01/10/1992	50.03	Dermato-vénérologie
BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François Depuis 01/09/2001	44.03	Biologie cellulaire
BETTEGA Georges Depuis 01/09/2013	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	49.03	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	53.01	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	51.01	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	42,03	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan Depuis 01/09/2011	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	47.01	Hématologie

CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick Depuis 01/10/1990	51.04	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves Depuis 01/09/1999	47.03	Immunologie
CHABARDES Stephan Depuis 01/09/2010	49.02	Neurochirurgie
CHABRE Olivier Depuis 01/09/2002	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe Depuis 01/09/2005	42.01	Anatomie
CHAVANON Olivier Depuis 01/09/2006	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe Depuis 01/09/2007	55.02	Ophtalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul Depuis 01/06/1990	42.01	Anatomie
CINQUIN Philippe Depuis 01/10/1992	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier Depuis 01/09/2003	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal Depuis 01/09/2007	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc Depuis 01/09/2009	48.03	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis Depuis 01/07/1992	46.02	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice Depuis 01/09/2010	48.03	Addictologie
DEMONGEOT Jacques Depuis 01/10/1989	(46.04)	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc Depuis 01/09/1997	52.04	Urologie
ESTEVE François Depuis 01/09/2004	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel Depuis 01/10/1992	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc Depuis 01/09/2001	53.02	Chirurgie générale
FERRETTI Gilbert Depuis 01/09/2000	43.02	Radiologie et imagerie médicale

FEUERSTEIN Claude Depuis 01/07/1992	44.02	Physiologie
FONTAINE Eric Depuis 01/01/2006	44.04	Nutrition
FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric Depuis 01/09/2011	47.01	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	50.01	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan Depuis 01/09/2011	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	49.02	Neurochirurgie
GODFRAIND Catherine Depuis 01/09/2013	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	54.02	Chirurgie infantile
HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	44/04	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	54.03	Gynécologie-obstétrique
HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	49.01	Neurologie
JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	54.05	Génétique
JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	50.01	Rhumatologie
KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	44.02	Physiologie
KRACK Paul Depuis 01/09/2003	49.01	Neurologie
KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	43.02	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José Depuis 01/09/2012	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	50.03	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	47.04	Génétique

LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	53.02	Chirurgie générale
LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	44.02	Physiologie
MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	51.02	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	51.04	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	46.02	Médecine et santé au travail
MAURIN Max Depuis 01/09/2002	45/01	Bactériologie-virologie
MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	45.01	Bactériologie-virologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
MORO Elena Depuis 01/09/2012	49.01	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	51.01	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	47.02	Cancérologie
MOUTET François Depuis 01/10/1990	50.04	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brulologie
PALOMBI Olivier Depuis 01/09/2011	42.01	Anatomie
PARK Sophie Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	49.02	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François Depuis 01/09/1996	48.01	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	49.05	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	51.04	Médecine vasculaire

PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	54.02	Chirurgie infantile
PISON Christophe Depuis 01/09/1994	51.01	Pneumologie
PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	47.01	Hématologie
POLOSAN Mircea Depuis 01/09/2013	49.03	Psychiatrie d'adultes
PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	54.03	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD Jean-Jacques Depuis 01/07/1991	52.04	Urologie
REYT Emile Depuis 01/10/1992	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	55.02	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	48.02	Réanimation, médecine d'urgence
SCOLAN Virginie Depuis 01/09/2013	46.03	Médecine légale et droit de la santé
SERGENT Fabrice Depui 01/09/2011	54.03	Gynécologie-obstétrique
SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	51.04	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	45.03	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	48.03	Pharmacologie fondamentale
TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	44.02	Physiologie
TIMSIT Jean-François	48.02	Réanimation
TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	51.02	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges Depui 01/09/2011	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	52.03	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Liste des postes MCU-PH 2013-2014

Occupation Actuelle	Section/ ss° CNU	Discipline universitaire
APTEL Florent Depuis 01/09/2012	55.02	Ophtalmologie
BOISSET Sandrine Depuis 01/09/2012	45.01	Bactériologie, virologie
BONNETERRE Vincent Depuis 01/09/2011	46.02	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge Depuis 01/10/1993	44.03	Biologie cellulaire
BOUZAT Pierre Depuis 01/09/2012	48.01	Anesthésiologie-réanimation
BRENIER-PINCHART M.Pierre Depuis 01/11/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël Depuis 01/09/2009	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary Depuis 01/09/2002	47.01	Hématologie, transfusion
DECAENS Thomas Depuis 01/09/2013		
DERANSART Colin Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
DETANTE Olivier Depuis 01/09/2009	49.01	Neurologie
DIETERICH Klaus Depuis 01/09/2012	47.04	Génétique
DUMESTRE-PERARD Chantal Depuis 01/09/2004	47.03	Immunologie
EYSSERIC Hélène Depuis 01/10/2009	46.03	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre Depuis 01/09/2010	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie Depuis 01/09/1995	43.02	Radiologie et imagerie édicale
GUZUN Rita Depuis 01/09/2012	44.04	Nutrition
LAPORTE François Depuis 01/10/1991	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

LARRAT Sylvie Depuis 01/09/2009	45.01	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Depuis 01/09/2001	44.02	Physiologie
LONG Jean-Alexandre Depuis 01/09/1999	52.04	Urologie
MAIGNAN Maxime Depuis 01/09/2013	48.04	Médecine d'urgence
MALLARET Marie-Reine Depuis 01/08/1992	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MARLU Raphaël Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
MAUBON Danièle Depuis 01/09/2010	45.02	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne Depuis 01/09/2011	42.02	Cytologie et histologie
MOUCHET Patrick Depuis 01/10/1992	44.02	Physiologie
PACLET Marie-Hélène Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François Depuis 01/02/2008	46.03	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent Depuis 01/01/2006	44.03	Biologie cellulaire
RAY Pierre Depuis 01/09/2003	47.04	Génétique
RIALLE Vincent Depuis 01/09/2001	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
ROUSTIT Matthieu Depuis 01/08/1990	48.03	Pharmacologie clinique
ROUX-BUISSON Nathalie Depuis 01/09/2012	44.01	Biochimie et génétique moléculaire
SATRE Véronique Depuis 01/09/2005	47.04	Génétique
SEIGNEURIN Arnaud Depuis 01/09/2013	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
STASIA Marie-Josée Depuis 01/08/1992	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick CARPENTIER

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre sens de la pédagogie que j'ai pu apprécier lors de vos présentations. Je vous remercie pour la motivation que vous donnezà vouloir aller de l'avant dans la compréhension de la médecine.Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Messieurs les Professeurs Jean-Luc BOSSON et Gilles PERNOD

J'ai été sensible à l'attention que vous avez portée à mon travail et aux conseils que vous m'avez prodigués pour sa réalisation. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse. Soyez assurés de mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Professeur Patrick IMBERT

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé. Vous avez œuvré pour que toutse déroule pour le mieux. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse. Je tiens à vous exprimer mes remerciements et ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Yoann GABOREAU

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie pour ta collaboration, ton soutien, tes remarques et conseils pertinents. Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Céline GENTY

Tu as su, avec disponibilité et bonne humeur, démystifier la partie statistique de ce travail. Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A l'Equipe du réseau GRANTED, Madame Nathalie VUILLARD et Vanessa GRIMAUD pour leurs collaborations à l'étude.

A mes parents, merci d'avoir été pour moi le plus beau modèle de courage et de patience, de m'avoir ouvert les yeux sur la dignité, la tolérance, le respect de soi et des autres. Encore merci de m'avoir toujours soutenue sur le plan moral, affectif et matériel.
A ma mère qui a toujours su m'offrir son sourire et son optimisme et qui m'a donné l'envie un jour dans mon enfance de devenir médecin et d'avoir fait en sorte que cela se réalise.
A mon père, moteur de ma réussite universitaire et qui est parti trop tôt. Je lui dédie cette thèse.

A Michelle VANICAT pour m'avoir si bien accueillieet dont le souvenir restera à jamais dans ma mémoire.

A mes frères et sœurs : vous avez su vous compléter pour répondre à mes attentes de petite sœur.

A Karim mon frère, pour ton extrême gentillesse et ta compréhension, j'espère un jour être un aussi bon médecin que toi. A Anne-Laure**,** pour sa collaboration à l'étude et pour m'avoir fait connaître ce sujet de thèse.

A Catherine, tu sais combien les mots peuvent me faire défaut dans certaines situations, accepte mes remerciements chaleureux.

A Annie GORBATCHEW, pour ton aide chaleureuse. Accepte mes remerciements.

A mes amitiés passées et présentes dont j'ai beaucoup appris.

Al'ensemble de mes professeurs et de mes chefs de clinique dont lesrapports furent aussi divers qu'enrichissants.Ce fut toujours agréable d'apprendre à leurs côtés.

A l'ensemble des patientsquels qu'ils soient et particulièrement à ceux qui sont partis en me laissant des leçons de vie.

SERMENT d'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, 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 donnerai mes soins gratuits 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 ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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.

NOTE SUR LE TRAVAIL DE THÈSE **14**
ABREVIATIONS **15**
RESUMÉ **17**
INTRODUCTION **18**
MATERIEL ET METHODE **20**
Type d'étude 20
Population étudiée 20
Variables d'intérêt, calcul des scores de risque hémorragique (annexe 1) 20
Critère de jugement 21
Mode de recueil et validation des données 22
Analyse statistique 23
RESULTATS **24**
Caractéristiques de la population 24
Incidence hémorragique 25
Comparaison des scores de risque d'hémorragie grave à un an 26
Modélisation du risque élevé d'hémorragie grave à 1 an 27
DISCUSSION **30**
Incidence du risque hémorragique grave 30
Performance des scores 31
Modélisation du risque élevé d'hémorragie grave à 1 an 33
Limites de l'étude et justification méthodologique 34
Implication immédiate 36
Perspective 37
Conclusion 37
CONCLUSION **38**
BIBLIOGRAPHIE **40**
ANNEXES **44**
Annexe1 : Score de risque hémorragique 44
Annexe 2: Questionnaire à l'inclusion 46
Annexe 3 : Questionnaire à 1 an 47

NOTE SUR LE TRAVAIL DE THÈSE

Cette étude est l'œuvre d'un travail collectif. Mon travail a débuté à la fin de mon premier semestre de Médecine Générale et s'est poursuivi tout au long de mon Internat. Mon travail a consisté en une recherche bibliographique, à contacter les médecins traitants de patients et certains patients pour récupérer des informations à 3 mois et 1 an (rôle d'investigatrice), puis à participer aux analyses statistiques.

D'autres travaux, dont les auteurs ont été impliqués dans l'étude, ont précédé ce travail. Il y a eu une thèsepour l'obtention du doctorat en Médecine, soutenue à la Faculté de Médecine de Grenoble le 30/10/10 par le Docteur Anne-Laure Vigliano. Elle était intitulée « Validation d'un score de risque hémorragique des patients traités par AVK en médecine praticienne de ville : **rationnel de l'étude**». Il y a également eu deux mémoires, le premier soutenu par le Docteur Xavier Racadot et le second par le Docteur Yoann Gaboreau. Ce dernier concernait les résultats à 3 mois, il était intitulé « SCORE : l'étude, les résultats à 3 mois. Validation d'un score de risque hémorragique des patients traités par AVK en médecine ambulatoire ».Il s'agissait d'un mémoire pour une soutenance de Master 2 en santé et population.

ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégantplaquettaire

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARC : Attaché de recherche clinique

ATCD : Antécédent

AUC : Aire Under Curve/Aire sous la courbe

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

CIC : centre d'investigation clinique.

CYP : cytochrome P

HAS : Haute Autorité de Santé

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history orpredisposition, Labile INR, Elderly (> 65 an), Drug/alcohol concomitantly.

HEMORR$_2$HAGES : Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Maligancy, Older, Reduceplatelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and history of stroke.

Hgb: Hémoglobine

H-R : Hazard-Ratio

Hte: Hématocrite

HTA : Hypertension artérielle

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IDM : Infarctus du myocarde

INR : International Normalized Ratio

ISCOAT : Italian Study On Complication of Oral Anticoagulant Therapy

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse.

OBRI : Outpatient Bleeding Risk Index

PAS : Pression artérielle systolique

ROC : Receiver Operating Characteristic

RVP : Rapport de vraisemblance positif

RVN : Rapport de vraisemblance négatif

URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

RESUMÉ

Introduction : Les Anti-Vitamines K (AVK) sont la première cause de mortalité et d'hospitalisation iatrogène pour hémorragie grave. Plusieurs études se sont intéressées à la construction et validation de scores de risque hémorragique dans diverses circonstances, principalement en milieu hospitalier. L'étude Score avait pour objectif chez des patients ambulatoires anticoagulés par AVK, quelle que soit l'indication, et éduqués pour cela, de valider le meilleur score prédictif du risque d'hémorragie grave. A défaut il s'agissait d'en modéliser un nouveau.

Matériel et méthode : Une étude épidémiologique descriptive longitudinale multicentrique par suivi d'une cohorte a été menée. De mai 2009 à décembre 2010, les patients ont bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique par un réseau ville-hôpital isérois. Les variables de sept scores prédictifs du risque hémorragique des patients sous AVK publiées dans la littérature ont été renseignées et complétées par d'autres variables d'intérêt. La survenue d'une hémorragie grave, définie par la Haute Autorité de Santé, constituait le critère de jugement principal. Les scores existants ont été comparés par leurs courbes ROC, leurs valeurs prédictives et leurs rapports de vraisemblances. Un modèle de cox a été utilisé pour sélectionner les facteurs de risque d'hémorragie grave les plus pertinents.

Résultats : Sur les 968 patients qui ont été inclus et suivis pendant 1 an en Médecine générale, 949 ont pu être analysés. L'âge médian était à 70 ans (54-81). Le taux d'incidence d'hémorragies graves à 1 an était de 2,4%(IC95=1,54-3,61).Les scores avaient une VPN assez similaire allant de 97,7 à 98,4%. Kuijer avait le meilleur RVN (0,10). ATRIA qui comprend l'anémie avait un AUC à 0.71 (IC95=0.60-0.80) et la meilleure sensibilité (39.1%), le RVP était à 4. OBRI avait un AUC à 0.72 (IC=0.61-0.81) et la meilleure VPP (10%), le RVP était à 4.5 mais la sensibilité était à 17.4%. L'anémie sévère (HR à 6,8 ;IC95=2,81-16,63), l'âge>65 ans (HR à 2,4 ;IC95=0,66-8,67) et la présence d'une chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin (HR à 2 ;IC95=0,80-4,83)étaient les trois facteurs de risques retenus après analyse multivariée pour modéliser un nouveau score. L'anémie sévère à l'inclusion, prise seule, suffisait à déterminer un risque élevé d'hémorragie grave.

Conclusion : Aucun score publié ne répond aux critères de validation pour prédire le risque de survenue d'hémorragie grave à 1 an dans une population ambulatoire éduquée à la gestion des AVK de tous types. Nous proposons un seul facteur de risque d'hémorragie grave : l'anémie sévère (Hgb<10g/l ou Hte<30%) pour prédire le risque d'hémorragie grave à 1 an.

INTRODUCTION

Les anti-vitamines K (AVK) sont des anticoagulants actifs par voie oraleadministrés en 2011 à 1.1million de français de 72,5 ans en moyenne (1) Ils sont représentés par les dérivés de l'indanedione : fluindione (Previscan®), les dérivés coumariniques : l'acenocoumarol (Sintrom®) et la warfarine (Coumadine®). Leurs indications sont nombreuses : maladie veineuse thrombo-embolique, prothèse valvulaire (à vie pour les mécaniques, jusqu'à 3 mois post-opératoires pour les biologiques), prévention des embolies systémiques (fibrillationauriculaire, cardiopathie valvulaire, cardiomyopathie dilatée décompensée, embolie systémique récidivante, syndrome des antiphospholipides).

Les AVK sont en France la première cause d'hospitalisation pour accidents iatrogènes et la première cause de mortalité par iatrogénie directe. 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 17000 par an, soit 13% des hospitalisations secondaires à de la iatrogénie. En 2004, l'étude ENEIS (Etude Nationale sur les Effets Indésirables liés aux Soins) a confirmé cette responsabilité, due pour moitié à l'inadaptation du traitement (sous-dosage ou surdosage) et pour moitié aux effets indésirables de l'anticoagulant dans des conditions normales d'emploi. Le nombre de décès attribué aux AVK a été estimé entre 5000 et 6000 par an.

La perception subjective d'un risque élevé de saignement conduit à une sous-prescription des AVK malgré l'indication posée (2). La balance bénéfices-risques devient alors en défaveur du patient. Le grand âge et le risque de chute sont les principales causes évoquées par les médecins dans la non prescription ou sous-prescription d'un AVK (2). Pour aider le praticien dans cette évaluation délicate du rapport bénéfices-risques, plusieurs travaux ont proposé d'identifier des facteurs de risque d'hémorragie sous AVK.

Certains de ces facteurs de risques ont été combinés pour créer des scores prédictifs individuels du risque hémorragique (3-10). Ils possèdent des critères difficilement applicables en pratique clinique ou mal définis. Certains d'entre eux n'ont pas été validés prospectivement. Ceux qui le sont ont des performances diagnostiques insuffisantes pour influencer la pratique clinique (11). Ils concernent le plus souvent un type d'AVK, la warfarine. En France, le plus prescrit est la fluindione (81,4%) (1).Ils portent sur des groupes

de patients aux comportements hétérogènes vis-à-vis de l'utilisation des AVK, atteints soit uniquement d'une fibrillation auriculaire soit d'une maladie veineuse thrombo-embolique. Ils ont été établis sur une population hospitalière ; or, les médecins généralistes prescrivent majoritairement les AVK, 79% des prescriptions selon un état des lieux réalisé en 2002 par l'URCAM de l'Ile de France, toutes molécules et toutes causes confondues (12).

L'objectif de notre étude était de valider le score de risque le plus pertinent parmi les scores existants pour prédire la survenue d'un accident hémorragique grave à un an dans une population de Médecine générale éduquée quelle que soit la molécule AVK et l'indication. A défaut, il s'agissait d'en proposer un nouveau, avec des paramètres simples, fiables et facilement applicables.

L'étude était également un audit d'un programme d'éducation thérapeutique validé dans Educ'AVK, programme d'éducation thérapeutique venant appuyer le praticien dans sa stratégie de la gestion des AVK en termes de sécurité–efficacité (13). Il s'agissait donc d'identifier les facteurs de risques résiduels à l'éducation thérapeutique aux AVK en vue de l'améliorer.

MATERIEL ET METHODE

Type d'étude

Etude épidémiologique descriptive longitudinale multicentrique au sein d'une cohorte prospective.

Population étudiée

De mai 2009 à décembre 2010, 50 à 60 patients incidents par mois ont été recrutés par plusieurs centres investigateurs dans le département isérois : les cabinets d'angiologues, les cliniques, les centres hospitaliers dont le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Pour être inclus, les patients devaient être traités par AVK pour au moins 3 mois, indépendamment de la molécule et de l'indication, avoir bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique par le réseau ville-hôpital GRANTED (Grenoble Angiologic Network for Thromboembolic Diseases) et être suivis pendant un an en médecine ambulatoire. Les patients non inclus étaient ceux exprimant un refus de participation à l'étude et ceux participant à l'étude des nouveaux anticoagulants oraux.

Variables d'intérêt, calcul des scores de risque hémorragique (annexe 1)

Les variables de sept scores prédictifs du risque hémorragique des patients sous AVK publiés dans la littérature ont été renseignées. Ces variables incluaient : l'âge, l'HTA traitée, le diabète, les maladies neuropsychiatriques, le cancer actif (en cours de traitement ou palliatif), les antiagrégants plaquettaires, la thrombopénie(plaquettes<75G/L), l'anémie sévère (Hgb<100g/L ou Hte<30%), l'insuffisance rénale sévère (Cockcroft inférieur à 30mL/min), l'insuffisance hépatique (cirrhose, ASAT /ALAT≥3), la consommation d'alcool (>21 verres/semaine chez l'homme et >14 chez la femme)et les antécédents suivants : hémorragies cérébrales ou digestives, AVC ischémique, infarctus du myocarde, artériopathie symptomatique des membres inférieurs et chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin.

D’autres variables d’intérêt ont été recueillies : consommation de plus de trois médicaments et test *Up and go (14)*.

Nous n’avons pas renseigné la consommation d’AINS, l’INR (item du score HAS-BLED), la variabilité génétique du cytochrome P450 2C9 (item du score HEMORR$_2$HAGES).Ils n’ont donc pas été pris en compte pour le calcul du score HAS-BLED et HEMORR$_2$HAGES. Chaque score était calculé selon les modalités décrites dans leurs études respectives sauf pour HAS-BLED et HEMORR$_2$HAGES qui sont des scores modifiés. Les variables non renseignées n’ont pas été prises en compte dans le calcul de ces scores. La cotation du score HAS-BLED et HEMORR$_2$HAGES s’est donc faite respectivement sur 8 et 11 au lieu de 9 et 12.

Trois niveaux de risques étaient classiquement définis : bas, intermédiaire, élevé. Pour chaque score, les catégories « risque hémorragique bas et intermédiaire » ont été regroupées en une. La catégorie à fort risque hémorragique était conservée en l’état.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude était la survenue d’une hémorragie grave à un an. L’hémorragie grave possède diverses définitions (15), nous avons retenu celle issue du dernier consensus de la HAS (16) qui la définit comme présentant au moins un des critères suivant :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.

- instabilité hémodynamique : PAS <90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle systolique habituelle ou pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou tout signe de choc.

- nécessité d’un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.

- nécessité de transfusion de culots globulaires.

- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intraspinale,intra-oculaire et rétro-orbitaire,hémothorax,hémopéritoine ethémo-rétropéritoine,hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë et hémarthrose.

Les hémorragies non graves, définies par l'absence de l'un des critères ci-dessus mais par la nécessité d'une consommation de soins par contact avec le médecin traitant ou une hospitalisation, n'ont pas été prises en compte dans ce travail.

Mode de recueil et validation des données

Les données à l'inclusion étaient recueillies par une infirmière à l'aide d'un questionnaire complété au moment de l'éducation des patients aux AVK (annexe2).Ce questionnaire a été adressé pour validation au médecin traitant.

D'autres questionnaires ont été adressés à tous les médecins traitants à 3 et 12 mois (annexe 3) avec les objectifs de recueil des données manquantes de l'inclusion, du critère de jugement principal et des variables d'intérêt. En cas de non-réponse, une relance téléphonique était effectuée à 4 et 13mois par un médecin investigateur. En cas d'impossibilité à répondre ou de décès, un Attaché de Recherche Clinique (ARC) était chargé de contacter par téléphone les patients ou leurs familles.

Les comptes-rendus liés à la survenue d'un événement majeur étaient extraits par l'ARC (hémorragie, récidive thrombo-embolique, hospitalisation, décès). A défaut, une enquête de proximité était menée par les médecins co-investigateurs pour cerner les circonstances de survenue des évènements majeurs.

Un contrôle qualité des données était effectué par :

- une procédure de contact téléphonique des patients à un an par le réseau GRANTED et par courrier croisant les déclarations des complications hémorragiques avec d'autres sources (questionnaires des médecins traitants à 3 et 12 mois, relances téléphoniques des médecins traitants à 4 et 13 mois par les médecins investigateurs). En cas de discordance d'informations entre le médecin traitant et le patient, nous avons retenu l'information émanant du médecin

traitant sauf pour l'information survenue d'une hémorragie grave, nous avons privilégié la réponse positive.

- un comité de validation des évènements majeurs, composé des membres du comité de pilotage indépendant dans la gestion de la base des données. Ce comité devait faire une revue systématique des comptes-rendus associés aux complications, notamment les hémorragies, afin de les valider comme graves ou non. En cas de décès, son rôle était de déterminer s'il y avait un lien de causalité entre hémorragie grave et décès.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été sous la responsabilité du CIC de Grenoble unité d'épidémiologie clinique (Pr JL Bosson).L'analyse a été effectuée avec le logiciel STATA 12.

La comparaison des performances pronostiques des différents scores appliqués à notre cohorte de patients s'est faite par l'étude de l'aire sous la courbe des courbes ROC correspondantes, par l'étude des valeurs prédictives et des rapports de vraisemblances.

Un modèle de coxe a été utilisé. La variable à expliquer était la survenue d'une hémorragie grave. Les variables explicatives étaient les données médicales considérées comme pouvant être des facteurs de risque d'hémorragie grave. L'analyse a été univariée puis multivariée.

L'évaluation de l'incidence des évènements hémorragiques graves a été faite par l'établissement d'une courbe de Kaplan Meyer avec estimation de l'intervalle de confiance à 95%.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Sur les 968 patients inclus, 949 âgés de 17 à 100 ans ont été analysés. Trente et un pour cent de la population avaient moins de 60 ans. Le tableau 1 résume les caractéristiques de la population à l'inclusion.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques des patients à l'inclusion		Population (n=949) n (%)*
Age (médiane, percentiles 25-75)		70 (54-81)
Sexe féminin		461 (48,6%)
Indication AVK	MVTE	462 (49%)
	Cardiologique	358 (37,8%)
	mixte	002 (0,21%)
	autre	125 (13,2%)
Induction AVK		798 (84%)
Antécédents d'hémorragie (cérébrale et digestive)		54 (5,7%)
Cancer actif (en cours de traitement ou palliatif)		44 (4,6%)
Chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin		142 (15%)
Insuffisance rénale		50 (5,3%)
Insuffisance hépatique		23 (2,3%)
HTA (traitée)		411 (43,3%)
Diabète		128 (13,5%)
Athérome clinique (AVC ischémique, IDM, artériopathie symptomatique des membres inférieurs)		72 (7,6%)
Anémie sévère(Hgb< 100g/l ou Hte < 30%)		97 (10,2%)
Thrombopénie (plaquettes<75G/l)		22 (2,32%)
AAP		206 (21,7%)

* sauf commentaire opposé

Incidence hémorragique

Le taux d'incidence des hémorragies graves à un an était de 2,4 %, IC95=1,54-3,61 (figure1), et le taux d'incidence des hémorragies globales de 14 %, IC95=11,9-16,4. Sur les 23 hémorragies graves : une était survenue à l'arrêt des anticoagulants, 18 étaient survenues chez les patients qui à l'inclusion débutaient le traitement AVK, 4 étaient survenues chez les patients qui à l'inclusion étaient déjà sous AVK. L'incidence de l'hémorragie grave ne différait pas significativement entre la population qui commençait le traitement AVK (figure 2) et ceux qui étaient déjà sous AVK à l'inclusion (P du Logrank=0.98). Dans la population qui commençait à l'inclusion le traitement AVK, l'incidence du risque hémorragique grave (figure 2) survenant avant 3 mois était à 3,5 % et l'incidence après 3 mois à 1,9 % Le Hazard-Ratio comparant ces deux incidences était à 1,8 (IC95=0,60-5,15 ; P=0,11)

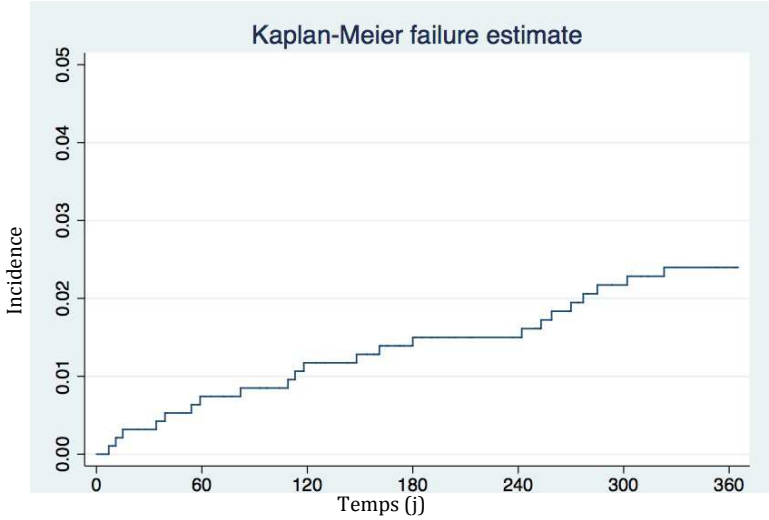


Figure 1 : Incidence cumulée de l'hémorragie grave à 1 an à partir de l'inclusion

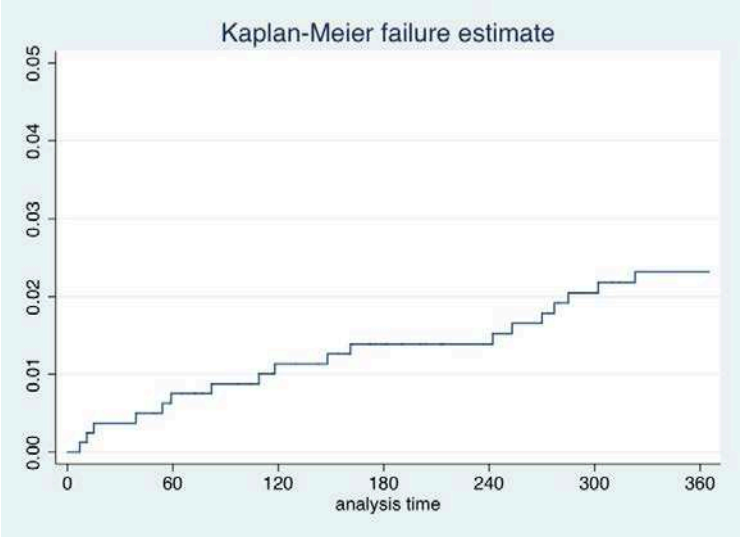


Figure 2 : Incidence cumulée de l'hémorragie grave à 1 an à partir de l'introduction du traitement AVK

Comparaison des scores de risque d'hémorragie grave à un an

Les différents outils statistiques permettant d'évaluer la performance des scores de risque d'hémorragie grave à un an sont reportés sur le tableau 2.Ils sont établis à partir des informations portées sur le tableau 3. Le tableau 3 montre, pour les différents scores, la répartition des patients dans les catégories à risques faible et élevé, ainsi que la répartition des hémorragies graves dans ces deux catégories de risque. Il y figure également le nombre de patients classés à risque élevé pour éviter une hémorragie grave.

Tableau 2 : Performance statistique des scores représentés par leurs aires sous la courbe (AUC), leurs sensibilités (sens), spécificités (spec), valeurs prédictives négatives (VPN), valeurs prédictives positives (VPP), rapports de vraisemblance négatifs (RVN), rapports de vraisemblance positifs (RVP).

SCORE	AUC* (IC95)	Sen (%)	Spé (%)	VPN (%)	VPP (%)	RVN	RVP
SCHIREMAN	0,72 (0,60-0,84)	8,7	98,9	97,8	16,7	0,9	8,1
OBRI	0,72 (0,61-0,81)	17,4	96,1	97,9	10	0,9	4,5
KEARON	0,72 (0,62-0,81)	34,8	84,6	98,1	5,3	0,8	2,3
ATRIA	0,71 (0,60-0,83)	39,1	90,3	98,4	9	0,7	4
$HEMORR_2HAGES$	0,68 (0,59-0,78)	34,8	84,8	98,1	5,4	0,7	2,3
HAS-BLED	0,65 (0,55-0,74)	39,1	75,8	98	3,9	0,8	1,6
KUIJER	0,60 (0,50-0,70)	8,7	95,7	97,7	4,8	0,1	2

* Les aires sous la courbe sont déterminées sur les valeurs continues des différents scores et non par catégories

Tableau 3 : Incidence de l'hémorragie grave(HG) par catégorie de risque et pour chaque score associée au nombre de patients classés à risque élevé pour éviter une hémorragie grave.

SCORE	Nombre d'HG rapporté au nombre de patients et par catégories de risque		Nombre de patients classés à risque élevé pour éviter une hémorragie grave
	FAIBLE* (**)	ELEVE (***)	
SCHIREMAN	21/937 (2,2%)	2/12 (16,7%)	6
OBRI	19/909 (2%)	4/40 (10%)	10
KEARON	15 /799(1,9%)	8/150 (5,3%)	19
ATRIA	14/850 (1,6%)	9/99 (9%)	11
$HEMORR_2HAGES$	15/800 (1,9%)	8/149 (5,4%)	19
HAS-BLED	14/716 (2%)	9/233 (3,9%)	26
KUIJER	21/907(2,3%)	2/42 (4,7%)	21

* Risque faible : rassemble le risque bas et intermédiaire de chaque score
** Incidence de l'hémorragie grave chez les sujets à faible risque
*** Incidence de l'hémorragie grave chez les sujets à risque élevé

Modélisation du risque élevé d'hémorragie grave à 1 an

Après une analyse univariée (tableau 4) de l'ensemble des variables d'intérêt puis une analyse mutivariée, trois facteurs indépendants du risque hémorragique grave ont été identifiés (tableau 5) puis pondérés en fonction de leurs Hazard-Ratios. Nous avons attribué 3 points à l'anémie sévère et 1 point à l'âge>65 ans et également à la présence d'une chute dans l'année précédente ayant nécessité un recours à un médecin, au moment de l'introduction de l'AVK.

Tableau 4 : Analyse univariée du risque hémorragique grave

Facteurs de risque	Analyse univariée	
	HR [IC 95%]	P
Age > 60 ans	3.1 [0.9 - 10.4]	0.071
Age > 65 ans	4.6 [1.4 - 15.6]	0.014
Age ≥ 70 ans	2.2 [0.9 - 5.4]	0.083
Age > 75 ans	2.8 [1.2 - 6.7]	0.021
Age ≥ 85 ans	2.0 [0.7 - 5.3]	0.184
ATCD d'AVC (ischémique ou hémorragique)	1.8 [0.6 - 5.2]	0.309
ATCD d'hémorragie digestive grave	2.4 [0.6 - 10.4]	0.231
ATCD hémorragie (AVC hémorragique ou hémorragie digestive)	2.6 [0.8 - 8.8]	0.122
ATCD AVC ischémique	1.5 [0.4 - 4.9]	0.546
Sexe féminin	1.0 [0.5 - 2.4]	0.916
Cancer actif	2.3 [0.5 - 9.7]	0.273
Insuffisance hépatique ou rénale	0.7 [0.1 - 4.9]	0.677
Insuffisance hépatique	2.0 [0.3 - 14.8]	0.499
Insuffisance rénale	aucune hémorragie parmi les patients avec insuffisance rénale	
Alcool	aucune hémorragie parmi les patients avec alcool	
Anémie sévère	10.0 [4.3 - 23]	0.000
HTA traitée	0.8 [0.3 - 1.8]	0.519
Thrombopénie sévère ou AAP	2.0 [0.8 - 4.7]	0.126
AAP	1.7 [0.7 - 4.3]	0.229
Thrombopénie sévère	4.2 [1.0 - 18.2]	0.051

Facteurs de risque	Analyse univariée	
	HR [IC 95%]	P
Chute dans l'année ou risque de chute ou maladie neuropsychiatrique	2.0 [0.8 - 4.7]	0.120
Chute dans l'année	3.5 [1.4 - 8.2]	0.005
Risque de chute *(Up and Go)*	1.5 [0.5 - 4.3]	0.501
Maladie neuropsychiatrique	3.0 [0.7 - 12.8]	0.139
Diabète	2.5 [1.0 - 6.4]	0.056
Athérome clinique	1.2 [0.3 - 5.3]	0.776

Tableau 5 : Modèle multivarié en intégrant les variables dont P<0.05 en univarié

Facteur de risque	Hazard-Ratio	P	IC95
Anémie sévère (Hgb<10g/l ou Hte < 30%)	6,8	0,000	2,81-16,63
Age > 65 ans	2,4	0,187	0,66-8,67
Chute dans l'année	2	0,141	0,80-4,83

Nous avons tenté de modéliser un score en combinant ces trois facteurs de risque d'hémorragique grave. Pour chaque patient, le score a été calculé en additionnant les points liés à la présence des facteurs de risque : anémie sévère à l'inclusion, âge>65 ans, antécédents de chute dans l'année. Ce calcul appliqué à notre cohorte a mis en évidence un taux d'incidence croissant du risque hémorragique en fonction de la somme des points permettant d'identifier 2 niveaux de risque : bas pour les patients avec un score de 0 à 2, élevé pour les patients avec un score ≥3 (tableau 5).

Tableau 6 : Modélisation du risque d'hémorragie grave à 1 an en valeur continue et par catégories selon l'anémie sévère (3pt), l'âge>65 ans (1pt), la chute dans l'année (1pt)

	Nombre de patients (n, %)	Nombre de patients avec hémorragies graves (n, %)
Nombre de points		
0	360 (37,9)	0 (0)
1	404(42,6)	9 (2,2)
2	88 (9,3)	2(2,3)
3	7 (0,7)	1 (14,3)
4	60 (6,3)	7(11,7)
5	30 (3,2)	4 (13,4)
Catégorie de risque		
BAS (≤ 2)	852 (89,8%)	11 (1,3%)
ELEVE (≥3)	97 (10,2%)	12 (12,4%)

La présence d'une anémie sévère à l'inclusion permet à elle seule de définir le risque élevé d'hémorragie grave sous AVK.

DISCUSSION

Incidence du risque hémorragique grave

Le taux d'incidence annuel moyen des saignements majeurs sous AVK rapporté depuis 1995 est de 3% (17).

RE-LY (18) et ROCKET AF (19) sont des études qui avaient été menées sur les nouveaux anticoagulants oraux. RE-LY portait sur 18113 patients et comparait le Dabigatran aux AVK. Dans le groupe AVK, l'incidence des hémorragies graves était de 3,36% et l'incidence des hémorragies globales était de18,15%. ROCKET AF portait sur 14264 patients et comparait le Rivaroxaban aux AVK. Dans le groupe AVK, l'incidence des hémorragies graves était de 3,4% et l'incidence des hémorragies globales était de 14,6%.

Dans notre étude, l'incidence des hémorragies graves à 1 an était de 2,4% et l'incidence des hémorragies globales était de 14%.

Il y a donc peu de complications hémorragiques dans notre étude. Cela peut être expliqué par l'effet bénéfique de l'éducation thérapeutique mais aussi par le fait que nous avions inclus des patients qui étaient déjà anticoagulés de longue date. En effet dans « ISCOAT Study »(20), où le traitement AVK était débuté à l'inclusion, le risque hémorragique était significativement plus important dans les trois premiers mois suivant l'initiation du traitement AVK.

Les études ATRIA et HAS-BLED qui ne portaient pas spécifiquement sur une population qui initiait un traitement AVK, avaient respectivement comme incidence d'hémorragie grave à 1 an, 1,4 et 1,5%.

L'hypothèse de l'effet bénéfique de l'éducation thérapeutique est la plus probable car nous n'avions pas, dans notre étude, de différence significative entre la population qui, à l'inclusion initiait un traitement AVK, et celle qui était déjà sous AVK (P du Logrank=0.98).

La différence d'incidence d'hémorragie grave aurait également pu être expliquée par le fait d'avoir, selon les études, une définition de l'hémorragie grave différente. Cependant, dans les études où l'incidence des hémorragies graves était élevée, la définition n'était pas plus restrictive.

Dans « ISCOAT Study », la définition était similaire à la nôtre et l'incidence des hémorragies graves à 1 an était à1,1%, l'incidence des hémorragies non graves à 6,2%. La population dans « ISCOAT Study » était une population qui débutait un traitement AVK à l'inclusion mais qui était suivie dans une clinique spécialisée pour les patients sous anticoagulants.

Dans notre étude, en prenant la population dont le traitement AVK avait été induit à l'inclusion, et en comparant le taux d'incidence d'hémorragie grave avant trois mois (3,5%) et après (1,9%), on constate qu'il y a plus d'hémorragies graves dans les trois premiers mois du traitement AVK (H-R=1,8) mais de façon non significative (IC95=0,60-5,15 ; P=0,1). Ce constat est donc différent d' « ISCOAT Study » qui rapporte un risque d'hémorragie grave avant trois mois plus important (H-R=1,75) mais de façon significative (P=0,001).

L'explication pourrait être que l'éducation thérapeutique délivrée au sein de notre étude et à l'introduction du traitement AVK est efficace dans la première période du traitement AVK.

Performance des scores

L'AUC en prenant en compte la sensibilité et la spécificité, évalue de façon globale la performance des scores. Dans notre étude, l'ensemble des aires sous la courbe ROC était assez similaire et inférieure à 0,80. La performance globale de chacun des scores ne semble donc pas être satisfaisante.

Les valeurs prédictives négatives des différents scores sont très bonnes et assez similaires, la probabilité de ne pas avoir d'hémorragie grave chez les patients classés à faible risque est donc très élevée pour l'ensemble des scores. Cependant seul le score de Kuijer a un RVN satisfaisant (0,13).

ATRIA a la meilleure sensibilité (39,1%) mais une VPP à 9% donc moins élevée que le score OBRI qui a une sensibilité à 17,4% mais une VPP à 10%. Dans le score ATRIA, il faudrait, pour éviter une hémorragie grave, classer 11 patients à risque élevé et dans le score OBRI en classer 10. Il s'agirait de patients qu'on pourrait à tort ne pas anticoaguler alors que pour ces patients, le bénéfice d'être sous anticoagulant serait supérieur au risque de survenue d'hémorragie grave. Le score OBRI sélectionne une personne de moins par hémorragie grave détectée, mais le score ATRIA à l'avantage d'inclure l'anémie. Le RVP de ces scores est inférieur à 5, ils sont donc insuffisants pour être recommandé en pratique clinique.

Le score Schireman paraît intéressant avec une VPP à 16,7% et un RVP à 8,1. Dans le score de Schireman, pour éviter une hémorragie grave, il faudrait classer 6 patients à risque élevé. Cependant le score de Schireman a une très faible sensibilité (8,7%) et il est donc peu utile en terme de stratégie préventive du risque hémorragique grave sous anticoagulant. La détection

d'un petit nombre d'hémorragies sur un faible nombre de personnes (2/12) peut également faire évoquer un aléa statistique. Les performances statistiques du score de Schireman sont donc peu fiables.

Dahri et Loewen ont en 2007 réalisé une métanalyse des différents scores du risque hémorragique grave à 3 mois, 1 et 2 ans, existant dans la littérature (OBRI, Kuijer, Shireman et HEMORR$_2$HAGES). Leur conclusion était qu'aucun de ces scores de risque clinique ne permet de prédire, à l'instauration du traitement, la survenue d'un accident hémorragique, ni son absence, avec un niveau de confiance suffisant pour influencer la décision thérapeutique en pratique clinique. Dahri et Loewen ont considéré que la performance diagnostique du score était forte si le RVP était supérieur à 10 et le RVN inférieur à 0,10. Or, on peut considérer que les performances diagnostiques sont importantes si le RVP est supérieur à 5 et le RVN inférieur à 0,20.

Nous pouvons donc dire qu'aucun score de risque ne permet de prédire, à l'instauration du traitement AVK, la survenue d'un accident hémorragique grave à 1 an mais que pour prédire son absence, le score de kuijer parait être satisfaisant. Au vu des valeurs prédictives négatives, l'ensemble des scores serait satisfaisant pour exclure la survenue du risque hémorragique grave chez les patients classés à faible risque mais seulement si ces scores étaient appliqués à une population similaire à la nôtre en termes de prévalence du risque hémorragique.

Les études américaine AMADEUS (21) et française du projet de Loire Valley (22) dans la fibrillation auriculaire, publiées en 2012, ont comparé notamment, à l'aide des courbes ROC, les scores ATRIA, HAS-BLED et HEMORR$_2$HAGES. Elles ont montré que l'évaluation du risque hémorragique grave des patients en fibrillation auriculaire était mieux appréciée par le score HAS-BLED. L'AUC était à 0,60 (IC95=0,56-0,63) dans l'étude AMADEUS et à 0,61 (IC95=0,59-0,63) dans l'étude de Loire Valley. Le score HAS-BLED est le score de risque d'hémorragie grave recommandé par la Société de Cardiologie canadienne et européenne (23-24).
Dans notre étude, ce score a l'une des performances globales la moins satisfaisante bien que meilleure dans le sous-groupe de patients n'ayant pas d'AAP (AUC=0,70 ; IC95=0,59-0,82). La différence observée pour ce sous-groupe est également rapportée dans l'étude de validation du score HAS-BLED. Nous avons pris, pour notre étude, un score HAS-BLED modifié car nous n'avions pas la variable« labilité de l'INR ». L'absence de prise en compte

de cette variable, associée à une population d'étude différente, peut expliquer la faible performance de ce score ici. La variabilité de l'INR étant significativement reliée au saignement, son intégration dans un modèle de risque donnerait une augmentation de la valeur prédictive.

Dernier né, le score ATRIA, par son recueil exhaustif de variables est meilleur que le score HAS-BLED reconstitué.

Modélisation du risque élevé d'hémorragie grave à 1 an

Nous avons mis en évidence trois facteurs de risque d'hémorragie grave à 1 an : l'anémie sévère, l'âge>65 ans et la présence d'une chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin. A elle seule l'anémie sévère à l'inclusion détermine un risque élevé d'hémorragie grave. Il s'agit d'un item facile à recueillir et sans coût supplémentaire, l'hémoglobine devant toujours être renseignée chez les patients pour lesquels on discute de l'anticoagulation.
L'anémie sévère est le seul facteur de risque qui se distingue réellement des autres. Dans la littérature, l'anémie est également identifiée dans différents scores (4; 6-10) comme un facteur d'hémorragie grave. Dans notre étude, l'anémie ne peut pas être le reflet d'une hémorragie infra-clinique précipitée par la mise sous AVK car les hémorragies graves sont survenues à distance de l'inclusion, de manière linéaire dans le temps. L'anémie, à l'introduction du traitement, reflète donc une prédisposition à saigner sous AVK, un terrain à risque.

Dans une moindre mesure, une association est mise en évidence avec la présence d'une chute dans l'année mais pas avec la présence du risque de chute évaluée par le test *Up and go*. Le test *Up and go* est un outil diagnostique du risque de chute par trouble de l'équilibre validé, informatif et simple à réaliser (14).Le sujet est assis sur un fauteuil, se lève, marche trois mètres devant lui, fait un demi-tour, et retourne s'asseoir. En dessous de 20 secondes, le test est considéré comme satisfaisant. Il y a donc probablement une différence entre les patients chuteurs et à risque de chute, mais la différence peut également être expliquée par un recueil insatisfaisant du test *Up and go* (15% de données manquantes). La chute, qui concerne un patient sur trois de plus de 65 ans (14) avec un taux de récidive d'en moyenne 39% à un an (26), n'est prise en compte que dans le score HEMORR$_2$HAGES.

Le seuil de l'âge retenu dans notre étude est de 65 ans, c'est la tranche d'âge la plus significativement associée au risque d'hémorragie grave. L'âge est un facteur de risque controversé suivant les études qui considèrent des limites d'âge différentes (25). Les études avec niveau de preuve plus élevé sont en faveur d'une association entre âge et risque hémorragique, généralement supérieur à 75 ans voire 65 ans pour les hémorragies intracérébrales (25).

Les insuffisances rénale et hépatique n'étaient pas associées, dans notre étude, aux risques d'hémorragies graves mais cela ne signifie pas qu'il y ait un manque d'association réelle. Le manque d'association ici peut être dû à un manque de puissance, dans notre étude, la population avec insuffisance rénale et hépatique est faiblement représentée. Les patients traités par anticoagulants avec une insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale grave sont rarement rencontrés en soins primaires. Ceci conforte l'idée que le choix du score prédictif à utiliser doit être fonction de la population traitée.

De même, l'indépendance des hémorragies graves avec l'alcool peut être due à une sous-estimation de la consommation.

Dans notre étude 21,7% de la population traitée par AVK était également traitée par antiagrégants plaquettaires ; l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires en association avec les AVK n'augmente pas le risque hémorragique. Une étude rétrospective réalisée au Danemark sur 40812 patients (27) a montré que l'incidence du risque hémorragique grave sous AVK était augmentée par l'association avec l'Aspirine et encore plus par l'association avec le Clopidogrel. Donc dans notre étude, le manque d'association peut être expliqué par l'éducation qui met en garde contre cette association médicamenteuse reconnue dangereuse.

Limites de l'étude et justification méthodologique

La définition des variables des scores était parfois approximée. Nous avons parfois dû définir certaines variables différemment. **L'HTA** est un item présent dans le score HEMORR$_2$HAGES et HAS-BLED, le seul à la définir :(HTA systolique > 160 mmHg). Pour notre étude, nous avons pris en compte toutes les HTA traitées. **La thrombopénie**, item du score HEMORR$_2$HAGES, n'est pas définie individuellement. Elle est incluse dans les troubles fonctionnels plaquettaires accompagnés des antiagrégants plaquettaires (AAP).

L'utilisation d'AAP pour le score HAS-BLED est comprise dans un item plus général comprenant également les AINS. Pour notre étude, nous avons défini la thrombopénie comme un taux de plaquettes < 75G/L (seuil à 90G/L dans l'étude ATRIA). Pour l'utilisation de médicaments, nous n'avons pas renseigné précisément l'utilisation d'AINS mais pris en compte s'il y avait une association de plus de 3 médicaments. **L'anémie,** dans l'étude ATRIA, était définie comme un taux d'hémoglobine <13g/dL chez l'homme et <12g/dL chez la femme. Dans les autres scores comme dans notre étude, le seuil retenu était celui d'une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine < 10g/dL ou une hématocrite inférieur à 30%.**L'alcoolisme** n'est pas défini dans les scores HEMORR$_2$HAGES et Shireman, Dans le score HAS-BLED, il est défini comme une consommation d'au moins 8 unités par semaine. Pour notre étude, nous avons pris la définition française (21 verres par semaine en moyenne chez l'homme et 14 chez la femme).Nous avons défini **l'insuffisance rénale** par une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min. Dans les autres scores, elle est déterminée par le taux de créatinine, par exemple supérieur à 200µmol/L, pour HAS-BLED.**L'insuffisance hépatique** était définie par la présence d'une cirrhose ou des transaminases à au moins 3 fois la normale. **Les antécédents de saignement** n'ont pas été différenciés suivant leur survenue ancienne ou récente comme dans Shireman. **L'antécédent de chute**, item du score HEMORR$_2$HAGES, a dans notre étude, été défini comme le fait de se retrouver dans l'année involontairement sur le sol avec pour conséquence la nécessité d'un recours à un médecin.

La variabilité de l'INR et la variabilité génétique du cytochrome P450 2C9 (item du score HEMORR$_2$HAGES), n'ont pas été renseignées dans notre étude mais également dans leurs études respectives, puisque les données étaient manquantes. Il semble qu'un point, pour chacune de ces variables, avait été attribué à l'ensemble de la population d'étude. Dans notre étude, nous avons fait l'inverse, nous n'avons pas considéré ces variables. Nous avons pensé que la variabilité génétique du cytochrome P450 2C9 et la variabilité de l'INR ne devaient pas concerner la majorité de la population sous AVK. Notre attitude a donc pu, pour le score HAS-BLED et HEMORR$_2$HAGES, minorer à tort mais de très peu le nombre de personnes classées à haut risque. Ces variables n'ont également pas pu être prises en compte dans le modèle de Cox pour l'analyse des facteurs de risque.

Chaque score définit classiquement trois niveaux de risque : bas, intermédiaire, élevé. Cependant, aucun score n'a prouvé un seuil de contre-indication à l'anticoagulation. L'intérêt pratique de ces scores est d'évaluer si la probabilité du risque hémorragique est faible ou élevée. Nous avons donc, pour chaque score de risque, décidé d'agréger les catégories à risques bas et intermédiaire.

Nous avons pris, dans l'étude, des sujets déjà sous AVK et d'autres non ; or, des études mentionnent que le risque hémorragique est maximal à l'introduction des AVK (17, 20, 28). Cependant, les sujets qui étaient inclus dans l'étude, étaient probablement considérés à risque élevé de saignement, raison pour laquelle ils ont reçu un programme d'éducation thérapeutique et nous avons donc pensé que le niveau de risque entre ces sujets était homogène. Ce choix a été conforté par l'absence de différence statistique significative observée entre ces deux groupes de patients en terme d'hémorragie grave.

Nous avions un nombre limité d'hémorragies graves et il est possible que nous n'ayons pas pris en compte, dans l'analyse univariée, certains facteurs potentiels de risque hémorragique grave, comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, pour lesquels il est démontré une association avec le risque hémorragique sous AVK (29). Cela peut laisser suggérer qu'il y ait d'autres facteurs de risque d'hémorragie grave à 1 an.

Implication immédiate

L'éducation thérapeutique est nécessaire puisqu'elle prend en compte des facteurs de risque connus et modifiables et semble être efficace à l'initiation du traitement AVK. Elle doit intégrer la connaissance d'autres facteurs de risque résiduels à l'éducation : l'anémie sévère (Hgb<100g/l ou Hte<30%), l'âge>65 ans, la présence d'une chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin. L'anémie sévère doit sensibiliser le médecin et les acteurs de l'éducation thérapeutique à plus de précautions et de vigilance en matière de gestion du traitement AVK.

Le médecin devra réévaluer régulièrement la durée du traitement AVK pour qu'elle soit la plus courte possible. En effet, la durée de l'anticoagulation est un point important de l'estimation du risque de saignement puisque dans notre étude, la survenue des hémorragies

graves à 1 an est continue et progressive. Lors de cette réévaluation l'anémie sévère sera alors un élément décisionnel important.

Perspective

Nous avions une population rendue plus homogène dans ses comportements vis-à-vis des AVK car éduquée. Ceci augmente la possibilité d'extrapoler les résultats ultérieurement aux nouveaux anticoagulants oraux. Ces nouveaux anticoagulants oraux sont caractérisés par un meilleur profil d'utilisation : posologie standard pour tous les patients, pas de surveillance biologique. Mais ils ont les mêmes risques hémorragiques indépendamment du comportement du patient et de son médecin. La problématique de la caractérisation des populations à risque reste donc entière.

Conclusion

Ainsi aucun score existant dans la littérature ne peut être utilisé en médecine ambulatoire après éducation thérapeutique pour prédire le risque de survenue d'hémorragie grave à 1 an. En médecine praticienne de ville l'anémie sévère suffit pour prédire un risque élevé d'hémorragie grave à 1 an. L'anémie sévère (Hgb<100g/l ou Hte<30%) associée à d'autres évaluations du patient : état cognitif, acceptation et adhésion au traitement, sera un élément décisionnel important pour préjuger de la poursuite ou non d'une anticoagulation par AVK.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Nora ZENATI

TITRE : Hémorragie grave et scores prédictifs : étude longitudinale sur 1 an de patients ambulatoires, éduqués, sous AVK.

CONCLUSION

En 2011, 1,1 million de français ont été traités par AVK avec un âge moyen de 72,5 ans. Les AVK sont en France la première cause d'hospitalisation pour accidents iatrogènes (17000 /an) et la première cause de mortalité par iatrogénie directe (5000 à 6000 /an).
L'évaluation de la balance bénéfices-risques du traitement AVK est délicate. Malgré les indications posées, il y a beaucoup de sous-prescriptions ou non prescriptions du fait d'une perception subjective d'un risque élevé de saignements graves.
Il existe, dans la littérature, des scores prédictifs individuels du risque hémorragique grave mais avec chacun leurs limites, et établis pour la plupart, uniquement sur une population hospitalière. Pourtant, les AVK sont prescrits majoritairement par les généralistes.

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive longitudinale multicentrique par suivi d'une cohorte de mai 2009 à décembre 2010. Les patients ont bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique par un réseau ville-hôpital isérois. L'analyse a porté sur 949 patients, d'âge médian 70 ans (54-81), suivis en médecine générale. L'étude a montré qu'aucun score existant dans la littérature ne peut être utilisé en médecine ambulatoire après éducation thérapeutique pour prédire le risque de survenue d'hémorragie grave à 1 an. L'étude nous a permis de mettre en évidence trois facteurs de risque d'hémorragie grave à 1 an : l'anémie sévère (Hgb<100g/l ou Hte<30%), l'âge>65ans, l'antécédent de chute dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin. Le risque élevé d'hémorragie grave à 1 an est déterminé uniquement par la présence d'une anémie sévère.

Nous avions une population rendue plus homogène dans ses comportements vis-à-vis des AVK car éduquée. Lorsque ce nouveau score fera l'objet d'une validation prospective sur une autre série de patients, cela augmentera la possibilité d'extrapoler les résultats aux nouveaux anticoagulants oraux. Ces nouveaux anticoagulants oraux sont caractérisés par un meilleur

profil d'utilisation : posologie standard pour tous les patients, pas de surveillance biologique. Mais ils ont les mêmes risques hémorragiques indépendamment du comportement du patient et de son médecin. La problématique de la caractérisation des populations à risque reste donc entière.

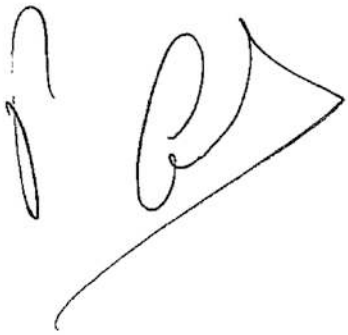
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 18/9/2013

LE DOYEN

J .P . ROMANET

LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR P CARPENTIER



BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport thématique de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. Consulté en 2013. URL : http://ansm.sante.fr/var/ansmsite/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf

2. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice : the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. Stroke. 2006; 37:1075-80.

3. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. Am J Med. 1987; 82:703-13.

4. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998; 105:91-9.

5. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med. 1999; 159:457-60.

6. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003; 349:631-9.

7. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. Chest. 2006; 130:1390-6.

8. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting haemorrhage. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF).

AmHeart J. 2006; 151:713-9.

9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. 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. 2010; 138:1093-100.

10. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA(Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol. 2011; 58:395-401.

11. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Thromb Haemost. 2007; 98:980-7. Review.

12. URCAM Ile de France. Surveillance des patients sous anti-vitamine K. 2004. Consulté en 2012. URL:http://www.drsmidf.fr/fileadmin/userupload/smamif/Etudes et statistiques/synthèses.

13. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. J Gen Intern Med. 2008; 23:1441-6.

14. Descamps C, Bosson Jl, Couturier P, Casset Jc et al. Evaluation des chutes chez les personnes âgées en médecine ambulatoire. La revue de Gériatrie. 1995; 20:302-7.

15. Pernod G, Godiér A, Gozalo C et al. French National Authority for Health French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding).Thromb Res. 2010 ; 126:167-74.

16. HAS. Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamine K en ville et en

milieu hospitalier. 2008. Consulté en 2011.
URL http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200809/surdosage en AVK situations à risque et accidents hémorragiques recommandations v2.pdf

17. McMahan DA, Smith DM, Carey MA et al. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. J Gen Intern Med. 1998; 13:311-6.

18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361:1139-51.

19. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:2334-5.

20. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al.Complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet. 1996; 348:423-8.

21. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y et al. 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. 2012; 60:861-7.

22. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I et al. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire ValleyAtrial Fibrillation project. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012; 941-8.

23. Société canadienne de cardiologie. Ligne directrice 2010 en matière de fibrillation auriculaire. Consulté en 2013. URL : http://WWW.ccsguidelineprograms.Ca

24. Taylor J. CardioPulse. A focused update to the ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012; 33:2623-4.

25. Gozalo C, Pernod G, Sié P, pour le groupe de travail des recommandations. Epidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les anti-vitamines K. STV 2008; 20: 21-55.

26. HAS. Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Argumentaire avril 2009. Consulté en 2013.URL :http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200906/chutes_répétées_person nes_âgées_-_recommandations.pdf

27. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospectiveanalysis of nationwide registry data. Lancet. 2009; 1967-74.

28. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology,prediction, and prevention. Am J Med. 1993; 315-28.

29. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brainhemorrhage: a meta-analysis. Neurology. 2012;1862-5.

ANNEXES

Annexe1 : Score de risque hémorragique

Scores	Facteurs de risque	Catégories	Points
OBRI (1998)	Age ≥65 ans(1pt) ATCD d'AVC (1pt) ATCD d'hémorragie digestive (1pt) Insuffisance rénale(créatinine>1,5 mg/dl) ou IDM ou Diabète ou Anémie(1pt)	**Bas** **Intermédiaire** **Elevé**	0 1-2 3-4
Kuijer (1999)	Age>60 ans (1.6 pts) Sexe féminin (1.3 pts) Cancer (2.2 pts)	**Bas** **Intermédiaire** **Elevé**	0 1-2 ≥3
Kearon (2003)	Age≥65ans (1pt) ATCD d'AVC (1pt) ATCD d'hémorragie digestive grave (1pt) Insuffisance rénale (1pt) Insuffisance hépatique (1pt) Diabète (1pt) Anémie ou thrombopénie (1pt) Antiagrégant plaquettaire (1pt)	**Bas** **Intermédiaire** **Elevé**	0-1 2 3 4
Shireman* **(2006)**	Age≥70 ans (1pt) Sexe féminin (1pt) ATCD d'hémorragie (cérébrale ou digestive) (1pt) Diabète (1pt) Alcool (1pt) Anémie (Hematocrite<30%) (1pt) AAP (1pt)	**Bas** **Intermédiaire** **Elevé**	<1.07 2-3 ≥4
HEMORR$_2$HAGES* **(2006)**	Age >75 ans (1pt) ATCD d'AVC ischémique (1pt) ATCD d'hémorragique (cérébrale ou digestive) (2pts) Chute dans l'année ou risque de chute ou maladie neuropsychiatrique (1 pt) HTA (1pt) Insuffisance hépatique ou rénale (1pt) Alcool (1pt) Cancer (1pt) Anémie (1pt) Thrombopénie ou AAP (1pt)	**Bas** **Intermédiaire** **Elevé**	0-1 2-3 ≥4

Scores	Facteurs de risque	Catégories	Points
HAS-BLED[***]	Age>65 ans (1pt)	**Bas**	0
(2010)	HTA> 160 mmhg (1pt)	**Intermédiaire**	1-2
	Insuffisance rénale (créatinine>200µmol/L) (1pt)	**Elevé**	≥3
	Insuffisance hépatique (ASAT/ALAT≥3)(1pt)		
	AVC ischémique (1pt)		
	AVC hémorragique ou hémorragie digestive ou anémie ou thrombopénie (1pt)		
	Alcool (8unités par semaine) (1pt)		
	AAP (1pt)		
ATRIA (2011)	Age≥75 ans (2pts)	**Bas**	≤3
	Anémie (Hgb<12g/l chez la femme, 13g/l chez l'homme) (3pts)	**Intermédiaire**	4
	Insuffisance rénale (3pts)	**Elevé**	≥5
	ATCD d'hémorragie (cérébrale ou digestive) (1pt)		
	HTA (1pt)		

[*]**HEMORR$_2$HAGES** : score modifié, variable génétique (CYP2C9*2 et/ou CYP2C9*3) non prise en compte

[**]**SCHIREMAN** (calcul du score à l'aide d'une formule) : (0,49×age 70+ 0, 32 × sexe féminin + 0,58×ATCD de saignement ancien + 0,62×ATCD de saignement récent + 0,71 × alcool / médicaments+0,27×diabète+0,86×anémie+0,32×antiagrégant plaquettaire).

[***]**HAS-BLED :** score modifié, variable, variabilité de l'INR non prise en compte

Annexe 2: Questionnaire à l'inclusion

CHU Grenoble | *Département de Médecine Générale* *Université Joseph Fourrier* | *Réseau GRANTED des pathologies Vasculaires*

Mme/Mr .....
Age : **Induction de traitement AVK** : oui ☐ non☐**Date de questionnaire :**

1. Le patient a-t-il desantécédents hémorragiques graves ?
- Hémorragie digestive (hospitalisé) .....oui ☐ non ☐

- AVC hémorragique (avez-vous saigné dans la tête) ....oui ☐ non ☐

2. Hypertension artérielle traitée .....oui ☐ non ☐
(si oui, nombre de traitement antihypertenseur……..)

3. Diabète traité (antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie) .....oui ☐ non ☐

4. Athérome clinique :
- Infarctus du myocarde de moins de 3 mois .....oui ☐ non ☐

- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (attaque cérébrale).oui ☐ non ☐
- Artériopathie symptomatique des membres inférieurs
(Avez-vous été opéré des artères).....oui ☐ non ☐

5. Traitement antiagrégant plaquettaire actuel (Aspirine, Plavix) :.....oui ☐ non ☐
6. Cancer actif (en cours de traitement ou palliatif) : .....oui ☐ non ☐
7. Alcoolisme : .....oui ☐ non ☐
8. Maladies neuropsychiatriques
(Alzheimer ou Parkinson ou toute autre cause de chutes à répétition) : …. oui ☐ non ☐
9. Dans les derniers 12 mois, avez-vous présenté une chute
ayant nécessité un recours à un médecin ? oui ☐ non ☐

Si possible, renseigner les items suivants :

10. Evaluation du risque de chute (test Up1Go en seconde) < 30s ☐ > 30 sec ☐

11. Thrombopénie actuelle (plaquettes inférieures à 75000) :.....oui ☐ non ☐
12. Anémie actuelle(hémoglobine inférieureà 10g/dl ou
hématocrites inférieurs à 30%) :.....oui ☐ non ☐
13. Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). oui ☐ non ☐

14. Maladies hépatiques (cirrhose ou élévation des transaminases X 3) .....oui ☐non ☐

Annexe 3 : Questionnaire à 1 an

CHU Grenoble — *Département de Médecine Générale, Université Joseph Fourrier* — *Réseau GRANTED des pathologies Vasculaires*

A l'attention du

Grenoble, le

Chère Madame, Cher Monsieur,

En partenariat avec le **Département de Médecine générale (Dr P. IMBERT)** et **avec le soutien logistique du CHU et du réseau Granted**, nous menons actuellement une enquête évaluant le risque hémorragique des malades traités par AVK en validant un score prédictif du risque hémorragique.

Ce travail fera également l'objet d'un mémoire et d'une thèse dans le cadre de notre spécialité de Médecine Générale.

Vous avez déjà répondu à l'enquête de 3 mois. Celle-ci est renouvelée à 1 an.

Auriez-vous l'amabilité de remplir le questionnaire ci-dessous et de nous le renvoyer grâce à l'enveloppe timbrée jointe ?

MERCI DE VOTRE AIDE

Nora ZENATI
Interne Médecine Générale
CHU de Grenoble

Vous suivez Mme/Mr
N° Patient réseau :

Traité(e) par AVK depuis

Arrêt du traitement AVKoui ☐non ☐

Si ouimois d'arrêt des AVK :……..

Date de réponse : / /

1. Dans les 9 derniers mois :

- **Le patient vous a-t-il contactéou consultépour un saignement mineur ou une hémorragie ?**
…… ……oui ☐non ☐
Merci de préciser l'évènement : ……

- Le patient a-t-il été hospitalisé pour une hémorragie ?……oui ☐ non ☐

2. Dans les 9 derniers mois :

- Le patient a-t-il récidivé une maladie thromboembolique ?……oui ☐ non ☐

Conformément à la législation, ce dossier a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL en date du 17.04.2009.

Contact si besoin : Dr IMBERT Patrick – Faculté de Médecine de Grenoble – tél. 04 76 68 12 98