



HAL
open science

**Comorbidités relatives aux hémorragies
gastro-intestinales chez les patients sous Anti-Vitamine
K pour une Fibrillation auriculaire: étude de cohorte à
l'Île de La Réunion en comparaison avec la France
métropolitaine entre 2010 et 2012**

Maxime Fortin

► **To cite this version:**

Maxime Fortin. Comorbidités relatives aux hémorragies gastro-intestinales chez les patients sous Anti-Vitamine K pour une Fibrillation auriculaire: étude de cohorte à l'Île de La Réunion en comparaison avec la France métropolitaine entre 2010 et 2012. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01110961

HAL Id: dumas-01110961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110961>

Submitted on 29 Jan 2015

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 Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. des Sciences médicales

Année 2014

N°146

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine

Par

Maxime FORTIN

né le 22 Novembre 1985 à Blaye

Comorbidités relatives aux hémorragies gastro-intestinales chez les patients sous Anti-Vitamine K pour une Fibrillation auriculaire : étude de cohorte à l'Île de la Réunion en comparaison avec la France métropolitaine entre 2010 et 2012.

Présentée et soutenue publiquement

le 10 Décembre 2014 à Saint-Pierre

Directeur de thèse :

Docteur Nicolas DIJOUX

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Xavier COMBES

Monsieur le Professeur Nicholas MOORE

Madame le Docteur Line RIQUEL, Maître de conférence et rapporteur de thèse

Madame le Docteur Laetitia HUIART

Remerciements :

A mon président de thèse

Monsieur le **Professeur Xavier COMBES**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A mon juge

Monsieur le **Professeur Nicholas MOORE**

Vous avez spontanément accepté de faire parti des membres de mon jury.

Soyez sûr de ma sincère reconnaissance.

A mon juge

Madame le **Docteur Laetitia HUIART**

Vous avez rendu ce travail possible. Votre gentillesse, votre disponibilité et votre soutien m'ont beaucoup touché.

Veillez voir en ce travail l'expression de mes plus chaleureux remerciements.

A mon rapporteur de thèse

Madame le **Docteur Line RIQUEL**

Vous avez accepté de devenir mon rapporteur de thèse, j'ai apprécié votre bienveillance et votre disponibilité.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse

Monsieur le **Docteur Nicolas DIJOUX**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Tu m'as beaucoup aidé par ton calme, ta gentillesse et tes précieux conseils pour ce travail.

Je t'adresse mes sincères remerciements et toute mon amitié.

Aux personnes qui m'ont aidé dans cette thèse,

Catherine MIMRAN pour m'avoir orienté initialement vers ce sujet,

Cyril FERDINUS pour son expertise statistique, sa gentillesse, ses conseils, ses réponses à mes questions de novice et sa très grande disponibilité (ainsi que pour les cafés, les soda-streams et les repas chauds),

Amélie NICOLAS-BEAUGRAND pour ses conseils sur les recherches bibliographiques et son aide dans la constitution des tableurs de covariables

Sophie LAFARGE pour ses conseils rédactionnels

Claude MARODON pour ses connaissances pointues en matières de plantes médicinales,

Aux médecins qui m'ont encadrés pendant mon internat : Merci d'avoir partagé vos connaissances et votre amour pour ce métier avec moi. Merci également pour votre capacité d'écoute, votre humour et votre patience à mon égard. Je ne vous cite pas nominativement mais si vous lisez ces lignes je pense que vous vous reconnaitrez.

A mes co-internes : Takma, Marie, Brigitte, Sarah, Brice, Layla, Pierre, Sharmila, Léo, Philippe, Théo, Glenn, Charlotte et Laura. Merci pour votre bonne humeur, votre patience et désolé pour les petits coups de sang.

A mes amis internes qui ont partagé ces quelques années d'internat avec moi : Antoine, Etienne, Radjiv, Alix, Agathe et Maïder.

A mes amis de fac : Guillaume, Mathieu, Julie, Sophie, Mickaël, Laurent ; même si nous sommes perdus de vue avec le temps, ces années passées à vos côtés me resteront en mémoire.

A mes amis de la musique : Fabien, Romain, Cédric et Micka. Ces vendredis soirs à l'Arema ont été une bouffée d'oxygène tout au long de ces années de fac, merci de m'avoir permis de les passer à vos côtés. Keep on rockin' Bordrage !

A mes amis libraires : Cédric et Idriss. Merci pour me permettre ces évasions par la voix des bulles et pour ces discussions *geek* animées.

A Aymeric, pour son amitié, sa force de caractère, son sens de l'humour, toutes ses qualités, et pour veiller sur moi tout ce temps depuis son petit coin de paradis.

A mon meilleur ami Sébastien, pour avoir toujours été à mes côtés, pour m'avoir fait découvrir son île, pour m'avoir suivi dans mes délires et me permettre de le suivre dans les siens (*tu vois que je ne suis pas rancunier, je te fais une place dans mes remerciements même si tu ne m'en a pas fait dans les tiens*).

A Annick, Auguste, Emilie et Romain, pour m'avoir accueilli à la Réunion et m'avoir accepté dans leur famille dès mon arrivée.

A Elizabeth, Didier et Romain pour m'avoir accueilli également dans leur famille (mais vous, vous n'aviez pas le choix!), pour leur soutien, leur aide et leur bonne humeur (la plupart du temps...).

A mes grands-parents et au reste de ma famille (Johan, Benjamin, Lucille, Véronique, Christophe, Lucas, Maïté) : promis je vous raconterai ma thèse la prochaine fois que je vous verrez (si ça vous intéresse).

A ma sœur Daphné, pour avoir toujours été là, pour sa gentillesse et sa compréhension, ainsi qu'à son mari Régis, ma filleule Louise et mon neveu Thomas, pour rendre leur femme/mère si heureuse.

A mes parents : Maman, Papa, Nadine, Thierry ; pour votre soutien inconditionnel et tout ce que vous avez fait et ce que vous ferez. Merci d'avoir accepté mon départ pour La Réunion, même si j'imagine que ça n'a pas dû être facile.

A Ilona, ma belle-fille préférée et la plus chouette qu'on puisse imaginer. Merci de m'avoir laissé entrer dans ta vie et partager une partie de ton univers.

A Norah, ma fille préférée et la plus casse-cou (et pleureuse) qu'on puisse imaginer. Je te raconterai plus tard quelle épreuve ça a été d'écrire cette thèse avec toi dans les parages.

A mes autres enfants à naître (dont toi petit bonhomme prévu pour avril 2015).

A Manon, pour partager ma vie, me soutenir dans toutes mes épreuves, me faire rire, m'écouter, élaborer tous ces projets avec moi et m'avoir distrait de cette thèse.

Table des matières

Abréviations :	6
I. Introduction.....	8
A. Les antivitamines K en France.....	8
1. Généralités.....	8
2. Epidémiologie.....	9
3. Indication et prescription dans la fibrillation auriculaire.....	10
B. Accidents hémorragiques sous AVK.....	13
1. Epidémiologie.....	13
2. Facteurs de risque hémorragique.....	13
3. Classification des hémorragies.....	20
4. Sièges des hémorragies sous AVK.....	20
C. Question de recherche.....	21
D. Hémorragies sous AVK à la Réunion.....	21
1. Généralités.....	21
2. Origine ethnique.....	22
3. Niveau socio-éducatif.....	22
4. Particularités culturelles.....	23
5. Fibrillation auriculaire à l'Ile de la Réunion.....	24
E. Objectif et hypothèse de l'étude.....	25
II. Matériel et méthodes.....	27
A. Base de données.....	27
B. Population étudiée.....	28
C. Analyse statistique.....	31
D. Comité d'éthique.....	31
III. Résultats.....	33
A. Population.....	33
B. Caractéristiques des populations de la Réunion et de métropole.....	34
C. Hémorragies gastro-intestinales.....	36
D. Hémorragies tous sièges confondus.....	38
IV. Discussion.....	41
V. Conclusion.....	47
Références :	48
Résumé :	57

Abréviations :

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AAS : Acide acétyl-salicylique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS ; Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT : Accident ischémique transitoire

ALD : Affection longue durée

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directs

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamines K

CCP : Concentré de complexe prothrombinique

CIM-10 : Classification internationale des maladies 10^e édition

CNAM-TS : Caisse nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPRV : Centre régional de pharmacovigilance

DCIR : Données de consommation interrégimes

DOM : Département d'outre-mer

EGB :Echantillon général des bénéficiaires

ECG : Electrocardiogramme

ESC : European society of cardiology

FA : Fibrillation auriculaire

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

INR : International Normalized Ratio

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

JAPD : Journée d'appel pour la défense

ORS : Observatoire régional de la santé

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PMSI :Programme de médicalisation des systèmes d'information

RR : Risque relatif

SCA : Syndrome coronarien aigu

SNIIR-AM : Système national d'information inter régime de l'Assurance Maladie

I.Introduction

A.Les antivitamines K en France

1.Généralités

Les antivitamines K (AVK) sont utilisés depuis plus de 60 ans dans le traitement des pathologies thrombo-emboliques. D'après le rapport de l'ANSM en 2012 sur les anticoagulants, les AVK commercialisés en France en 2012 sont composés des classes suivantes : les coumariniques et les dérivés de l'indanedione. Parmi les coumariniques, on retrouve l'acénocoumarol commercialisé sous les noms de Sintrom® et Minisintrom® et la warfarine sous le nom de Coumadine®. Parmi les dérivés de l'indanedione, on retrouve la fluindione commercialisée sous le nom de Previscan®. (1)

Les indications pour lesquelles les AVK sont prescrits regroupent :

- la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes telles que les troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire (FA), flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- la prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...).
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récives.

Les contre-indications aux AVK telles que rapportées par l'AFSSAPS en 2011 (2) comprennent :

- l'hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des coumariniques, ou à l'un des excipients.
- l'insuffisance hépatique sévère.
- l'association avec les médicaments suivants:
 - l'acide acétylsalicylique (AAS):
 - pour des doses anti-inflammatoires d'AAS (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour),
 - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'AAS (≥ 500 mg par prise

- et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
- les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales)
- l'association avec le millepertuis.
- l'hypersensibilité ou l'intolérance au gluten pour le Previscan®, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

La surveillance du niveau d'anticoagulation se fait par le dosage de l'International Normalized Ratio (INR). Il s'agit d'un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.

Dans la majorité des situations (sauf prothèse mécanique), l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5, ce qui signifie que :

- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation. (1)

2.Epidémiologie

En 2011, environ 4% de la population française, affiliée au régime général de la sécurité sociale, a perçu au moins un remboursement pour un traitement anticoagulant. Parmi ceux-là, 1,1 million de personnes ont pris des AVK. (1)

Les sujets âgés de 75 ans et plus étaient les plus exposés, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK. L'âge moyen des utilisateurs d'AVK était de 72,5 ans ; 51,7 % était des hommes. La fluindione, consommée par 81,4 % des bénéficiaires, était la molécule la plus utilisée en France. (1)

L'importante fréquence de patients suivants un traitement par AVK en font un traitement courant pour lequel le médecin généraliste est souvent consulté. De part sa place de spécialiste en soin primaire et l'index thérapeutique étroit de ce type de médicament, c'est le professionnel de santé le plus sollicité dans la prévention des surdosages, l'ajustement des doses et la surveillance des effets indésirables des AVK.

3. Indication et prescription dans la fibrillation auriculaire

a) Généralités sur la fibrillation auriculaire

D'après l'étude de la prévalence de la FA réalisé par Go *et al* en 2001, la prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) est de l'ordre de 0,95 % dans la population générale. Elle augmente rapidement avec l'âge. Survenant chez 0,1 % des sujets de moins de 55 ans, sa prévalence est évaluée à 3,8 % chez les patients de plus de 60 ans et plus et à 9 % chez ceux de plus de 80 ans. (3)

Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour FA ont augmenté de 66 % du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques et du diagnostic plus fréquent par enregistrement du rythme cardiaque en ambulatoire. La prévalence de la FA augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive ou de l'atteinte cardiaque valvulaire associée ; elle semble également augmenter dans la population générale. La FA isolée, sans pathologie cardio-pulmonaire associée, représente 12 % à 30 % des FA. (4)

La FA est définie comme une arythmie cardiaque avec les caractéristiques suivantes :

- l'ECG de surface montre des intervalles entre les ondes R qui ne suivent pas de motifs réguliers.
- l'absence d'onde P à l'ECG de surface.
- la longueur du cycle atrial (lorsqu'il est visible), est généralement variable et inférieur à 200ms, traduisant une fréquence cardiaque supérieure à 300 pulsations/minutes. (5)

On entend sous le terme général de FA : la fibrillation auriculaire et, par extension, le flutter auriculaire et la tachycardie atriale.

La FA est différenciée selon 3 groupes:

- la FA paroxystique récidivante, se terminant spontanément en moins de 7 jours, généralement en 48 heures, avec des récidives entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal;
- la FA persistante récurrente, nécessitant un choc électrique ou un traitement pharmacologique pour être réduite, avec des récurrences (> 7 jours) entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal (RS);
- la FA permanente (la cardioversion est inefficace ou non envisagée) (4)

b) Prescription des AVK dans la fibrillation auriculaire

Parmi les traitements à instaurer à la découverte d'une FA dans le but de réduire les complications, notamment les évènements thrombo-emboliques, figure le traitement anticoagulant. (4). L'incidence des AVC ischémiques chez les patients suivis pour une FA sans atteinte valvulaire est 2,6 à 4,5 fois supérieure à la population générale (6).

Bien qu'il y ait de nouvelles thérapeutiques apparues dans cette indication depuis quelques années, l'HAS a rappelé en 2013, la place de traitement de référence des AVK par rapport aux autres traitements anticoagulants dans la FA (7).

Depuis 2010, la Société européenne de cardiologie recommande l'utilisation du score CHA2DS2-VASc estimant le risque thrombo-embolique, afin de justifier l'indication d'un traitement anticoagulant dans la FA non valvulaire. Le nom de ce score est basé sur un acronyme reprenant les initiales des mots anglais constituant les facteurs de risque majeurs (suivis d'un 2 dans l'acronyme) et non majeurs, devant être recherchés chez un patient ayant une FA. Ce score permet de guider le choix de la stratégie antithrombotique : abstention, AAS ou anticoagulation. Cette dernière option thérapeutique est à proposer dès que le score est au moins égal à 2, voire préférentiellement aux autres options thérapeutiques en cas de score égal à 1 (5).

Les éléments constituant le CHA2DS2-VASc sont les suivants :

- C (*Congestive heart failure*): Insuffisance cardiaque congestive, notamment dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 % ;
- H (*Hypertension*) : hypertension artérielle ;
- A2 (*Age*) : âge égal ou supérieur à 75 ans (pondéré de 2 points) ;
- D (*Diabetes*) : diabète ;
- S2 (*Stroke*) : antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique (pondéré de 2 points) ;
- V (*Vascular disease*) : maladie vasculaire définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécédent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite ;
- A (*Age*) : âge compris entre 65 et 74 ans ;
- S (*Sex*) : sexe féminin. (5)

L'évaluation du risque de saignement doit être réalisé avant de débiter un traitement anticoagulant. Dans ce but, le score HAS-BLED basé sur 7 critères a été développé en 2010 dans une cohorte de 3978 personnes dans l'Euro Heart Survey (8). Ce score a été retenu par l'ESC, dans ses recommandations de 2010, afin d'évaluer le risque hémorragique. Il s'agit également d'un acronyme reprenant les 7 critères permettant de quantifier ce risque. Du fait que deux de ces critères soient multiples, il peut être compris entre 0 et 9. On considère le risque élevé à partir de 3. Un risque élevé doit conduire à revoir le rapport bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant. (5)

Les critères constituant le score HAS-BLED sont :

- H (*Hypertension*) : hypertension artérielle, c'est-à-dire pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg ;
- A (*Abnormal renal/liver function*): altération de la fonction rénale, c'est-à-dire dialyse, ou créatininémie supérieure à 200 mmol/L, ou de la fonction hépatique ,c'est-à-dire une maladie hépatique telle une cirrhose ou une preuve biologique d'une altération de la fonction hépatique comme une bilirubine supérieure à 2 fois les valeurs supérieures de la normale en association avec des transaminases supérieures à 3 fois les valeurs supérieures de la normale. Chacun de ces éléments est affecté d'un score de 1 ;
- S (*Stroke*) : antécédent d'AVC ou d'AIT ;
- B (*Bleeding history or predisposition*) : antécédent d'hémorragie ou prédisposition hémorragique (diathèse hémorragique, anémie) ;
- L (*Labile INR*) : difficulté à obtenir un INR stable, c'est-à-dire un INR dans les valeurs cibles moins de 60 % du temps d'exposition aux AVK ;
- E (*Elderly*) : âge élevé, c'est-à-dire supérieur à 65 ans ;
- D (*Drugs/alcohol concomitantly*) : prise concomitante de traitements augmentant le risque hémorragique (comme l'AAS ou les AINS) et/ou d'alcool. Chacun de ces éléments est affecté d'un score de 1. (5)

B.Accidents hémorragiques sous AVK

1.Epidémiologie

D'après l'ANSM en 2012, les anticoagulants constituent la première cause d'effets indésirables graves et les AVK en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables. (1)

D'après une enquête réalisée en 1998 par le Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques des AVK figuraient au 1er rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux soit environ 17 000 hospitalisations/an dues aux complications hémorragiques des AVK. (9)

2.Facteurs de risque hémorragique

Ils ont été identifiés comme étant les mêmes que les facteurs de risque de surdosage. (9)

On peut les diviser en trois catégories :

- facteurs de risque liés au traitement
- facteurs de risque liés au patient
- autres facteurs de risque.

a)Facteurs de risque liés au traitement

•Intensité de l'anticoagulation :

La plupart des études désigne l'intensité d'anticoagulation en tant que facteur de risque hémorragique. Selon une relation dose-effet, plus l'INR est élevée, plus le risque hémorragique est important, particulièrement à partir d'une valeur comprise entre 4 et 5.

Les études comparant différentes cibles d'INR pour une même indication retrouvent également l'objectif de niveau d'anticoagulation comme étant un facteur de risque hémorragique. Cependant cette association n'a pas été retrouvée dans les études prospectives où différentes indications étaient confondues. (9)

•Stabilité de l'INR

De nombreuses études montrent un lien entre l'instabilité de l'anticoagulation et les complications hémorragiques. Toutefois les schémas d'études varient selon leur méthodologie. Le temps passé dans la zone thérapeutique, le pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique ou la mesure de la déviation de l'INR sont ainsi différents critères de jugement utilisés afin d'évaluer la stabilité de l'INR. En l'absence de méthode similaire, il est donc difficile de pouvoir conclure.(9)

•Durée et période du traitement anticoagulant

Le phase d'initiation du traitement par AVK est une période à risque de complications hémorragiques. Les évènements hémorragiques ont tendance à augmenter avec la durée du traitement dans la prise en charge des maladies thromboemboliques veineuse. Cette relation est davantage discutée pour les autres indications, les études présentant également des différences de méthodologie et de durée de suivi. (9)

•Type de molécule

Aucune différence de risque dans la survenue d'hémorragies, en fonction de la molécule d'AVK utilisée, n'a été retrouvée dans une méta-analyse réalisée en 2006 (10). Cependant, deux études comprises dans cette méta-analyse retrouvait une instabilité de l'INR plus importante sous acénocoumarol (11, 12). Une étude en 2002 mettait en évidence une différence dans la survenue des complications hémorragiques selon l'anticoagulant pris mais expliquait ce résultat selon un probable biais (13).

b)Facteurs de risque liés au patient

•Âge

L'âge est un facteur de risque hémorragique discuté. Les différences entre les études concernant les limite d'âges mais aussi les définitions des complications hémorragiques (hémorragies de toutes gravités, hémorragies majeures mais avec des définitions variables d'une étude à l'autre, ou hémorragies intracrâniennes) ne permettent pas de pouvoir conclure (9). Il est retenu par Pisters *et al* comme facteur de risque l'âge supérieur ou égal à 65 ans dans son étude définissant le score HAS-BLED en 2010 (8).

La prise en charge diffère également chez les patients les plus jeunes. En effet chez l'enfant,

les doses nécessaires sont initialement évaluées à partir de celles des adultes, ce qui peut conduire à des surdosages à l'introduction du traitement. La galénique des traitements AVK ne permet pas toujours de les fractionner de manière fiable et reproductible. On retrouve une grande variabilité de l'hémostase selon l'âge, la présence de pathologies associées, l'alimentation ou les traitements concomittants. Des difficultés liées à l'adhésion au traitement sont également spécifiques à l'enfant. (9).

•Caractéristiques génétiques

Les études visant à démontrer un lien entre polymorphisme génétique et risque hémorragique sont encore peu nombreuses. Le polymorphisme génétique notamment au niveau de 2 allèles du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9*2 ou *3) ou de l'allèle T du gène de la Vitamine K Epoxyde Réductase (VKORC1) peut être à l'origine d'évènements hémorragiques chez les patients traités par AVK. (9)

Le métabolisme des AVK est principalement hépatique et le cytochrome P450 2C9 est l'enzyme majoritairement responsable de son élimination, notamment pour les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol). Deux principaux allèles variants, CYP2C9*2 ou *3, sont associés à une baisse de l'activité enzymatique. Ils ont été mis en évidence dans la population caucasienne. Des études *in vitro* ont montré que ces deux variants alléliques (CYP2C9*2 et CYP2C9*3) ne possèdent respectivement que 12 % et 5 % de l'activité enzymatique de l'allèle sauvage CYP2C9*1 et peuvent constituer un risque hémorragique. (14)

La présence de ces 2 allèles a été nettement retrouvée dans la population caucasienne : 8 à 19 % pour le CYP2C9*2 et 6 à 10 % pour le CYP2C9*3. Cette fréquence n'a pas été mise en évidence dans les mêmes proportions dans d'autres groupes ethniques notamment d'origine africaine et asiatique puisque respectivement de 1 à 3,6 % et 0 % pour le CYP2C9*2 et de 0,5 à 1,5 % et de 1,7 à 5 % pour le CYP2C9*3. (15)

Plusieurs études ont ainsi démontré que les doses de warfarine nécessaires diminuaient en fonction du génotype des patients traités. La tendance était plutôt à une diminution de la posologie pour obtenir un équilibre thérapeutique chez les patients hétérozygotes CYP2C9*1/*2 ou *3 par rapport à un patient homozygote CYP2C9*1/*1 pour atteindre des doses thérapeutiques encore moindres chez des patients hétérozygotes CYP2C9*2/*3 et chez des homozygotes CYP2C9*3/*3 (16-22)

La Vitamine K Epoxyde Réductase est la cible pharmacologique des AVK. La présence d'un polymorphisme allélique T est reconnue comme étant associé à une hypersensibilité à la warfarine engendrant une diminution de 50 % des doses chez les sujets homozygotes. Un autre polymorphisme allélique A dans un site de régulation du gène VKORC1 entraîne également une hypersensibilité aux AVK chez les homozygotes et dans une moindre mesure chez les hétérozygotes. Les différences de fréquence du polymorphisme A peuvent expliquer certaines variations interethniques. Ainsi la fréquence des homozygotes AA peut varier de 15 % chez les caucasiens à plus de 80 % dans certaines populations asiatiques (Chinois, Japonais). Ce phénomène a été suspecté comme étant à l'origine d'une hypersensibilité des asiatiques à la warfarine. (23)

La fluindione est également sensible aux variations génétiques puisque 13 polymorphismes sur 7 gènes sont potentiellement impliqués dans l'effet pharmacologique ou le cycle de la vitamine K (VKORC1, CYP4F2, EPHX1) et le transport ou le métabolisme de la Fluindione (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, ABCB1). (24)

•Indication du traitement anticoagulant

On ne dénombre que peu d'études évaluant l'indication comme facteur de risque hémorragique. Bien qu'il y ait quelques résultats contradictoires dans la littérature, il ne semble pas exister de lien statistiquement établi entre l'indication du traitement AVK et le risque hémorragique. (9)

•Adhésion au traitement

Elle semble intervenir dans l'instabilité du traitement bien que le lien entre l'adhésion au traitement AVK et son efficacité soit souvent difficile à prouver et entraîne des problèmes de méthodologie. Un lien a été retrouvé dans l'essai randomisé de Laporte *et al* en 2003 chez les patients sous acénocoumarol mais pas chez ceux sous warfarine. (11). L'étude de cohorte prospective de Kimmel *et al* en 2007 montre qu'un défaut d'adhésion est plus souvent associé à une anticoagulation insuffisante qu'à un surdosage (25). Trois autres études retrouvent un lien entre la stabilité du traitement et l'adhésion avec une différence faible entre patients stables et instables (26-28).

•Education thérapeutique du patient

L'éducation du patient et sa compréhension du traitement ont un rôle important dans la

prévention de la survenue de complications hémorragiques. (9). Une plus grande stabilité de l'INR a été mise en évidence s'il y a une éducation du patient (29, 30). On constate que les hémorragies sont moins fréquentes chez les patients ayant reçu une éducation au cours des 6 premiers mois. Cet effet s'estompe ensuite (29). Le manque de compréhension du traitement a été clairement identifié comme un facteur de risque d'instabilité du traitement (27).

•Risque maternel et foetal pendant la grossesse

Les AVK ne sont recommandés, chez les femmes enceintes, que dans le traitement antithrombotique préventif chez les porteuses de prothèse valvulaire mécanique. Pendant la grossesse, l'accouchement est le moment critique où le risque hémorragique est accru pour la mère. Il est donc recommandé de remplacer les AVK par l'héparine au cours du dernier mois.

Pour l'embryon, il existe un risque tératogène lié aux AVK au cours de la période allant de la 6e et la 12e semaine d'aménorrhée. Ceci constitue une contre-indication à la prise d'AVK chez la mère au cours de cette période pour laquelle un traitement par héparine est préféré. Le risque hémorragique foetal au moment de l'accouchement est plus élevée si le traitement anticoagulant est un traitement par AVK que par héparine. Cependant ce risque est minimisé si l'INR de la mère est le plus bas possible. (31)

c)Autres facteurs de risque

•Traitements concomitants

Il existe un lien entre l'instabilité de l'anticoagulation et le nombre de médicament associé ainsi que leur changement. (32)

L'association avec l'AAS augmente le risque hémorragique notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Elle est contre indiquée avec des doses à visée anti-inflammatoire d'AAS (supérieure ou égale à 1g par prise et/ou à 3 g par jour) et avec des doses à visée antalgique ou antipyrétique (supérieure ou égale à 500 mg par prise et/ou inférieure à 3 g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. L'association reste déconseillée avec des doses d'AAS antalgiques ou antipyrétiques en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Elle l'est également à des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) en présence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. La mesure du temps de saignement est nécessairement à contrôler le cas échéant.

Enfin l'association avec des doses d'AAS antiagrégantes est également à surveiller.

L'association avec des antiagrégants plaquettaires (AAP) augmente le risque hémorragique et doit être prise en compte.

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmente le risque hémorragique de l'anticoagulant oral par un mécanisme d'agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS. L'association est contre-indiquée avec la phénylbutazone et déconseillée avec les autres AINS. Une surveillance clinique étroite voire biologique est conseillée si l'association ne peut être évitée.

L'association avec les corticoïdes par voie générale et rectale, sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif, a un impact sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de coagulation. Il y a un risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association peut être réalisée sous réserve de précautions d'emploi. Lorsque l'association est justifiée, il faut renforcer la surveillance par un contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

L'association avec les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et apparentés, employés à doses curatives et/ou chez le sujet âgé, augmente le risque hémorragique. Elle peut être réalisée sous réserve de précautions d'emploi. Lorsque l'association est justifiée, il faut renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.

De nombreux autres traitements interagissent avec les AVK selon plusieurs mode d'action :

- diminution ou augmentation du métabolisme hépatique
- par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques
- par inhibition ou induction enzymatique

Ces interactions sont référencées, pour la plupart, dans le thésaurus des interactions médicamenteuses mis à jour en janvier 2014. (33)

•Sexe

Les résultats sont variables. Plusieurs études ne retrouvent pas le sexe comme facteur de

risque hémorragique et les quelques-unes qui le mettent en évidence le font avec une faible significativité (8, 9).

•Pathologies cérébrovasculaires

Il s'agit d'un facteur de risque discuté. Seule la leucoaraïose a été identifiée comme étant un important facteur de risque d'hémorragie intra-cérébrale (34, 35). Toutefois, dans l'étude visant à établir le score de HAS-BLED, Pisters *et al* n'ont pas retrouvé de différence significative entre les patients ayant présenté une hémorragie et les témoins parmi ceux qui avaient déjà un antécédent d'AVC (8).

•Pathologies cardiaques

Il est souvent difficile d'identifier une atteinte cardiaque particulière comme facteur de risque du fait de résultats contradictoires au sein de la littérature. En effet les études diffèrent souvent par leurs méthodes, considérant les pathologies cardiaques soit individuellement, soit regroupées sans distinction (9). Pisters *et al* n'ont retenu ni la coronaropathie, ni l'insuffisance cardiaque, ni la cardiopathie valvulaire comme facteur de risque hémorragique dans leur étude de 2010 (8).

•Diabète

Le diabète est un facteur de risque controversé (9). Toutefois en 2010, Pisters *et al* ne l'avait pas identifié comme facteur de risque hémorragique dans la cohorte de l'Euro Heart Survey (8).

•Hypertension artérielle

Il ne s'agit pas d'un facteur de risque hémorragique en général ni en ce qui concerne les hémorragies intracérébrales (9). Il n'est pas non plus significativement associé à des saignements dans l'étude de Pisters *et al* de 2010, toutefois il est inclus dans le score HAS-BLED car il constitue d'après les auteurs un facteur de risque hémorragique « historique » (8).

•Alcool

L'alcool est un facteur de risque hémorragique controversé (9). Au même titre que l'HTA, il est inclus dans le score HAS-BLED de part son statut de facteur de risque hémorragique « historique » bien qu'il n'est pas été étudié au sein de la cohorte de l'Euro Heart Survey (8).

•Régime alimentaire

La vitamine K apportée par l'alimentation peut entraîner des variations de l'INR. La consommation de vitamine K est alors associée à une diminution de l'INR et inversement. (36) Il a également été retrouvé que la consommation de vitamine K était plus faible chez les patients stables (37).

D'après le carnet d'information et de suivi du traitement édité par l'ANSM « Vous et votre traitement par AVK », une alimentation équilibrée et une consommation modérée d'alcool sont à adopter. Certains aliments sont à consommer avec mesure car contenant de fortes doses de vitamines K et pouvant modifier l'INR. Le brocolis, la laitue, les épinards, les choux, les choux-fleurs et les choux de Bruxelles font parties de ces aliments (38).

L'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail) a établi en 2013 des tableaux évaluant la teneur en vitamine K1 et K2 d'une importante quantité d'aliments. Ainsi la Vitamine K1 est majoritairement présente dans le thym, le persil, les herbes aromatiques, le basilic, les épinards, l'huile de soja et les blettes. (39)

D'autres interactions avec des facteurs diététiques sont retrouvées dans la littérature. Parmi ces facteurs, on retrouve les tisanes et autres plantes contenant de la coumarine, les suppléments vitaminiques en vitamine A, D et E, la caféine, les huiles avec émulsifiants contenant du silicone (huile de friture), la papaye, l'ananas, les huiles végétales (colza, soja), les graisses de poisson et les oignons frits (40).

3.Classification des hémorragies

Il existe plusieurs échelles de classification des hémorragies quelque soit le statut hémostatique du patient en fonction de la localisation ou de l'importance du saignement, du retentissement général, de la diminution de l'hémoglobine ou des thérapeutiques nécessaires (transfusion, nécessité d'un geste d'hémostase) (9, 41-46).

Pour la plupart, ces échelles retiennent le siège hémorragique afin de définir le critère de sévérité. Une localisation intracérébrale constitue systématiquement un critère de gravité. Une localisation gastro-intestinale est également la plupart de temps caractérisé comme sévère.

4. Sièges des hémorragies sous AVK

Les taux de répartition des hémorragies selon leurs sites n'est pas une donnée répertoriée de manière systématique. Comme nous venons de le voir, d'autres critères interviennent pour définir le degré de gravité. Le siège de l'hémorragie n'est ainsi pas toujours l'élément principal.

Lorsque nous regardons les résultats d'études sur les hémorragies sous AVK publiées dans la littérature médicale, les hémorragies gastro-intestinales sont la plupart du temps les plus fréquentes. Elles font également partie des plus sévères après les hémorragies intracrâniennes (47-58).

C. Question de recherche

De nombreux critères interviennent donc dans la stabilité d'un traitement par AVK. De telles variations peuvent laisser supposer une prédisposition aux complications hémorragiques accrue au sein d'une population par rapport à une autre.

Certaines caractéristiques typiques de la population réunionnaise constituent des facteurs de risque d'instabilité de l'anticoagulation. Ces facteurs de risque peuvent augmenter la fréquence d'événements hémorragiques graves. Notre question de recherche pour ce travail a donc été : les comorbidités liées aux hémorragies gastro-intestinales à l'Île de la Réunion divergent-elles de celles présentes en France métropolitaine, chez les patients présentant une FA et traités par AVK ?

D. Hémorragies sous AVK à la Réunion

1. Généralités

L'Île de la Réunion est un Département d'Outre Mer (DOM) français situé dans l'Océan Indien situé à 730 km à l'est de Madagascar et à 180km à l'ouest de l'Île Maurice. Sa position géographique est localisée à 55°32' de longitude Est et 21°074 de latitude Sud. L'île a une superficie de 2512 km² et est surmonté par deux volcans : le Piton des Neiges (3069km) actuellement en sommeil et le Piton de la Fournaise toujours en activité (2631km). (59)

Présumée découverte entre 1507 et 1512, l'Île de la Réunion est revendiquée par les Français

en 1638 en tant que colonie avant de devenir département français en 1946. (60, 61)

2. Origine ethnique

La population a été constituée depuis le milieu du XVII^e siècle par les différentes vagues d'immigration en provenance d'Europe, de Madagascar, d'Afrique, d'Inde ou de Chine. (62)

En plus de ces origines géographiques différentes, la population réunionnaise a toujours eu un caractère métissé très développé. Cet aspect a été retrouvé de manière constante dans l'histoire de part les écarts au code noir du temps de l'esclavage -qui sont qualifiés de particularité bourbonnaise par Daniel Vaxelaire (60)- ainsi que le mépris des convenances socio-ethniques. (63)

3. Niveau socio-éducatif

Une enquête de l'INSEE visant à évaluer le nombre de personnes en grande difficulté dans le domaine du langage écrit à l'Île de la Réunion a été publiée en 2008. L'illettrisme est défini par l'agence nationale de lutte contre l'illettrisme, comme l'absence de maîtrise de l'écriture, de la lecture, du calcul et des compétences de base pour être autonome dans des situations simples de la vie quotidienne chez des sujets scolarisés dans le cadre de l'école française. Les résultats de cette étude retrouvent 100000 adultes, âgés de 16 à 65 ans, ayant été scolarisés sur le territoire national, illettrés à la Réunion. Cela représente 21 % de la population réunionnaise de cette tranche d'âge et plus du double du taux d'illettrés par rapport à la France métropolitaine (9%). Une importante partie (45%) des illettrés réunionnais ont été à l'école moins de 10 ans voire 5 ans ce qui est moins que le minimum obligatoire. (64)

On note que la principale tranche d'âge touchée par les difficultés à l'écrit concerne les seniors de 60 à 65 ans (51%). L'influence de l'âge est plus forte à la Réunion que dans les autres régions françaises. Parmi les explications invoquées à cette différence de niveau avec la métropole, on retrouve le retard de la mise en place d'un système éducatif au lendemain de la départementalisation avec des classes surchargées et un nombre de classe insuffisant jusqu'à la fin des années soixante. On cite également l'accès à l'enseignement secondaire qui n'apparaît que tardivement à la Réunion. On remarque également que l'absence de pratique du français avant l'entrée à l'école est associée à des difficultés à l'écrit, cas fréquent : 7 adultes sur 10 ne parlaient pas français avant d'être scolarisés. On peut également supposer une explication sociale à ce phénomène. Cette difficulté à l'écrit est fortement corrélée à une difficulté de langage à l'orale et encore plus avec le calcul. (64)

Parmi les 9500 jeunes de 17 ans ou plus ayant participé à la Journée d'appel pour la défense (JAPD) au cours du premier semestre de 2009, des difficultés de lecture ont été mis en évidence chez 28 % d'entre eux contre 12 % en métropole. En 2006, 22 % des jeunes présents à la JAPD avaient présentés des difficultés de lecture dont 11 % des difficultés sévères. La même étude en 2008 en France métropolitaine retrouvait respectivement des taux à 12 % pour les difficultés de lecture et 5 % pour les difficultés sévères. (65)

4.Particularités culturelles

a)Alimentaires

L'alimentation réunionnaise est quasi-exclusivement basée sur le riz, les « grains » (légumineuses dont principalement les pois et les haricots), le « cari » ou le « rougail » qui sont des préparations à base de viande ou de produits de la mer mélangés aux « zépis » (oignons, ail, thym, piment, curcuma, gingembre, persil, coriandre). (66)

On retrouve parmi les légumes utilisés de manière courante la citrouille, la chayotte (chouchou), la carotte, le concombre, la tomate, le chou-fleur, la salade verte ainsi que les brèdes. Particularités locales, le terme « brède » définit les jeunes feuilles ou les terminaisons tendres de certaines plantes préparées en fricassée ou en bouillon. De nos jours elles sont encore facilement accessibles, et souvent consommées comme un substitut d'accompagnement au riz (67).

b)Plantes médicinales

On attribue aux malgaches les premières utilisations des plantes réunionnaises à visée thérapeutique, à la fin du XVII siècle, devant des colons blancs ignorants dans ce domaine. En effet les malgaches reconnaissaient parmi la flore locale des plantes de même espèce ou apparentées à celle de Madagascar. Bien qu'étouffé par des directives coloniales interdisant tout exercice de la médecine de la part des esclaves, ce savoir a traversé les époques, entretenu par des « tisaneurs » blancs. A une époque où l'effectif de médecins et de pharmaciens était plutôt faible sur l'île, la tisane demeurait le seul médicament accessible par des familles modestes. C'est ainsi que s'est développée et installée la tradition des plantes médicinales à la Réunion (59).

En août 2013 la pharmacopée française a évolué avec l'inscription de plantes de l'outre mer dont 16 plantes médicinales de l'Ile de la Réunion (68). Parmi ces plantes, 3 sont intéressantes car contenant de la coumarine et donc pourvoyeuse d'interactions avec les AVK (39).

L'Ayapana, également appelé *Ayapana triplinervis* ou *Eupatorium triplinerve* ou *Eupatorium ayapana*, fait partie des Asteraceae. Sa feuille est utilisée dans les tisanes pour les troubles digestifs essentiellement mais aussi pour ses vertus antibactériennes et hémostatiques comme le notait Roy et Bose en 1936. Parmi ses constituants, on retrouve de la coumarine. (69).

Le Lingue café, ou *Mussuenda arcuata* ou *Landia stelligera* ou *Landia astrographa*, est classé dans la famille Rubiaceae. On utilise ses feuilles en tisanes principalement pour lutter contre la fièvre. Il aurait aussi des vertus antivénériennes. Il contient également de la coumarine comme l'a démontré Daruty en 1886 (59).

Le Faham, ou *Jumellea fragrans* ou *Angraecum fragrans* ou *Aeratnthus fragrans* ou *Aerobion fragrans*, appartient aux Orchidaceae. Ici aussi c'est la feuille qui est utilisé dans les remèdes contre l'asthme ou contre la toux au sens large. Il faciliterait également la digestion. Certains conseillent de fumer les feuilles ou de la préparer en tisanes. Robert Vera a mis en évidence en 1986 la présence de coumarine en utilisant le test de fluorescence. (59).

5.Fibrillation auriculaire à l'Ile de la Réunion

Aucune donnée concernant le nombre de Réunionnais atteint d'une FA n'a été retrouvée. Il n'y a également aucune donnée concernant le nombre de Réunionnais sous traitement anticoagulant et plus particulièrement sous AVK publiée à ce jour au terme de nos recherches.

Plusieurs sources de données (registre des ALD) semblent en faveur d'une forte prévalence des pathologies du système cardiovasculaire à la Réunion sans présenter dans le détail la fréquence de la FA à la Réunion (70-73).

La FA étant pourvoyeuse d'évènements thromboemboliques, la prévalence des AVC à la Réunion peut ainsi permettre de donner un aperçu de la prévalence de cette arythmie dans cette région. Dans un rapport de 2013 sur le nombre de patient admis en ALD pour un AVC invalidant, on apprend que 700 patients étaient admis chaque année à la Réunion dans cette indication entre

2009 et 2011. Le taux standardisé régional d'admission représentait alors plus de 2 fois le taux national. Près de 4300 patients à la Réunion étaient alors en ALD dans cette indication. Les maladies vasculaires cérébrales sont la 1ère cause de mortalité parmi les maladies cardiovasculaires, représentant également plus du double du taux de mortalité par rapport à la métropole. Bien que ce document ne traite pas les proportions des origines athéromateuses ou cardio-emboliques de ces AVC, on peut supposer qu'il y a probablement une importante proportion de FA à la Réunion (74).

Aucune donnée concernant le nombre de Réunionnais atteint d'une FA n'a été retrouvée. Il n'y a également aucune donnée concernant le nombre de Réunionnais sous traitement anticoagulant et plus particulièrement sous AVK publiée à ce jour au terme de nos recherches.

E.Objectif et hypothèse de l'étude

La diversité des origines ethniques, les habitudes alimentaires, la consommation de plantes médicinales et le faible niveau socio éducatif notamment parmi les classes d'âge les plus élevées, qui ont tendance à être les plus touchées par la FA, sont des facteurs de risque d'instabilité de l'anticoagulation. Ces facteurs de risque peuvent augmenter la fréquence d'évènements hémorragiques graves.

Les caractéristiques particulières de la population réunionnaise, et l'absence totale de données sur les complications hémorragiques, nous ont conduit à réaliser une étude épidémiologique. Afin d'obtenir des mesures de l'incidence des complications hémorragiques comparables, nous avons utilisé les données de l'Assurance Maladie.

L'objectif principale de cette étude était d'estimer si la domiciliation à l'Île de la Réunion constituait un facteur de risque d'hémorragies gastro-intestinales liées aux AVK, pris en traitement préventif dans le cadre d'une FA, au sein d'une population de patients suivis pour une FA. L'objectif secondaire de cette étude était de préciser quelles autres comorbidités étaient associées à des hémorragies gastrointestinales au sein des populations réunionnaises et métropolitaines.

Notre hypothèse de travail a donc été définie par le fait que ces particularités locales

pouvaient être à l'origine d'une différence significative, en termes de fréquence de complications hémorragiques gastro-intestinales, entre la Réunion et la France métropolitaine, chez les patients présentant une FA et suivant un traitement par AVK.

II. Matériel et méthodes

Pour répondre à l'objectif de cette étude, nous avons constitué une cohorte historique de patients traités par AVK pour une FA à partir des bases de données médico-administratives françaises entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Il s'agit d'une cohorte longitudinale et dynamique étudiant les comorbidités associées aux complications hémorragiques. Cette base de données comporte l'ensemble des fichiers des remboursements de médicaments délivrés et les diagnostics à la sortie des séjours hospitaliers.

A. Base de données

En France, les données des différents régimes d'assurance maladie sont référencées dans la base du «Système National de l'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie" (SNIIR-AM). Les bases SNIIR-AM constituent d'importantes bases de données. Ce système regroupe 2 bases de données contenant des informations individuelles anonymes sur tous les remboursements de santé, dont les demandes de remboursement de médicaments et d'hospitalisation. Il s'agit de l'Echantillon Général des Bénéficiaires (EGB), correspondant à un échantillon de 1/97^e de la population française et les données de consommation inter-régimes (DCIR) couvrant l'ensemble de la population française.

Les travailleurs français bénéficient de différents régimes de couverture médicale en fonction de leur profession. Le système national d'Assurance Maladie offre une couverture médicale universelle avec des modalités de remboursement identiques pour tous les régimes. Cela permet d'avoir un recueil représentatif de la population française active quelque soit le régime d'assurance maladie. Y sont ainsi représentés environ 63 millions d'habitants parmi lesquels on peut retrouver les travailleurs salariés (86 %), les travailleurs agricoles et les agriculteurs (5 %), les travailleurs indépendants (5%) et les 12 autres régimes d'assurance restants (4%).

En France, la délivrance des AVK n'est réalisée qu'en pharmacie, et sur prescription médicale. L'Assurance Maladie reçoit par la suite les demandes de remboursement pour ces médicaments par le biais d'un système électronique unique. Les caractéristiques des traitements délivrés (nom, posologie, durée, nombre de traitement prescrit) sont ainsi référencés dans la base de données

SNIR-AM.

Cette même base de données permet également d'avoir accès aux données liées aux hospitalisations pour chaque patient grâce au numéro de sécurité sociale. Ce numéro est attribué spécifiquement à chaque individu adulte. Ainsi les renseignements médicaux relatifs à chaque hospitalisations tels que les codes de diagnostic de la CIM-10 (10e version de la classification internationale des maladies) sont référencés dans la base de données SNIR-AM.

B.Population étudiée

1.Définition de la cohorte

A partir d'une d'extraction des données du DCIR, nous avons inclus dans la cohorte les patients chez qui une FA ou un flutter auriculaire a été nouvellement diagnostiqué, et pour lesquels une anticoagulation par AVK (fluindione, warfarine, acénocoumarol) a été débutée.

La FA et le flutter auriculaire ont été tous deux étudiés car le risque d'accident vasculaire cérébral associé à un flutter auriculaire est semblable à celui observée dans la FA. Ainsi, la thromboprophylaxie chez les patients présentant un flutter auriculaire suit les mêmes directives que chez les patients présentant une FA (5). Pour simplifier la lecture , nous faisons référence à la FA pour les deux résultats dans le reste de l'étude.

La FA a été définie par l'association de médicaments antiarythmique (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, cibenzoline, propafénone, flecaine, sotalol, dronedarone, amidarone) à un AVK dans un intervalle de 90 jours (5).

L'entrée dans la cohorte était définie par la date de découverte de la FA. L'année 2010 permettant de relever les évènements antérieurs et les antécédents, l'inclusion dans l'étude a débuté à partir du 1^{er} janvier 2011 jusqu'au 31 décembre 2012.

Nous avons exclus tous les patients pour lesquels nous n'avions pas au moins un an de données antérieures. Les patients avec une valvulopathie ont été exclus car les objectifs d'anticoagulation pouvaient être différents. Ont aussi été exclus les patients pour lesquelles un code CIM-10 de Fibrillation et flutter auriculaire avait été réalisé avant l'inclusion. Les patients identifiés à partir des codes CIM-10 comme étant suivi pour une pathologie néoplasique ont également été exclus, car selon la localisation et la nature de la tumeur, l'hémostase pouvait différer. Les mineurs (<18 ans) ont été aussi exclus de la cohorte, ainsi que les patients résidant dans d'autres DOM.

La distinction entre les patients réunionnais et les patients métropolitains a été faite en utilisant le code postal du domicile.

2.Co-variables

Le score de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED ont été estimés selon les scores CIM-10 et les traitements pour lesquels il y avait eu un remboursement. Le Score de CHA2DS2-VASc a été calculé en additionnant le nombre de co-variables présentes chez un même patient parmi les suivantes: insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge supérieur ou égal à 75 ans (pondéré de 2 points), diabète, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie artérielle (pondéré de 2 points), antécédent de pathologie vasculaire (artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou athérome aortique), âge compris entre 65 et 75 ans, sexe féminin. Le score HAS-BLED a également été calculé selon le même principe avec les co-variables suivantes : HTA, insuffisance hépatique ou rénale, antécédents d'AVC ischémiques ou hémorragiques, antécédents hémorragiques, âge supérieur à 65 ans, alcoolisme ou prise d'AAP, dont l'aspirine (AAS) et d'AINS.

La recherche d'insuffisance cardiaque, les événements thrombo-emboliques artériels, les antécédents de syndrome coronarien aigu, (SCA) les pathologies vasculaires, le sexe et la présence d'insuffisance hépatocellulaire ou rénale ont été définis à partir des codes CIM-10. La présence d'hypertension artérielle, de diabète, les antécédents hémorragiques, la prise d'AINS et d'AAP ont été identifiés à partir des codes CIM-10 et des remboursements enregistrés dans la SNIIR-AM. Les prescriptions dans les 3 mois précédent l'inclusion dans la cohorte ont été retenues pour les traitements suivants : inhibiteur de l'enzyme de conversion, anti-récepteur de l'angiotensine II, bêtabloquant, inhibiteurs calciques, diurétique thiazidique, diurétique de l'anse, antihypertenseur centraux, antidiabétique oraux, insuline, acide tranéxamique, hémostatique systémique, vitamine K,

AINS, clopidogrel, acide acétyl salicylique, ticlopidine, anagrelide, prasugrel et ticagrelor.

Nous avons également recueilli à partir des codes CIM-10 les antécédents de pathologies gastro intestinales : maladie inflammatoire, vasculaire ou infectieuse du tractus digestif, ulcère, varices, polypose, diverticulose, occlusion digestive ou autres pathologie gastro-intestinale nécessitant un traitement chirurgical. La notion d'hyperthyroidie a été relevée, car pouvant être à l'origine de la FA, à partir des codes CIM-10 et des remboursements faits pour des antithyroïdiens de synthèse (propylthiouracile, benzylthioracile, carbimazole, thiamazole). Les antécédents d'angor et de démence ont également été évalués chez ces patients à partir des codes CIM-10 et des remboursements effectués pour les traitements suivants : dérivés nitrés, rivastigmine, galantamine, donepezil, mémantine. La prise de corticoïdes a aussi été prise en compte à partir des remboursements de prescription des corticoïdes per os ou injectable.

Ces co-variables ont été relevées avant l'entrée dans la cohorte et au cours de la participation à l'étude.

3. Evènements d'intérêt

L'évènement d'intérêt principal étudié était la survenue de la première hémorragie gastro-intestinale après que le diagnostic de FA ait été effectué (1^{er} code CIM-10 ou première délivrance d'un antiarythmique et d'un anticoagulant associé). Pour chaque patient, seul la première hémorragie gastro-intestinale a été retenue. Il a été précédemment démontré que l'étude de ces critères est réalisable à partir de base de données. (75-77). La définition de l'hémorragie gastro-intestinale a été réalisée selon les codes de la CIM-10.

Une analyse secondaire a été réalisée en utilisant comme évènement d'intérêt secondaire la survenue du premier évènement hémorragique tous sièges confondus. La définition de l'évènement hémorragique a été réalisée selon les codes CIM-10.

C. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et d'écart type à la moyenne.

La comparaison des caractéristiques des deux groupes a été effectuée par le test t de Student, après vérification des conditions d'application pour les variables quantitatives. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi² de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'application.

L'analyse de survie bivariée a été réalisée selon la méthode de *Kaplan-Meier*. La comparaison des groupes a été effectuée par le test du *Log-rank*.

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox pas à pas descendant. Les covariables incluses dans le modèle initial étaient, d'une part, celles pour lesquelles l'analyse bivariée donnait un $p < 0,20$, et, d'autre part, les variables considérées comme des facteurs de risque dans la littérature. Les interactions ont été systématiquement testées et retirées du modèle final si elles n'atteignaient pas le seuil de signification. Les Risques Relatifs (RR) bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés.

Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0.05. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc).

D. Comité d'éthique

Avant de procéder à l'étude, le protocole de recherche a été soumis à l'Institut de données de santé (IDS) qui a donné l'autorisation d'accéder aux données après avoir examiné le contenu scientifique.

La deuxième étape a consisté à la présentation au Comité national français sur les technologies de l'information et des Libertés (CNIL). Après l'autorisation de procéder à cette recherche par les autorités IDS et de la CNIL, l'extraction de données a été effectuée par la CNAM-

TS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés). La base de données fournis aux chercheurs par la CNAM-TS est strictement anonyme.

L'étude a également été validée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire Felix Guyon de Saint-Denis de la Réunion.

III. Résultats

A. Population

Un total de 99835 patients ayant reçu conjointement un traitement anticoagulant et un antiarythmique dans un intervalle de 90 jours, pour lesquels nous avons au moins un an de suivi, ont été inclus dans l'étude entre 2010 et 2012. Parmi ces patients, 19,9% (19817) ont été exclus car mis sous un anticoagulant autre que les AVK, 1,9% (1852) car porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, 12,4 % (12361) car porteur d'une pathologie néoplasique, 0,1 % (71) car mineurs et 1,6% (1588) domiciliés dans les autres DOM. Donc finalement, 64146 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1).

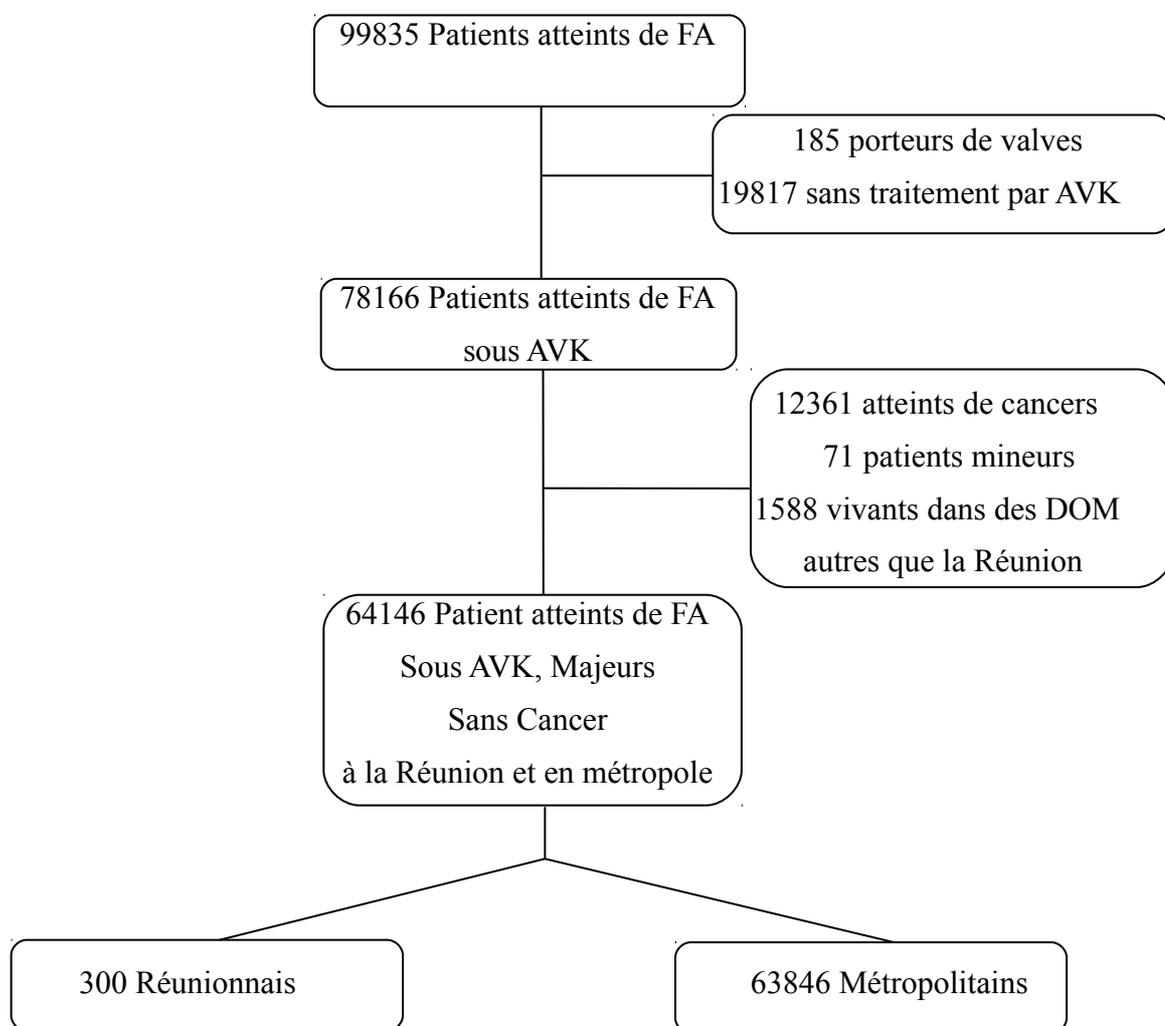


Figure 1 : Composition de la cohorte de patient FA sous AVK à la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012

B. Caractéristiques des populations de la Réunion et de métropole

Parmi les 64146 patients inclus dans la cohorte, 300 patients étaient réunionnais et 63846 métropolitains. La population était majoritairement masculine dans les 2 populations. On retrouvait ainsi 56,7 % (170) d'hommes dans le groupe réunionnais et 52,0 % (33161) d'hommes dans le groupe métropolitain ($p=0,1$). La population réunionnaise était significativement plus jeune à la Réunion avec 57,0 % (171) des patients de moins de 75 ans contre 46,1 % (290407) en France métropolitaine ($p<0,001$). Les moyennes d'âge des populations étaient respectivement de 70,9 ans (Ecart-Type (ET) =12,0) à et de 73,9 ans (ET=11,3) ($p<0,0001$). Les scores de CHA2DS2-VASc étaient similaires pour l'île de la Réunion et la France métropolitaine, respectivement 3,6 (ET=1,7) et 3,7 (ET=1,6) ($p=0,50$). On retrouvait également des scores HASBLED identiques à :2,3 (ET=1,0) pour les 2 populations ($p=1,0$).

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaire, la fréquence de patients hypertendus ne différait pas entre les 2 groupes (83,3 % (250) vs 82,3% (52 571) ($p=0,7$)). On notait une différence significative de la fréquence du diabète plus forte à la Réunion avec 31,3% (94) patients contre 18,7% (11957) qu'en France métropolitaine ($p<0,0001$).

Il n'y avait pas de différence significative des patients ayant déjà fait un AVC (6,0 % (18) contre 4,9 (3097) ($p=0,4$)) ou ayant déjà été hospitalisés pour un SCA entre la Réunion et la France métropolitaine (4 (1,3%) contre 573 (0,9%) ($p=0,4$)). Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence des patients angineux entre la Réunion et la France métropolitaine avec respectivement 11,7 % (35) et 15,6 % (9957) ($p=0,06$).

On ne retrouvait pas de différence en ce qui concerne la présence d'insuffisance cardiaque dans la cohorte entre les patients réunionnais et les métropolitains (24,0 % (72) contre 24,2% (15441) ($p=0,9$)). On relevait significativement une fréquence plus importante à la Réunion d'insuffisants hépato-cellulaire (2,0% (6) vs 0,5% (327) ($p=0,0003$)) et d'insuffisant rénaux chronique (6,7% (20) contre 3,1% (1959) ($p=0,0003$)).

	Réunion	Métropole	
Effectif total	300	63846	
Sexe			
Hommes	170 (56,7 %)	33161 (52,0 %)	p=0,1
Femmes	130 (43,3 %)	30658 (48,0 %)	
Âge (années)			
Moyenne	70,9 (ET=12,0)	73,9 (ET=11,3)	p<0,0001
Score CHA2DS2-VASc			
Moyenne	3,6 (ET=1,7)	3,7 (ET=1,6)	p=0,5
Score HASBLED			
Moyenne	2,3 (ET=1,0)	2,3 (ET=1,0)	p=1,0
Facteurs de risque			
HTA	250 (83,3 %)	52571 (82,3 %)	p=0,7
Diabète	94 (31,3 %)	11957 (18,7%)	p<0,0001
AVC	18 (6,0 %)	3097 (4,9 %)	p=0,4
SCA	4 (1,3 %)	573 (0,9 %)	p=0,4
Angor	35 (11,7%)	9957 (15,6%)	p=0,06
Insuffisance cardiaque	72 (24,0 %)	15441 (24,2 %)	p=0,9
Insuffisance hépatocellulaire	6 (2,0 %)	327 (0,5 %)	p=0,0003
Insuffisance rénale	20 (6,7 %)	1959 (3,1 %)	p=0,0003
Antécédents vasculaires	9 (3,0%)	1087 (1,7%)	p=0,08
Antécédents hémorragiques	7 (2,3 %)	2007 (3,1 %)	p=0,4
Antécédents gastro-intestinaux	11 (3,7%)	3525 (5,5%)	p=0,2
Hyperthyroïdie	0 (0,0%)	503 (0,8%)	p=0,1
Démence	8 (2,7%)	1932 (3,0%)	p=0,7
AINS	95 (31,7 %)	14229 (22,3 %)	p<0,0001
AAP	33 (11,0 %)	6988 (11,0 %)	p=1,0
AAS	104 (34,7 %)	26259 (41,1 %)	p=0,02
Corticoïdes	38 (12,7%)	7223 (11,3%)	p=0,5

Tableau 1: Caractéristiques des patients présentant une FA traitée par AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012

La proportion de patients présentant une artériopathie était similaire entre les 2 populations, (3,0 % (9) à la Réunion contre 1,7 % (1087) en métropole (p=0,08)), de même que les antécédents hémorragiques (2,3 % (7) vs 3,1 % (2007) (p=0,4)) et les antécédents de pathologies gastro-

intestinales (3,7% (11) vs 5,5 % (3525) (p=0,2)).

Il n'y avait pas de différence significative quant à la fréquence de patient présentant une hyperthyroïdie entre les populations réunionnaises et métropolitaines (respectivement 0 % (0) et 0,8 % (503) (p=0,1)) ni au niveau de la fréquence de patients déments (2,7 % (8) et 3 % (1932) en (p=0,7)).

On a pu significativement identifier une consommation plus importante d'AINS à la Réunion qu'en métropole (31,7 % (95) vs 22,3 % (14229) (p<0,0001)). La co-prescription d'un AAP, autre que l'AAS, avec un AVK était similaire chez les patients réunionnais et métropolitains (11,0 % (33) contre 11,0 % (6988) (p=1,0)). On retrouve par contre une plus grande association des AVK à l'AAS en métropole (34,7 % (104) à la Réunion contre 41,1 % (26259) en métropole (p=0,02)). La prescription de corticoïdes ne différait pas entre les 2 populations (12,7 % (38) à la Réunion contre 11,3 % (7223) en métropole (p=0,5)).

L'ensemble de ces données se trouvent dans le tableau 1.

C.Hémorragies gastro-intestinales

Les hémorragies gastro-intestinales ont été plus fréquentes à la Réunion sous AVK dans la cadre de la FA avec 2,3 % (7) contre 0,6 % (393) en métropole.

L'analyse de survie bivariée a permis de mettre en évidence, comme principaux facteur de risque d'hémorragie gastro-intestinale au sein de la cohorte la domiciliation à la Réunion (RR=3,8 [1,8-8,0]), l'insuffisance hépatocellulaire (RR=2,6 [1,1-6,3]) et un antécédent de SCA (RR=2,3 [1,1-5,0]). Comme on peut le voir sur le tableau 2 , le score de CHA2DS2-VASc supérieur ou égale à 2, le score HASBLED supérieur ou égale à 3, le diabète, un antécédent hémorragique, de pathologie gastro-intestinale, d'angor, d'insuffisance rénale, la co-prescription d'AAP ou d'AINS, un âge supérieur ou égal à 75 ans constituaient également des facteurs de risque hémorragique.

Le sexe, l'HTA, la présence d'antécédent d'AVC, d'insuffisance cardiaque, d'antécédent

vasculaire, l'hyperthyroïdie, la démence et la co-prescription d'AAS ou de corticoïdes n'étaient pas des facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale en analyse bivariée.

Facteur de risque	Risque relatif (IC 95%)	Risque relatif ajusté (IC 95%)
Résidant à la Réunion	3,8 (1,8-8,0)	3,9 (1,8-8,2)
Sexe masculin	1,1 (0,9-1,3)	
Age \geq 75 ans	1,4 (1,2-1,8)	1,4 (1,1-1,7)
CHA2DS2-VASc \geq 2	1,4 (1,0-1,9)	
HAS-BLED \geq 3	1,3 (1,0-1,5)	
HTA	1,2 (0,9-1,5)	
Diabète	1,5 (1,2-1,9)	1,5 (1,2-1,8)
AVC	1,0 (0,7-1,7)	
SCA	2,3 (1,1-5,0)	
Angor	1,8 (1,4-2,2)	1,5 (1,2-1,9)
Insuffisance cardiaque	1,0 (0,8-1,3)	
Insuffisance hépatocellulaire	2,6 (1,1-6,3)	
Insuffisance rénale	1,9 (1,2-2,9)	
Antécédents vasculaires	1,3 (0,7-2,6)	
Antécédents hémorragiques	2,1 (1,4-3,3)	1,6 (1,1-2,5)
Antécédents gastro-intestinaux	2,0 (1,5-2,8)	1,9 (1,3-2,6)
Hyperthyroïdie	0,9 (0,3-3,0)	
Démence	1,3 (0,8-2,2)	
AINS	1,2 (1,0-1,6)	
AAP	1,8 (1,4-2,3)	1,4 (1,1-1,9)
AAS	1,0 (0,8-1,2)	
Corticoïdes	1,0 (0,8-1,4)	

Tableau 2 : Facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale chez les patients présentant une FA traitée par AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012.

Dans l'analyse de survie multivariée, après avoir ajusté les variables sur l'âge, la diabète, la présence d'antécédent hémorragique, de pathologie gastro-intestinale, d'angor, d'insuffisance rénale, et la co-prescription d'AAP ou d'AINS, la domiciliation à la Réunion restait un facteur de risque important d'hémorragie gastro-intestinale (RR=3,9 [1,8-8,2]).

Les antécédents de SCA, d'insuffisance hépatocellulaire ou rénale et la co-prescription d'AINS n'étaient plus des facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale en analyse multivariée.

Les scores de CHA2DS2VASc et HAS-BLED n'ont pas pu être inclus dans l'analyse multivariée car ils sont eux mêmes constitués par des variables déjà prises en compte dans le modèle.

La figure 2 montre la courbe d'incidence cumulée des hémorragies gastro-intestinales à la Réunion et en métropole par mois.

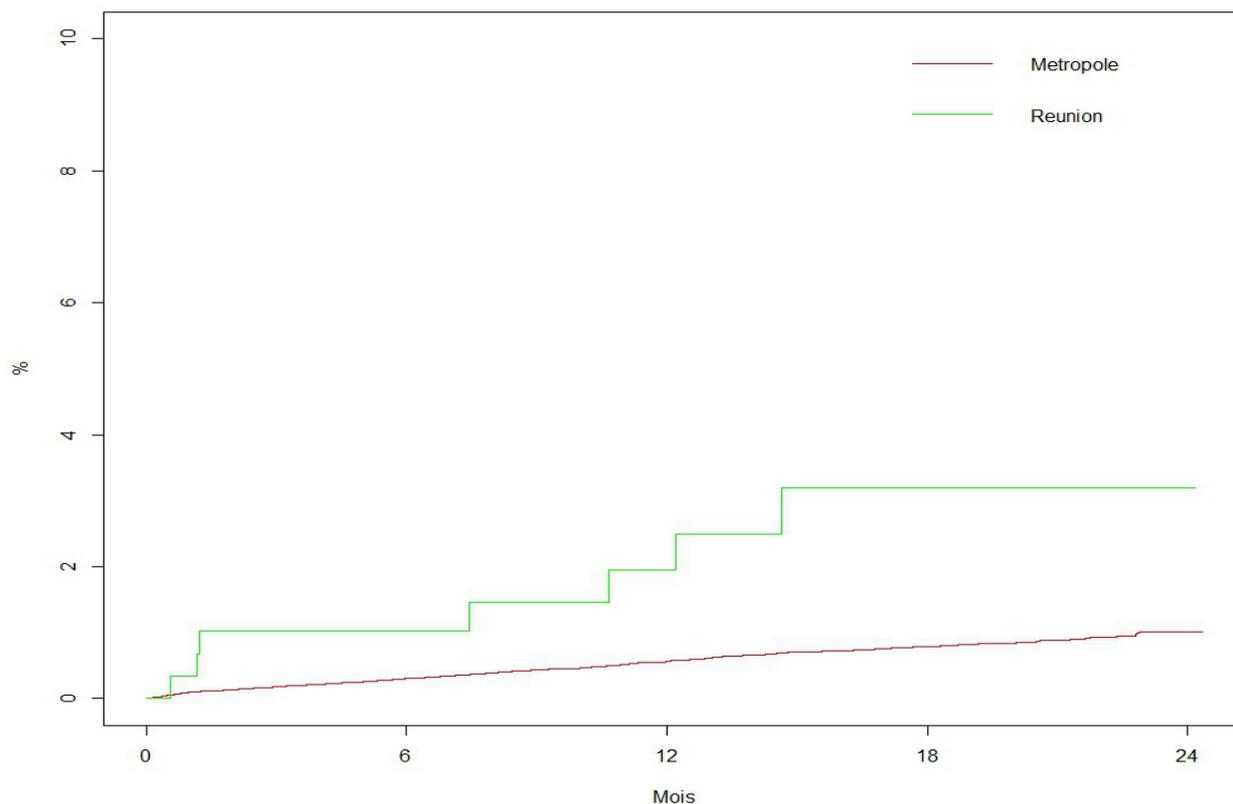


Figure 2 : Courbe d'incidence cumulée selon Kaplan-Meier des hémorragies gastro-intestinales des patients atteints d'une FA traitée par AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012

D.Hémorragies tous sièges confondus

Les évènements hémorragiques tous sièges confondus ont été plus fréquents à la Réunion qu'en France métropolitaine avec respectivement 5,7 % (17) et 2,5 % (1568) dans chaque région. En ce qui concerne la distribution des hémorragies par site, les hémorragies gastro-intestinales étaient les plus nombreuses au sein des populations réunionnaises et métropolitaines avec des fréquences respectives à 41,7 % (7) et 24,6 % (386). Les saignements intracrâniens représentaient le deuxième site hémorragique au sein des deux populations (17,6 % (3) à la Réunion et 23 % (361) en France

métropolitaine).

Facteur de risque	Risque relatif (IC 95%)	Risque relatif ajusté (IC 95%)
Résidant à la Réunion	2,3 (1,4-3,8)	2,3 (1,4-3,8)
Sexe masculin	1,0 (0,9-1,2)	
Age \geq 75 ans	1,5 (1,4-1,7)	1,5 (1,3-1,6)
CHA2DS2-VASc \geq 2	1,7 (1,4-1,9)	
HAS-BLED \geq 3	1,4 (1,3-1,6)	
HTA	1,3 (1,1-1,5)	
Diabète	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,0-1,3)
AVC	1,5 (1,3-1,8)	1,2 (1,0-1,5)
SCA	1,9 (1,3-2,9)	
Angor	1,6 (1,4-1,8)	1,4 (1,2-1,6)
Insuffisance cardiaque	1,1 (1,0-1,3)	1,2 (1,0-1,3)
Insuffisance hépatocellulaire	2,5 (1,6-4,0)	2,4 (1,5-3,7)
Insuffisance rénale	1,9 (1,5-2,3)	1,4 (1,1-1,8)
Antécédents vasculaires	1,9 (1,4-2,6)	
Antécédents hémorragiques	1,8 (1,4-2,2)	1,4 (1,1-1,8)
Antécédents gastro-intestinaux	1,3 (1,1-1,6)	
Hyperthyroïdie	1,5 (0,9-2,4)	
Démence	1,7 (1,3-2,1)	1,4 (1,1-1,7)
AINS	1,1 (0,9-1,2)	
AAP	1,5 (1,3-1,7)	1,3 (1,1-1,4)
AAS	1,0 (0,9-1,2)	
Corticoïdes	1,0 (0,9-1,2)	

Tableau 3 : Facteurs de risque d'hémorragie tous sièges confondus chez les patients FA sous AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012.

L'analyse de survie bivariée a permis d'identifier, comme principaux facteurs de risque hémorragique, l'insuffisance hépatocellulaire (RR=2,5 [1,6-4,0]), la domiciliation à la Réunion (RR=2,3 [1,4-3,8]). Toutes les autres covariables à l'exception du sexe, de l'hyperthyroïdie et de la prise d'AINS, d'AAS ou de corticoïdes, sont des facteurs de risque hémorragique comme indiqué dans le tableau 4.

L'analyse de survie multivariée a permis de retenir comme facteur de risque hémorragique l'insuffisance hépatocellulaire (RR=2,4 [1,5-3,7]), la domiciliation à la Réunion (RR=2,3 [1,4-3,8]),

l'âge supérieur ou égale à 75 ans, la diabète les antécédents d'AVC, d'angor, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, d'hémorragie, de démence et la co-prescription d'AAP.

L'HTA, les antécédents de SCA, de pathologie vasculaires, gastro-intestinales et la co-prescription d'AINS ou d'AAS n'ont plus été perçus comme facteur de risque hémorragique en analyse de survie multivariée.

Les scores de CHA2DS2VASc et HAS-BLED n'ont pas pu être étudiés en analyse multivariée car étant eux mêmes constitués par des co-variables mesurées.

La figure 3 montre la courbe d'incidence des hémorragies tous sièges confondus à la Réunion et en métropole par mois.

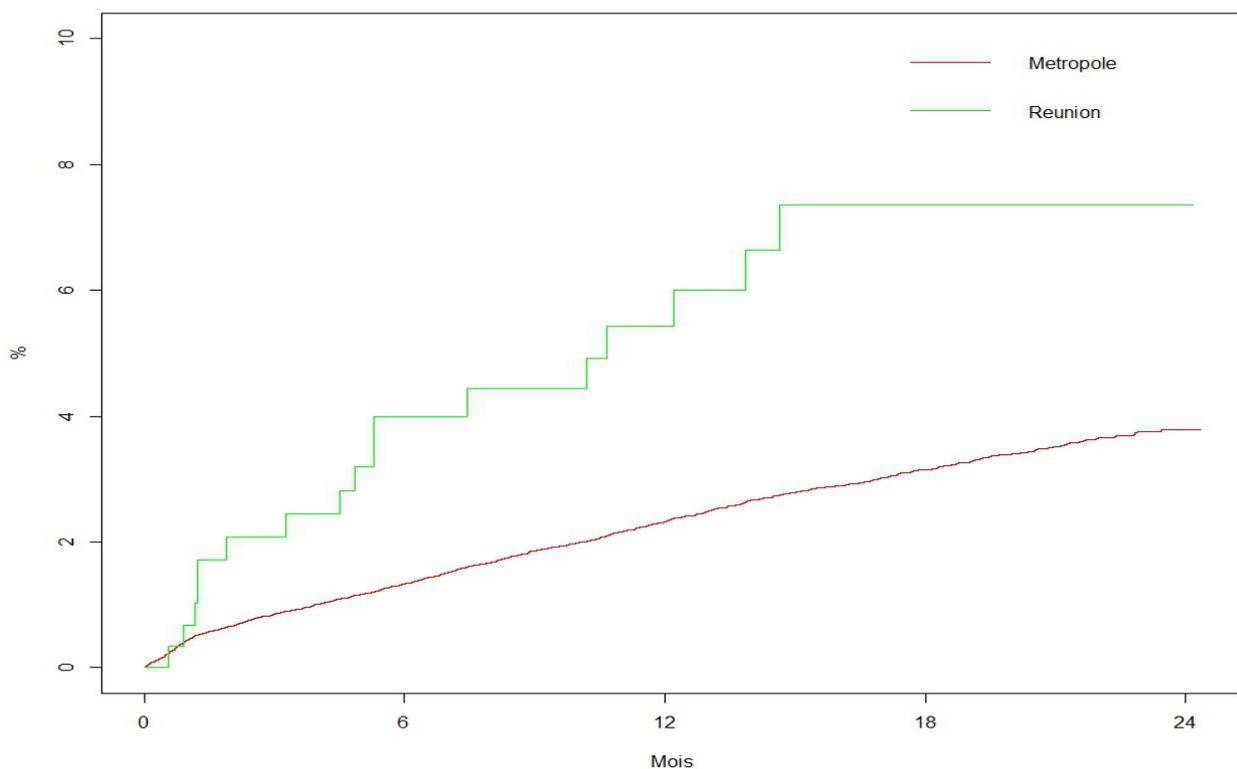


Figure 3 : Courbe d'incidence cumulée selon Kaplan Meyer des hémorragies tous sièges confondus des patients présentant une FA traitée par AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012.

IV. Discussion

Au terme de notre étude, la domiciliation à l'île de la Réunion constitue donc un important facteur de risque d'hémorragie gastro-intestinale ainsi que des autres sites notamment après ajustement des autres comorbidités. Il semble donc que la population réunionnaise présente des particularités spécifiques la favorisant le risque d'hémorragie gastro-intestinale. La stabilité des patients sous anticoagulant est variable en fonction de l'alimentation ou de l'utilisation de plantes médicinales (36, 40). Ces facteurs, non mesurables dans notre étude, peuvent donc être à l'origine de cette augmentation de risque hémorragique à la Réunion. En effet, les apports de vitamine K ou d'aliments susceptibles d'interagir avec le métabolisme des AVK semblent plus importants à la Réunion (67). Une éducation thérapeutique du patient peut permettre de limiter ce type d'interactions et de renforcer l'adhésion au traitement. Or le niveau socio-éducatif est plus bas à la Réunion qu'en France métropolitaine, avec une fréquence d'illettrés plus importante en particulier au niveau des personnes de plus de 60 ans (64). Ceci constitue une limite à une bonne éducation thérapeutique notamment en ce qui concerne la distribution de supports écrits ou dans le calcul et les ajustements des doses de traitement en fonction des valeurs d'INR. Cette moins bonne compréhension entraîne également une moins bonne adhésion au traitement. La prise en charge de patient représente donc une difficulté supplémentaire pour le médecin généraliste. En plus de la surveillance habituelle de l'INR, le praticien doit recourir à d'autres moyens d'éducation ou de surveillance. L'implication d'autres membres de la famille du patient, plus jeunes ou avec un niveau d'instruction plus élevée, est un moyen souvent utilisé dans la pratique courante. L'utilisation de schéma peut également faciliter l'éducation. Enfin une surveillance de l'administration thérapeutique des AVK par une infirmière diplômée d'état à domicile est souvent envisagée, notamment chez les patients isolés ou très opposants à la prise de traitement. Celle-ci est également chargée de l'adaptation des doses et de la fréquence de réalisation des INR en corrélation avec le médecin traitant. Enfin les enzymes responsables du métabolisme des AVK peuvent varier selon les origines ethniques (15, 23). Cependant les bases des données SNIIR-AM ne permettent pas de nous informer sur les origines ethniques des patients au sein des populations réunionnaises et métropolitaines à la recherche d'une éventuelle différence. Quand bien même ce critère pourrait être étudié, une telle étude engendrerait des problèmes méthodologiques comme la définition des origines ethniques ou le statu quo des métissages très nombreux notamment à la Réunion, en plus de questions éthiques.

Parmi les autres facteurs de risque ajustés présents dans les 2 analyses, on retrouvait l'âge supérieur à 75 ans, le diabète, l'angor, les antécédents d'hémorragiques et la prise d'AAP autres que l'AAS. L'âge, les antécédents hémorragiques et la prise d'AAP étaient déjà connus comme étant des facteurs de risque hémorragique au sein des patients FA sous AVK puisque appartenant au score HASBLED (8). Le diabète n'avait pas été identifié au terme de l'analyse de Pisters *et al* comme facteur de risque hémorragique. De même, l'angor n'avait été étudié de manière isolée mais l'atteinte cardiaque d'origine coronarienne n'avait pas non plus été mise en évidence comme étant un facteur de risque hémorragique dans l'étude de Pisters *et al*. Cette association, dans notre étude, pourrait provenir du terrain semblable des patients suivant un traitement par AAP. Toutefois l'absence d'antécédents de SCA comme facteur de risque semble contredire ce point.

Le seul facteur de risque qui semblait spécifique des hémorragies gastro-intestinales au terme de notre analyse était la présence d'antécédents gastro-intestinaux. Cet antécédent n'avait pas été étudié par Pisters *et al*. Les antécédents d'AVC, l'insuffisance hépatocellulaire ou rénale et la démence ont été identifiés comme facteurs de risque spécifiques des hémorragies tous sièges confondus. Bien que la plupart de ces co-variables était bien connue car comprise dans la définition du score HAS-BLED, la démence n'avait pas été étudiée (8). Nous nous attendions à retrouver également l'insuffisance hépatocellulaire dans les facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale or celle-ci n'y figurait pas. En effet l'insuffisance hépatocellulaire est en général associée à une cirrhose hépatique et à une hypertension portale à l'origine de varices oesophagiennes ou gastriques pouvant entraîner des hémorragies digestives hautes. La prise d'AINS n'a pas été identifiée comme un facteur de risque hémorragique contrairement à l'étude de Pisters *et al*. L'hyperthyroïdie n'avait pas non plus été retenue comme facteur de risque hémorragique dans l'étude de Pisters *et al*.

Les différences observées entre les deux groupes correspondent aux données épidémiologiques connues au sein de ces deux populations. Ainsi notre étude a retrouvé une différence significative au niveau de l'âge (57,0 % à la Réunion contre 46,1 % en métropole des moins de 75 ans ($p < 0,001$)). Cette observation peut être expliquée par une population réunionnaise majoritairement plus jeune avec un âge moyen de 32 ans contre 40 ans en France métropolitaine en 2009. Au sein de la population générale, les plus de 75 ans représentaient 3,2 % des réunionnais contre 8,8 % des métropolitains en 2009 (78). Ceci est expliqué par une mortalité plus élevée à la Réunion qu'en métropole avec des espérances de vie à la naissance en 2009 pour les hommes et les femmes à respectivement 74,9 et 82,9 ans contre 77,8 et 84,3 ans (79)

Nous avons également retrouvé une proportion significativement plus importante de diabétiques au sein de la cohorte réunionnaise par rapport à la cohorte métropolitaine (31,3% vs 18,7% ($p < 0,001$)). Cette donnée est cohérente avec celle publiée par l'Observatoire Régionale de la Santé (ORS). En 2011, on retrouvait un taux standardisé de prévalence de patient inscrit en ALD pour un diabète au sein de la population générale réunionnaise à 7,1 pour 100 habitants, soit supérieure au double de celle de la France métropolitaine estimée à 3,3. (80)

Les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire étaient également significativement plus nombreux à la Réunion qu'en France métropolitaine. Il n'existe pas de données dans la littérature concernant les patients suivis pour une insuffisance hépatocellulaire à la Réunion. Toutefois d'après les données disponibles sur les taux de mortalité standardisés selon les causes sur la période 2008-2010, les maladies chroniques du foie étaient responsables de davantage de décès à la Réunion qu'en France métropolitaine, entraînant respectivement 15,6 décès pour 100 000 décès contre 11,5 (81). Outre les cirrhoses du foie, sur la même période, la mortalité liée à l'alcool était bien supérieure à la Réunion qu'à la moyenne métropolitaine puisque estimée respectivement à 42,3 pour 100 000 habitants contre 28,1, en incluant les décès liés aux cancers des voies aérodigestives supérieures et les troubles mentaux et du comportement liés à la consommation d'alcool (82). En 2010, la Réunion était la 3^e région de France au niveau de la mortalité prématurée liée à l'alcoolisme et à la cirrhose hépatique avec un taux de décès de 4,5 pour 10 000 habitants au sein de la population âgée de 20 à 64 ans (82). En 2010, la Réunion était la 4^e région en termes de nombre d'accidents de la voie publique liés à la consommation d'alcool et la 5^e région au niveau du taux d'interpellation pour ivresse sur la voie publique (81). Toutes ces données permettent de suspecter un comportement addictif lié à l'alcool plus important à la Réunion qu'en métropole permettant d'expliquer en partie la différence significative en ce qui concerne le nombre d'insuffisants hépato-cellulaire au sein des 2 groupes de notre étude.

Le nombre d'insuffisants rénaux chroniques dans notre étude est aussi significativement plus important à la Réunion qu'en France métropolitaine (6,7% vs 3,1% ($p = 0,0003$)). Cette différence a également été constatée par l'ORS de la Réunion. En effet le taux standardisé de prévalence des inscriptions en ALD pour insuffisance rénale chronique à la Réunion était supérieure au double de celui de France métropole en 2011 (355,0 vs 146,6 pour 100 000 habitants) (83).

A l'opposé, nous n'avons pas trouvé d'autres données de références permettant d'expliquer les différences de prescription d'AINS et d'AAS au sein des 2 populations. Toutes les autres comorbidités étudiées dans notre étude sont similaires entre les cohortes réunionnaises et métropolitaines. Nous aurions pu nous attendre à une différence significative au niveau du nombre de patients ayant un antécédent d'AVC. En effet le taux standardisé d'inscription en ALD pour AVC invalidant était nettement supérieure à la Réunion par rapport à la France métropolitaine en 2011, respectivement à 773,8 et 521,7 pour 100 000 habitants (74). Cette divergence par rapport à notre étude peut laisser supposer que la proportion d'AVC supplémentaire à la Réunion n'est pas en lien direct avec la FA.

Limites de l'étude :

Notre étude a permis de présenter des données issues d'une population du monde réel sur l'épidémiologie des hémorragies et des comorbidités des patients présentant une FA sur un suivi de 2010 à 2012 à partir d'une large cohorte de 64146 patients en France métropolitaine et à la Réunion. Nous avons donc pu avoir un vrai aperçu des données de l'épidémiologie de la FA en France alors que jusque là les chiffres publiés étaient extrapolés à partir des données internationales ou seulement des patients hospitalisés (84). Notre étude a présenté l'avantage de sélectionner les patients à partir des délivrances de traitement associant anti-arythmique et anticoagulant en pharmacie d'officine, permettant ainsi de recruter un nombre plus exhaustif de patients. De plus l'inclusion uniquement des cas nouvellement diagnostiqués de FA dans notre étude plutôt qu'un mélange de cas incidents et prévalents a eu pour effet de réduire les biais et de donner un meilleur reflet de la population courante atteinte de FA.

Nous avons ainsi pu présenter de manière réaliste les patients sous AVK et, par ce travail, sensibiliser le médecin généraliste, ou la praticien en charge du traitement par AVK, sur le risque de complications gastro-intestinales en fonction des comorbidités du patient. Ce point est important, notamment pour les médecins exerçant à la Réunion, car en charge d'une population à risque indépendamment des autres comorbidités. Cette étude a également permis de mettre en évidence des facteurs de risques qui semblent plus spécifiques de complications hémorragiques, au sein de notre cohorte, que le score HASBLED qui a pourtant été développé dans ce but. Bien que ce score soit reconnu par de nombreuses sociétés savantes, son intérêt semble modéré au sein de la population de notre travail.

Les données recueillies dans notre étude provenaient en partie des codes diagnostic du PMSI. La qualité de cette base de données est considérée comme fiable car à l'origine des allocations budgétaires des Hôpitaux en France. Bien que cette méthode de recueil soit idéal afin de limiter le nombre de patients perdus de vue, ces informations n'ont pas été objectivement constatées et peuvent être pourvoyeuses de biais. Les patients ayant présenté une hémorragie de faible intensité n'ayant pas nécessité d'hospitalisation n'ont ainsi pas pu être inclus dans l'étude. L'autre partie des données utilisées dans cette analyse venait des remboursements des médicaments délivrés en pharmacie d'officine. Cette source de données est également soumise à des biais en cas d'inobservance des patients. L'automédication par des traitements en vente libre (sans nécessité de prescription médicale) comme c'est le cas pour l'AAS et les AINS n'est pas contrôlée. Elle est probablement sous-estimée dans notre étude. De plus au vu de la nature de nos bases de données nous n'avons pas pu établir parfaitement des scores HASBLED. En effet l'alcoolisme n'a pas été étudié dans notre analyse car sous-estimé par les codes PMSI et le caractère labile de l'INR n'a non plus pu être mis en évidence à partir de nos données. Nous pouvons également regretter l'absence dans notre étude de certaines données sur la méthode diagnostic de la FA, son caractère paroxystique, persistant ou permanent, la notion de surdosage en AVK, leur prise en charge, les valeurs d'INR, la nécessité de transfusion ou les traitements hémostatiques ayant du être prodigués. Cependant, nous avons pu observé une fréquence plus importante des décès à la Réunion qu'en France métropolitaine qui n'est pas statistiquement significative en raison d'une faible puissance (5,7 % (17) et 3,6 % (2305) ($p=0,06$)). Toutefois nous ne connaissons pas l'origine de ces décès.

Nous avons donc ainsi pu évaluer un large échantillon de patient prenant un traitement AVK pour une FA. Or d'après Sabouret *et al* en 2011, parmi 7959 patients présentant une FA en France ayant un score de CHADS2 supérieur ou égal à 2, 21,3 % ne recevaient pas d'AVK, 18,6 étaient sous AAS et 5,1 prenaient un traitement inadapté (clopidogrel) (85). On peut supposer que cette proportion de patient suivi pour une FA et ne recevant pas d'AVK s'est accentuée depuis 2012 et la mise sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) fin 2011 (7). Ceci a pu avoir un impact dans de notre étude. Initialement, 19817 patients (72 (17,3%) à la Réunion et 19745 (20,2%) en France métropolitaine) mis en première intention sous AOD ont été exclus de l'étude. Toutefois nous avons pu observé chez certains patients mis sous AVK d'emblée une modification du traitement anticoagulant. Au cours de la période de suivi, le traitement par AVK a été arrêté afin d'introduire un AOD. Aucune différence significative n'a été constatée quant au nombre de patients chez qui a été débuté un traitement par dabigatran en relais aux AVK entre la Réunion et la

métropole (24 (8,0%) vs 4758 (7,4%) ($p=0,7$)), ou par autres AOD (14 (4,7 %) vs 2845 (4,5%) ($p=0,8$)). On peut supposer que le nombre de patients sous AOD va être amené à augmenter dans le futur. Cette étude pourrait ainsi servir de référence afin d'étudier une évolution des complications hémorragiques.

Outre les aspects développés précédemment, cette étude présentait l'intérêt de décrire une population réunionnaise présentant une FA, ce qui n'avait pas encore été réalisé. Les informations rapportées dans notre étude, au sujet des fréquences des comorbidités et des complications hémorragiques de cette cohorte, peuvent aider à la pratique clinique ou à mettre de nouvelles données en perspective.

V.Conclusion

Cette étude a permis de donner une description des cas incidents de patients FA sous AVK à l'Île de la Réunion et en France métropolitaine entre 2010 et 2012 à partir d'une base de données de la SNIIR-AM. En recueillant les informations liées aux prescriptions médicamenteuses et aux hospitalisations, nous avons pu estimer les comorbidités associées, la fréquence des hémorragies gastro-intestinales et des autres sièges ainsi que les facteurs de risque qui s'y rapportent. Outre ceux déjà décrits dans le score HAS-BLED, nous avons pu constater que la présence d'antécédents de pathologies gastro-intestinales, de démence et surtout le fait de résider à la Réunion constituaient des facteurs de risque hémorragique. Ce dernier point est certainement à mettre en rapport avec les particularités alimentaires locales, ainsi qu'à la forte proportion l'illettrisme présente à la Réunion.

Références :

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2012: état des lieux et surveillance. Rapport thématique. ANSM. Juillet 2012
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Schéma commun des autorisations de mise sur le marché des spécialités antivitamine K (AVK). Saint-Denis: Afssaps, 2011.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001 mai;285(18):2370–5.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide affection de longue durée. Fibrillation auriculaire. Juillet 2007
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2010 Aug 29;31(19):2369–429.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug 1;22(8):983–8.
7. Haute Autorité de Santé (HAS). Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulant oraux non AVK. Juillet 2013.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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 Journal*. 2010;138(5):1093–100.

9. Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Recommandations professionnelles rédigées avec la participation méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS): Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. GEHT et HAS Avril 2008, *STV* 2008; 20(N°spécial juillet 2008):1-104
10. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control : a systematic review and metaregression. *Chest* 2006 ; 129 : 1155-66.
11. Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, *et al.* Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives : a randomized trial. *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 458-67.
12. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, *et al.* Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation : a case-control study. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 72-8.
13. Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, *et al.* Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 940-6.
14. Bodin L, Lorient M-A. La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux. *STV*. 2003 Sep;15(7):357-63.
15. Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants : ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2002 ; 54 : 1257-70.
16. Furuya H, Fernandez-Salguero P, Gregory W, *et al.* Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics* 1995 ; 5 : 389-92.
17. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999 ; 353 : 717-9.

18. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, *et al.* Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002 ; 287 : 1690-8.
19. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, *et al.* Interindividual variability in sensitivity to warfarin : nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 70 : 159-64.
20. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, *et al.* Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 775-8.
21. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000 ; 96 : 1816-9.
22. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 : 365-75.
23. Moreau C., Siguret V., Lorient M.-A. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Biologie clinique*, 90-20-0018, 2011
24. Moreau C., Pautas E., Duverlie C., Berndt C., Andro M.. A model predicting fluindione dose requirement in elderly inpatients including genotypes, body weight, and amiodarone. *Thromb Haemost.* 2013 Dec 12;111(4)
25. Kimmel SE, Chen Z, Price M, *et al.* The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 229-35.
26. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 2043-8
27. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, *et al.* Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation : a case-control study. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 72-8.
28. Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, *et al.* Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989 ; 62 : 729-32.

29. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. (). A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 687-95.
30. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, *et al.* The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004 ; 126 : 557-64.
31. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001 ; 86 : 125-6.
32. Wickramasinghe LS, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. *Age Ageing* 1988 ; 17 : 388-96.
33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Thesaurus des interactions médicamenteuses. ANSM. Janvier 2014.
34. SPIRIT Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 857-65.
35. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, *et al.* Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002 ; 59 : 193-7.
36. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, *et al.* Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation : prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004 ; 116 : 651-6.
37. Sconce E, Khan T, Mason J, *et al.* Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 872-5.
38. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Vous et votre traitement par AVK. Carnet d'information et de suivi du traitement. ANSM. Février 2013.

39. Agence National de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement et travail (ANSES). Table Ciqua. Teneur par constituant, Vitamine K1. ANSES 2013.
40. Harris Janice E. Interactions with dietary factors with anticoagulant. *Journal of the American Dietetary Association*. 1995 May;95(5).
41. 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.
42. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, *et al*. The bleeding severity index : validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 711-8.
43. Fihn SD, McDonell M, Martin D, *et al*. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 511-20.
44. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, *et al*. Oral anticoagulation treatment in the elderly : a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 470-8.
45. Pengo V, Legnani C, Noventa F, *et al*. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multi- center Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 418-22.
46. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 692-4.
47. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman OL. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *The American journal of medicine*. 1989;87(2):153–59.
48. Landefeld CS, Goldman OL. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *The American journal of medicine*.

1989;87(2):144–52.

49. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *The American journal of medicine*. 1993;95(3):315–28.

50. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carlner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(20):1406–12.

51. Gulløv AL., Koefoed BG., Petersen P. Bleeding During Warfarin and Aspirin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1322–8.

52. Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJA, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Bmj*. 1999;319(7215):958–64.

53. Yamaguchi T. Optimal Intensity of Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation : A Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Stroke*. 2000 Apr 1;31(4):817–21.

54. Van Der Heijden JF, Rekke B, Hutten BA, Van Der Meer FJM, Remkes MGH, Vermeulen M, et al. Non-fatal major bleeding during treatment with vitamin K antagonists: influence of soluble thrombomodulin and mutations in the propeptide of coagulation factor IX. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(7):1104–9.

55. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Archives of internal medicine*. 2006;166(8):853–9.

56. Cotté F-E, Chaize G, Kachaner I, Gaudin A-F, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and Cost of Stroke and Hemorrhage in Patients Diagnosed with Atrial Fibrillation in France. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013 Oct.

57. Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T, Schoof N, Clemens A, Ackermann D, et al. Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. *BMJ Open*. 2014;4(1).
58. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pannach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost*. 2013 Apr;11(4):651–9.
59. Lavergne R. *Le grand livre des tisaneurs et plantes médicinales indigènes de la Réunion*. Editions Orphie. 2001.
60. Vaxelaire D. *Le grand livre de l'histoire de la Réunion de 1848 à l'an 2000*. Editions Orphie. 2009
61. Vaxelaire D. *Le grand livre de l'histoire de la Réunion des origines à 1848*. Editions Orphie. 2009
62. Labache L. L'ethnicité chez les jeunes Réunionnais. *Agora débats/jeunesses*. 1997;9(1):94–104.
63. Labache L. L'ethnicité chez les Réunionnais en migration. *Hermès* (Paris 1988), 2002, 32-33, fascicule thématique“ La France et les Outre-mers: l'enjeu multiculturel”. 2002
64. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Communication écrite, un adulte sur cinq en situation préoccupante. *Insee partenaires*. 2008 Oct ;(2). (disponible sur le site insee.fr)
65. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). *La précarité à la Réunion, Formation et scolarité*. Tableau de bord. ORS. Mars 2010 ;(6). (disponible sur le site ors-réunion.org)
66. Cohen Patrice. *Le Cari partagé : anthropologie de l'alimentation à l'île de la Réunion* Paris. Editions Karthala. 2000
67. Tibère L. *Manger créole. L'alimentation dans les constructions identitaires à la Réunion*.

Sociologie et anthropologie de l'alimentation. 2004

68. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. Additif 101. ANSM. Août 2013.

69. Bepari M, Maity P, Sinha B, Choudhury SM. Eupatorium Ayapana Leaf Extracts Enhance Antioxidant Potential In Ehrlich's Ascites Carcinoma-Bearing Swiss Albino Mice. International Journal of Life Science & Pharma Research, Oct-Dec 2013 ; 4(3)

70. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). Les maladies de l'appareil circulatoire à La Réunion. Tableau de bord. ORS. Décembre 2011.(disponible sur le site ors-réunion.org)

71. Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008. Points de repère. CNAMTS. 2009 ; (27)

72. L'Assurance maladie. Répartition des personnes en affection de longue durée au 31/12/2012 pour chacune des 30 affections de la liste selon la région administrative. Tableau V. L'Assurance maladie. Octobre 2013. (disponible sur le site ameli.fr)

73. L'Assurance maladie. Répartition et taux pour les principales maladies (CIM-10) des personnes en affection de longue durée (ALD 30 ou 31) au 31 décembre 2012 pour le régime général (population prévalente), caractéristiques d'âge et de sexe. Tableau III. L'Assurance maladie. Octobre 2013. (disponible sur le site ameli.fr)

74. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). Les maladies vasculaires cérébrales à La Réunion. Tableau de bord. ORS. Mai 2013.(disponible sur le site ors-réunion.org)

75. Huiart, L., P. Ernst, and S. Suissa, Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest, 2005. 128(4): p. 2640-6.

76. Delaney, J.A., et al., Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ, 2007. 177(4): p. 347-51.

77. Valkhoff VE, Coloma PM, Masclee GMC, Gini R, Innocenti F, Lapi F, et al. Validation study in

four health-care databases: upper gastrointestinal bleeding misclassification affects precision but not magnitude of drug-related upper gastrointestinal bleeding risk. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014 Aug;67(8):921–31.

78. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Evolution et structure de la population. Tableau économique de la Réunion 2011. 2011. (disponible sur le site insee.fr)

79. Plate-forme d'Information des Etudes en Santé (PIES). La mortalité à la Réunion du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009. In *Extenso*. Février 2013;1.(disponible sur le site ors-réunion.org)

80. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). Le diabète à La Réunion. Tableau de bord. ORS. Décembre 2013.(disponible sur le site ors-réunion.org).

81. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). Les addictions à La Réunion. Synthèse des résultats par produits. Tableau de bord. ORS. Décembre 2011.(disponible sur le site ors-réunion.org).

82. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). Les addictions à La Réunion. Actualisation des données disponibles en 2013. Tableau de bord. ORS. Décembre 2013.(disponible sur le site ors-réunion.org).

83. Observatoire Régionale de la Santé (ORS). L'insuffisance rénale chronique à La Réunion. Tableau de bord. ORS. Novembre 2013.(disponible sur le site ors-réunion.org).

84. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011 février;104(2):115–24.

85. Sabouret P, Willems C, Cotté FE, Marie P, Mercier F, Depret-Bixio L, et al. PCV17 A Cross-Sectional Assessment of Atrial Fibrillation Management Among French Patients in Primary Care. *Value in Health*. 2012;15(7):A365.

Résumé :

Objectif : Définir les comorbidités des hémorragies gastro-intestinale chez les patients prenant des antivitamines K dans le traitement préventif de la fibrillation auriculaire (FA) à l'Île de la Réunion et en métropole.

Matériel et méthodes : Les cas incidents de FA non valvulaire chez des majeurs, sans pathologie néoplasique, ont été sélectionnés à partir des codes diagnostic des hospitalisations et des prescriptions médicamenteuses. Les items des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED ainsi que d'autres comorbidités ont été évaluées pour chaque groupe de la même façon. La survenue de la première hémorragie gastro-intestinale constituait l'évènement d'intérêt principal.

Résultats : De janvier 2010 à décembre 2012, 64146 patients (300 réunionnais et 63846 métropolitains) ont été recrutés. Les 2 groupes présentaient des différences significatives au niveau de l'âge, du nombre de diabétiques, d'insuffisants hépatocellulaire, rénaux, et de la prise d'AINS et d'AAS plus représentés à la Réunion. Sur 400 hémorragies gastro-intestinales, la domiciliation à la Réunion était parmi les facteurs de risque en analyse bivariée (RR=3,8 [1,8-8,0]) et multivariée (RR=3,9 [1,8-8,2]) ainsi que l'âge ≥ 75 ans, le diabète, l'angor, les antécédents hémorragiques, gastro-intestinaux et la co-prescription d'AAP alors que l'insuffisance hépatocellulaire, un antécédent de SCA, le score de CHA2DS2-VASc supérieur ou égale à 2, le score HASBLED supérieur ou égale à 3, l'insuffisance rénale, la co-prescription d'AINS n'étaient des facteurs de risque qu'en analyse bivariée.

Conclusion : Vivre à la Réunion est significativement associé à plus d'hémorragies gastro-intestinales qu'en métropole.

Titre en anglais :

Comorbidities related to gastrointestinal bleeding of atrial fibrillation patients receiving Vitamin K Antagonis : a cohort study in Reunion Island compared with metropolitan France between 2010 and 2012.

Mots clés :

Hémorragies gastro-intestinales ; Antivitamine K ; Fibrillation auriculaire ; Île de la Réunion