

Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011.

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

LAGRENADE Isabelle

Née le 15 juin 1982 à Saint Claude (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2011

TITRE

**Risque hémorragique dans une population de patients traités pour
fibrillation atriale au CHRU de Tours : capacité prédictive du score
HAS BLED en comparaison aux autres scores prédictifs d'hémorragie.**

Jury

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Pierre Cosnay

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Dominique Babuty

Monsieur le Professeur Laurent Fauchier

Monsieur le Docteur Jean-Christophe Chevallier

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI

A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI

J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC

J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER

E/H. METMAN -J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL

Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE

M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM. ALISON Daniel Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian Biochimie et Biologie moléculaire
ARBEILLE Philippe Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme AUTRET-LECA Elisabeth Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM. BABUTY Dominique Cardiologie
Mmes BARILLOT Isabelle Cancérologie ; Radiothérapie
BARTHELEMY Catherine Physiologie
MM. BAULIEU Jean-Louis Biophysique et Médecine nucléaire
BERNARD Louis Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian Chirurgie infantile
BONNET Pierre Physiologie
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
MM. BOUGNOUX Philippe Cancérologie ; Radiothérapie
BRUNEREAU Laurent Radiologie et Imagerie médicale
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain Pédiatrie
CHARBONNIER Bernard Cardiologie
COLOMBAT Philippe Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
CORCIA Philippe Neurologie
COSNAY Pierre Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne Gastroentérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FAUCHIER Laurent Cardiologie
FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
FETISSOF Franck Anatomie et Cytologie pathologiques
FOUQUET Bernard Médecine physique et de Réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
FUSCIARDI Jacques Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
GAILLARD Philippe Psychiatrie d'Adultes
GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
GOUDEAU Alain Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe Rhumatologie
GRUEL Yves Hématologie ; Transfusion
GUILMOT Jean-Louis Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
GUYETANT Serge Anatomie et Cytologie pathologiques
HAILLOT Olivier Urologie
HALIMI Jean-Michel Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
HERAULT Olivier Hématologie ; transfusion
HERBRETEAU Denis Radiologie et Imagerie médicale
Mme HOMMET Caroline Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM. HUTEN Noël Chirurgie générale
LABARTHE François Pédiatrie
LAFFON Marc Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence

LANSON Yves Urologie
 LARDY Hubert Chirurgie infantile
 LASFARGUES Gérard Médecine et Santé au Travail
 LEBRANCHU Yvon Immunologie
 LECOMTE Pierre Endocrinologie et Maladies métaboliques
 LECOMTE Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 LEMARIE Etienne Pneumologie
 LESCANNE Emmanuel Oto-Rhino-Laryngologie
 LINASSIER Claude Cancérologie ; Radiothérapie
 LORETTE Gérard Dermato-Vénéréologie
 MACHET Laurent Dermato-Vénéréologie
 MAILLOT François Médecine Interne
 MARCHAND Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 MARRET Henri Gynécologie et Obstétrique
 MULLEMAN Denis Rhumatologie
 NIVET Hubert Néphrologie
 PAGES Jean-Christophe Biochimie et biologie moléculaire
 PAINAUD Gilles Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
 PATAT Frédéric Biophysique et Médecine nucléaire
 PERROTIN Dominique Réanimation médicale ; médecine d'urgence
 PERROTIN Franck Gynécologie et Obstétrique
 PISELLA Pierre-Jean Ophtalmologie
 QUENTIN Roland Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 RICHARD-LENOBLE Dominique Parasitologie et Mycologie
 ROBIER Alain Oto-Rhino-Laryngologie
 ROINGEARD Philippe Biologie cellulaire
 ROSSET Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologique
 ROYERE Dominique Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 RUSCH Emmanuel Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
 SALAME Ephrem Chirurgie digestive
 SALIBA Elie Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria Biophysique et Médecine Nucléaire
 SIRINELLI Dominique Radiologie et Imagerie médicale
 THOMAS-CASTELNAU Pierre Pédiatrie
 TOUTAIN Annick Génétique
 VAILLANT Loïc Dermato-Vénéréologie
 VELUT Stéphane Anatomie
 WATIER Hervé Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
 LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
 MALLET Donatien Soins palliatifs
 POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARBEILLE Brigitte Biologie cellulaire
 M. BARON Christophe Immunologie
 Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
 M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
 Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire
 M BOISSINOT Eric Physiologie
 MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique

CORTESE Samuel Pédiopsychiatrie
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
M. HOARAU Cyrille Immunologie
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mme LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques
MM. MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie
MEREGHETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé
M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle BOIRON Michèle Sciences du Médicament
ESNARD Annick Biologie cellulaire
M. LEMOINE Maël Philosophie
Mlle MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie
M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM. BIGOT Yves Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM. COURT Y Yves Chargé de Recherche CNRS – U 618
GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM. LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste
M GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
M. MONDON Karl Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur COSNAY qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A monsieur le Professeur BABUTY qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury et qui a été présent tout au long de mon internat. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A monsieur le Professeur FAUCHIER qui m'a guidée tout au long de ce travail, pour sa patience, sa disponibilité et son aide précieuse. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Au Docteur CHEVALLIER pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail et la gentillesse avec laquelle il m'a initiée à la rythmologie.

Aux Docteurs INAMO et DEMONIERE pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à mon travail.

A mes grands parents.

A mes parents pour leur présence bienveillante depuis tant d'années, pour leur soutien intarissable et pour tout l'amour qu'ils me portent au quotidien.

A Boris, Frédéric, Emilie et toi aussi Annick pour ces moments complices passés et à venir.

A Vincent, Sophie, Grégoire, Christophe, Bénédicte, Nicolas, Annabelle, Anne, et mes autres collègues.

A Aline, Anne Laure, Marion, Nicaise, Vivien, et mes autres amis.

Et à toi Brice pour ta patience ta tendresse et ton amour.

Risque hémorragique dans une population de patients traités pour fibrillation atriale au CHRU de Tours : capacité prédictive du score HAS BLED en comparaison aux autres scores prédictifs d'hémorragie

Sommaire

1. INTRODUCTION	9
1.1. LA FIBRILLATION AURICULAIRE	9
1.1.1. Définition	9
1.1.2. Epidémiologie	9
1.2. Problématique	9
1.3. But de l'étude	10
2. PATIENTS ET METHODES	10
2.1. Critères d'inclusion	10
2.2. Critères d'exclusion	11
2.3. Recueil des données	11
2.4. Analyse statistique	13
2.5. Ethique	14
3. RESULTATS	14
3.1. Caractéristiques des patients	14
3.2. Comparaison des scores de risque hémorragique	15
3.3. Evaluation séparée des facteurs de risque hémorragique	21
4. DISCUSSION	21
4.1. Résultats de l'étude	21
4.2. Limites	23
5. CONCLUSIONS	24
6. REFERENCES	25
7. SERMENT D'HIPPOCRATE	28

1 Introduction

1.1 La fibrillation atriale

1.1.1 Définition

La fibrillation atriale (FA) est une arythmie supra-ventriculaire caractérisée par une activité auriculaire rapide et désorganisée qui entraîne une perte de la systole auriculaire mécanique avec un risque thromboembolique. Cette activité auriculaire entraîne, lorsque la conduction auriculo-ventriculaire est intacte, une réponse ventriculaire rapide et irrégulière.

D'après les recommandations (2010) de l'ESC¹ on distingue 5 types de FA:

- FA nouvellement diagnostiquée : premier épisode mis en évidence, quelque soit la durée de l'arythmie ou la sévérité des symptômes.
- FA paroxystique : FA cédant spontanément en moins de 7 jours, le plus souvent en moins de 48h.
- FA Persistante : accès durant plus d'une semaine ou se terminant par cardioversion électrique ou médicamenteuse.
- FA persistante au long cours : FA durant plus d'une année malgré la mise en place d'une stratégie de contrôle du rythme.
- FA Permanente : arythmie « acceptée », sans tentative de retour en rythme sinusal.

1.1.2 Epidémiologie

La FA est le plus fréquent des troubles du rythme. Sa prévalence augmente avec l'âge. Rare chez le sujet jeune (0,1%), elle atteint 5% de la population de plus de 65ans et 10% de ceux de plus de 80 ans². Durant les 20 dernières années, sa prévalence a doublé en Europe. Au total 4,5 millions de sujets en Europe seraient atteints de FA³.

Elle pose également des problèmes en termes de santé publique :

- son coût est estimé à 3000 euros/patient /an,
- le taux de mortalité est 2 fois plus élevé que chez les patients en rythme sinusal⁴.

1.2 Problématique

La fibrillation atriale est associée à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'embols systémiques⁵.

La prévention de ces événements thromboemboliques est meilleure sous anticoagulants oraux que sous antiagrégants plaquettaires⁶.

Les antiagrégants confèrent une moins bonne prévention des complications thromboemboliques avec le même taux de complications hémorragiques particulièrement chez la personne âgée⁷.

Malgré les bénéfices évidents à traiter par anticoagulants⁸ les patients à haut risque de complication ischémique, les accidents hémorragiques et notamment les accidents hémorragiques cérébraux sont d'une gravité extrême.

Il est donc important d'évaluer le risque hémorragique autant que le risque ischémique avant l'initiation d'un traitement anti thrombotique chez les patients suivis pour FA.

L'évaluation du risque ischémique est à ce jour bien codifiée par des scores tels le CHADS₂, établi en 2001 par Gage et al⁹, et le score CHA₂DS₂-VASC¹⁰ proposé en 2010.

Ces scores font actuellement partie de la pratique clinique quotidienne avant initiation de traitement anticoagulant.

En revanche, il existe plusieurs scores permettant d'estimer le risque hémorragique, mais seuls deux d'entre eux ont spécialement été validés dans des populations de patients avec FA:

- le score HEMORR2HAGES¹¹ (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, stroke) décrit par Gage *et al* en 2006
- HAS BLED¹² (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history, Labile INR, Elderly, Drug consumption/alcohol abuse) décrit par Pister *et al* en 2010.

1.3 But de l'étude

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer dans une cohorte consécutive de patients suivis pour fibrillation atriale sans critères de sélection préalable, la capacité prédictive du score HASBLED et de la comparer à celle des autres scores hémorragiques proposés dans la littérature: score de Shireman¹³, score de Kuijer¹⁴, score de Beyth¹⁵ et surtout au score HEMORR2HAGES.

Notre objectif secondaire a été d'analyser le risque associé à chaque facteur composant le score HASBLED ainsi que ceux d'autres facteurs possibles ou décrits récemment pour identifier le risque hémorragique (en particulier le diabète, et l'insuffisance cardiaque).

2 Patients et méthodes

2.1 Critères d'inclusion

Nous avons identifié l'ensemble des patients ayant été hospitalisés dans les services de cardiologie pour FA ou flutter atrial au CHRU de Tours entre janvier 2000 et janvier 2010. Le diagnostic de FA était défini par la disparition sur l'électrocardiogramme des ondes P sinusales, remplacées par des ondes f de fibrillation (ou éventuellement des ondes F de flutter), avec des QRS en général rapides et irréguliers en l'absence de bloc auriculo ventriculaire, sur une durée de plus de 30 secondes. Nous avons retenu les patients âgés de plus de 18 ans et qui répondaient aux codes suivants sur les feuilles de codifications des services de cardiologie : I471 (FA et tachysystolie auriculaire paroxystique); I4711 (tachysystolie auriculaire permanente); I481 (flutter auriculaire permanent) ; I482 (FA permanente). Il s'agit donc d'une étude continue rétrospective et monocentrique. Le recrutement direct du CHU de Tours concerne un territoire d'environ 4000 km², et une population de 400 000 habitants.

2.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude tous les patients pour lesquels nous n'avons pas pu documenter les traitements de sortie, ou les patients qui, malgré un codage ayant entraîné au préalable leur inclusion, n'avaient en réalité pas de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire mais une autre tachycardie (supraventriculaire voire sinusale).

2.3 Recueil des données

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé les données du système informatique du CHRU de Tours, dans lequel figure grâce au système de codification diagnostique les caractéristiques concernant chaque patient (hypertension, diabète, insuffisance cardiaque). Les données générales tel que l'âge le sexe sont incorporées dans ce registre informatique. Des éléments complémentaires nécessaires à l'analyse (en particulier les traitements médicaux à la sortie) ont été colligés manuellement à partir des informations contenues dans les courriers de sortie de chaque patient.

Nous avons inclus nos patients en retenant les codes suivants à la sortie des services de cardiologie : I471 (FA et tachysystolie auriculaire paroxystique); I4711 (tachysystolie auriculaire permanente); I481 (flutter auriculaire permanent) ; I482 (FA permanente).

Nous avons ensuite pu récupérer les informations concernant chaque item des scores de risque grâce au système de codification et en analysant de façon systématique chaque compte rendu d'hospitalisation.

Le score HAS BLED

Le score HAS BLED (Hypertension, Abnormal liver or kidney, Stroke, Bleeding history, Labile INR, Elderly, Drugs) a pu être calculé comme décrit par Pister et al¹².

Pour chaque patient de la cohorte nous avons identifié la présence de ces différents facteurs : hypertension artérielle ; insuffisance rénale chronique ; dialyse ; cirrhose ; hépatite ; thromboemboliques : accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embols systémiques des artères périphériques.

Sont considérés comme ayant un INR labile tous les patients pour lesquels ce diagnostic clinique était mentionné tel quel dans le compte rendu d'hospitalisation ou dans d'autres termes s'en rapprochant : INR instable, INR déséquilibré.

Les patients âgés sont définis comme ceux d'âge supérieur à 65 ans à la sortie de l'hôpital.

L'alcoolisme, la prise d'AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) ou d'antiagrégants plaquettaires ont été recherchés en analysant systématiquement le compte rendu d'hospitalisation de chaque patient.

Le score HAS BLED est l'addition des points ainsi obtenus : un point pour : HTA, pour insuffisance hépatique et rénale, pour AVC, pour antécédent hémorragique, INR labile, alcoolisme, âge supérieur à 65 ans et médicaments, allant de 0-9. Les patients ont été classés en trois catégories en fonction du score obtenu : « bas risque » score de 0 à 1, « risque intermédiaire » score égal à 2 et « haut risque de saignement » score supérieur ou égal à 3.

Le score HEMORR2AGHES

Les éléments suivants : cancer, néoplasie, anémie, thrombopénie, ont été recherchés pour chaque patient en analysant de façon systématique leur compte rendu d'hospitalisation.

Pour le risque de chute, nous avons retenu chaque patient pour lequel cette impression clinique était mentionnée en ces termes dans le compte rendu d'hospitalisation ou en tant que trouble de l'équilibre.

Le score HEMORR2AGHES a pu être calculé comme décrit par Gage et al¹¹ en faisant l'addition suivante : un point pour insuffisance hépatique ou rénale, pour l'alcoolisme, cancer, âge >75ans, thrombopénie, hypertension, anémie, risque de chute, deux points pour antécédents hémorragiques, allant de 0 à 11 et non 12 n'ayant pas d'information sur les caractéristiques génétiques des patients.

Nous avons ensuite classé les patients en trois catégories en fonction du score obtenu : « bas risque » score de 0 à 1, « risque intermédiaire » score de 2 à 3 et « haut risque de saignement » score supérieur à 4.

Les autres scores

Le tableau 1 détaille les autres scores hémorragiques, leur stratification en catégorie de risque, le calcul de chaque score avec les items nécessaires. Rappelons que comme pour le score HASBLED et HEMORR2HAGES, nous avons utilisé les codes diagnostiques pour chacun des items et le registre informatique pour les données générales ainsi que l'analyse systématique des comptes rendus hospitaliers pour les autres types d'informations.

Tableau 1. Récapitulatif des scores de risque hémorragique : stratification et calcul.

	Bas risque	Risque intermédiaire	Haut risque	Calcul du score de risque
Kuijjer et al 1999¹⁴	0	1-3	>3	(1,6 x âge) + (1,3 X sexe) + (2,2 x cancer) avec 1 point pour âge >60ans, femme ou cancer et 0 point dans le cas contraire
Beyth et al 1998¹⁵	0	1-2	>ou = à 3	Age > ou = à 65 ans, hémorragie intestinale dans les 2 semaines précédentes, comorbidités (infarctus récent, Ht<30%, diabète, créatinine >1,5ml/l) avec 1 point pour chaque critères et 0 point dans le cas contraire
Gage et al 2006¹¹	0-1	2-3	>ou = à 4	Score HEMORR2AGHES : 1 point pour insuffisance hépatique ou rénale, pour l'alcoolisme, cancer, âge >75ans, thrombopénie, hypertension, anémie, risque de chute, deux points pour antécédents hémorragiques.
Pister et al 2010¹²	0	1-2	>ou = à 3	Le score HAS BLED: 1 point pour HTA, pour insuffisance hépatique et rénale, pour AVC, pour antécédent hémorragique, INR labile, alcoolisme, âge >65 ans et médicaments.
Shireman et al 2006¹³	< ou=à 1.07	Entre 1.07 et 2.19	>2.19	(0.49xâge>70ans) + (0.32xfemme) + (0.58xhémorragie ancienne) + (0.62xhémorragierécente) + (0.71xdrugs) + (0.27xdiabète) + (0.86xanémie) + (0.32xantiagrégant plaquettaire), avec 1 point pour chaque critère présent et 0 point dans le cas contraire

L'hémorragie majeure (dans les antécédents ou au cours du suivi) a été définie par une perte de 20g/l du taux d'hémoglobine ou une transfusion d'au moins deux culots globulaires ou un saignement symptomatique dans une région ou un organe critique (intra cérébral, intra médullaire, intra oculaire, rétropéritonéal, intra articulaire, péricardique ou intra musculaire avec syndrome de loge), ou un saignement responsable de décès.

2.4 Analyse statistique

Les caractéristiques de la population sont données en moyennes et pourcentages plus ou moins déviation standard.

Nous avons distingué deux groupes : les patients ayant eu une hémorragie majeure durant le suivi, et ceux n'ayant pas eu d'hémorragie majeure durant le suivi. La comparaison entre ces deux groupes a été effectuée par un test χ^2 pour les variables qualitatives et un test t de Student pour les variables quantitatives.

Le risque de survenue d'une hospitalisation ou d'un décès pour hémorragie majeure durant le suivi a été exprimé en trois catégories : « bas risque », « risque intermédiaire », « haut risque hémorragique ».

Le taux de risque associé à la catégorie « risque intermédiaire » et « haut risque hémorragique » a été estimé par le modèle des taux proportionnels de Cox en utilisant la catégorie bas risque comme référence. Nous avons exprimé les résultats en risque relatif et intervalles de confiance à 95% (IC), une valeur de p inférieure à 0,05 étant considérée comme significative.

Nous avons calculé le risque d'hémorragie majeure associé aux facteurs individuels composant HAS BLED ainsi qu'à trois autres facteurs suggérés récemment dans la littérature (le diabète, l'insuffisance cardiaque et la dysfonction VG défini par une FEVG < à 40%) selon le modèle des hasards proportionnels de Cox.

Nous avons utilisé pour les analyses statistiques le logiciel Statview 5.0 Abacus concepts, Berkeley CA, USA.

2.5 Ethique

Il n'a pas été nécessaire d'avoir de consentement d'un comité d'éthique s'agissant d'une analyse rétrospective. Cette étude a été menée dans le respect des principes de confidentialité. La base de données a été anonymisée pour l'analyse statistique.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

La base de données contenait 8962 patients, parmi lesquels nous avons retenu 8120 patients répartis en 2 groupes, sans anticoagulants et sous anticoagulants. Il y a donc eu 842 patients exclus du fait de données manquantes concernant le traitement antithrombotique.

L'âge moyen de la population était de 71,2 ans; et le suivi moyen était de 877 jours.

Le tableau 2 reflète les caractéristiques des patients répartis en 2 groupes:

- 3483 patients sans anticoagulants dont 244 ont eu une hémorragie majeure ;
- 4637 patients sous anticoagulants dont 480 ont eu une hémorragie majeure.

Dans les 2 groupes, les patients ayant eu une hémorragie majeure étaient significativement plus âgés, plus souvent des hommes et la moyenne des scores de CHA2DS2-VASC, HASBLED, HEMORR2AGHES, Beyth et Shireman étaient significativement plus élevée.

En ce qui concerne les comorbidités, ils étaient plus souvent hypertendus, avec un antécédent d'insuffisance cardiaque, d'hémorragie, de maladie vasculaire ou d'insuffisance rénale.

Sur le plan de la thérapeutique, ils étaient plus souvent traités par antiagrégant plaquettaire lorsqu'ils ne recevaient pas d'anticoagulant.

Dans le groupe sous anticoagulant, les patients ayant une hémorragie majeure étaient plus souvent alcooliques, diabétique et plus souvent sous AINS.

3.2 Comparaison des scores de risque hémorragique

Au cours d'un suivi moyen de 877 jours, il est survenu 1010 décès et il a été enregistré 724 hémorragies majeures.

Le tableau 3 montre l'incidence annuelle de saignements graves selon le niveau de risque hémorragique (bas, intermédiaire et haut risque). Ce taux augmente en fonction du niveau de risque dans les 2 groupes (sans et sous anticoagulants) et cela quelque soit le score utilisé. Comparativement aux autres scores, le pourcentage de patients à bas risque pour le score HAS BLED est plus bas avec en contrepartie un plus grand nombre de patients à haut risque.

Notons une augmentation du nombre d'hémorragies plus franche entre le risque intermédiaire et le haut risque pour le score HEMORR2AGHES et le score de Shireman.

Le pourcentage de saignements majeurs par an est sensiblement égal dans les 2 groupes sans et sous anticoagulant, respectivement 4,23% et 3,96% par an.

Le risque d'hémorragie majeure pour chaque niveau du score de risque est détaillé dans le tableau 4 pour les 5 scores. Ce risque est associé pour chacun des scores et dans chaque catégorie à un taux plus important d'évènements dans la catégorie intermédiaire et la catégorie à haut risque. Cette majoration est plus prononcée pour le score HEMORRHAGES et Shireman que pour les autres scores. A noter que le risque n'est pas significativement augmenté dans la catégorie haut risque du score de Kuijer.

Tableau 2. Caractéristiques de la population en fonction des complications hémorragiques majeures durant le suivi

	Groupe sans anticoagulants			Groupe sous anticoagulants		
	Hémorragie majeure (n=244)	Absence d'hémorragie majeure (n=3239)	p	Hémorragie majeure (n=480)	Absence d'hémorragie majeure (n=4157)	p
<u>Age moyen, années</u>	<u>73.7±11.9</u>	<u>70.1±17.7</u>	<u>0.002</u>	<u>72.2±11.6</u>	<u>70.4±12.4</u>	<u>0.002</u>
<u>Age >65 ans</u>	<u>192 (79%)</u>	<u>2237 (69%)</u>	<u>0.002</u>	<u>378 (79%)</u>	<u>2940 (71%)</u>	<u>0.0002</u>
Femme	<u>84 (34%)</u>	<u>1416 (44%)</u>	<u>0.004</u>	154 (32%)	1475 (35%)	0.14
Type de FA						
Paroxystique	152 (62%)	2285 (71%)		192 (40%)	1909 (46%)	
<u>Persistante</u>	<u>8 (3%)</u>	<u>62 (2%)</u>	<u>0.02</u>	<u>35 (7%)</u>	<u>350 (8%)</u>	<u>0.01</u>
Permanente	84 (34%)	892 (28%)		253 (53%)	1898 (46%)	
<u>Score HAS BLED (moyenne)</u>	<u>2.0±1.2</u>	<u>1.6±1.4</u>	<u><0.0001</u>	<u>1.9±1.1</u>	<u>1.5±1.0</u>	<u><0.0001</u>
<u>Score HEMORR2HAGES (moyenne)</u>	<u>1.0±1.0</u>	<u>0.8±0.9</u>	<u><0.0001</u>	<u>0.9±0.9</u>	<u>0.7±0.9</u>	<u><0.0001</u>
Score Kuijer (moyenne)	1.9±0.9	1.8±1.0	0.60	1.9±0.9	1.8±1.0	0.19
<u>Score Bleyth (moyenne)</u>	<u>1.2±0.7</u>	<u>1.0±0.8</u>	<u><0.0001</u>	<u>1.2±0.8</u>	<u>1.0±0.7</u>	<u><0.0001</u>
<u>Score Shireman (moyenne)</u>	<u>0.7±0.4</u>	<u>0.6±0.4</u>	<u><0.003</u>	<u>0.6±0.5</u>	<u>0.5±0.4</u>	<u><0.0001</u>
<u>Score CHA2DS2-VASc (moyenne)</u>	<u>3.5±1.6</u>	<u>3.1±1.9</u>	<u>0.003</u>	<u>3.7±1.7</u>	<u>3.1±1.7</u>	<u><0.0001</u>
<u>Insuffisance cardiaque</u>	<u>148 (61%)</u>	<u>1535 (47%)</u>	<u><0.0001</u>	<u>336 (70%)</u>	<u>2447 (59%)</u>	<u><0.0001</u>
<u>Hypertension artérielle</u>	<u>115 (47%)</u>	<u>1266 (39%)</u>	<u>0.01</u>	<u>243 (51%)</u>	<u>1781 (43%)</u>	<u>0.001</u>
Diabète	42 (17%)	459 (14%)	0.19	<u>104 (15%)</u>	<u>639 (22%)</u>	<u>0.0004</u>
Accidents ischémiques	18 (7%)	230 (7%)	0.87	<u>55 (10%)</u>	<u>371 (13%)</u>	<u>0.07</u>
<u>Insuffisance rénale</u>	<u>37 (15%)</u>	<u>282 (9%)</u>	<u>0.0007</u>	<u>81 (17%)</u>	<u>334 (8%)</u>	<u><0.0001</u>
Insuffisance hépatique	3 (1.2%)	17 (0.5%)	0.16	1 (0.2%)	5 (0.1%)	0.61
<u>Antécédent hémorragique</u>	<u>26 (11%)</u>	<u>180 (6%)</u>	<u>0.001</u>	<u>34 (7%)</u>	<u>192 (5%)</u>	<u>0.02</u>
Alcoolisme	11 (5%)	104 (3%)	0.27	<u>32 (7%)</u>	<u>144 (3%)</u>	<u>0.0005</u>
<u>Maladie vasculaire</u>	<u>108 (44%)</u>	<u>1157 (36%)</u>	<u>0.008</u>	<u>196 (41%)</u>	<u>1235 (30%)</u>	<u><0.0001</u>
AINS	0 (0%)	6 (0.2%)	0.50	<u>3 (0.6%)</u>	<u>4 (0.1%)</u>	<u>0.005</u>
<u>Antiagrégants plaquettaires</u>	<u>150 (63%)</u>	<u>1756 (55%)</u>	<u>0.03</u>	<u>109 (23%)</u>	<u>746 (34%)</u>	<u>0.01</u>

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien. FA : fibrillation atriale

Tableau 3. Hémorragie majeure durant le suivi, selon le traitement anticoagulant, le score de risque hémorragique et le niveau de risque (bas, intermédiaire ou haut).

Catégorie de risque	N (%)	Hémorragie majeure (N)	Personne année	Taux de saignement (% par an)
Patients sans anticoagulants				
HASBLED				
Bas risque	693 (20%)	21 (3%)	1618	1,30
Risque intermédiaire	2020 (58%)	142 (7%)	4198	3,38
Haut risque	770 (22%)	81 (11%)	1568	5,16
HEMORR2HAGES				
Bas risque	2984 (86%)	190 (6%)	6421	2,96
Risque intermédiaire	453 (13%)	48 (11%)	899	5,34
Haut risque	46 (1%)	6 (13%)	56	10,80
Shireman				
Bas risque	2838 (81%)	191 (7%)	6239	3,06
Risque intermédiaire	639 (18%)	51 (8%)	1128	4,52
Haut risque	6 (0%)	2 (33%)	13	15,26
Beyth				
Bas risque	913 (26%)	34 (4%)	2147	1,58
Risque intermédiaire	2452 (70%)	200 (8%)	5008	3,99
Haut risque	118 (3%)	10 (8%)	229	4,36
Kuijer				
Bas risque	547 (16%)	29 (5%)	1328	2,18
Risque intermédiaire	2878 (83%)	211 (7%)	5973	3,53
Haut risque	58 (2%)	4 (7%)	81	4,94
TOTAL	3483	244	5766	4,23
Patients sous anticoagulants				
HASBLED				
Bas risque	694 (20%)	48 (7%)	1913	2,51
Risque intermédiaire	3133 (58%)	291 (9%)	8192	3,55
Haut risque	810 (22%)	141 (17%)	2005	7,03
HEMORR2HAGES				
Bas risque	4086 (88%)	388 (9%)	10862	3,57
Risque intermédiaire	512 (11%)	81 (16%)	1169	6,93
Haut risque	39 (1%)	11 (28%)	74	14,82
Shireman				
Bas risque	4068 (88%)	387 (10%)	10915	3,55
Risque intermédiaire	563 (12%)	89 (16%)	1176	7,57
Haut risque	6 (0%)	4 (67%)	16	25,47
Beyth				
Bas risque	1108 (24%)	81 (7%)	3179	2,55
Risque intermédiaire	3403 (73%)	373 (11%)	8618	4,33
Haut risque	126 (3%)	26 (21%)	312	8,34
Kuijer				
Bas risque	668 (14%)	48 (7%)	2136	2,25
Risque intermédiaire	3885 (84%)	417 (11%)	9743	4,28
Haut risque	84 (2%)	15 (18%)	229	6,56
TOTAL	4637	480	12110	3,96

Tableau 4. Risque d'hémorragies majeures selon le score hémorragique et la catégorie de risque en analyse univariée.

	Bas risque (référence)	Risque intermédiaire Hazard ratio (95% IC)	Haut risque Hazard ratio (95% IC)
Patients sans anticoagulants			
HAS-BLED	1.00	2,515 (1,590-3,980), p<0.0001	3,734 (2,308-6,042), p<0.0001
HEMORR2HAGES	1.00	1,727 (1,257-2,373), p=0.0007	3,077 (1,359-6,965), p=0.007
Shireman	1.00	1,389 (1,018-1,894), p=0.04	4,674 (1,159-18,856), p=0.03
Beyth	1.00	2,398 (1,666-3,452), p<0.0001	2,558 (1,262-5,188), p=0.009
Kuijjer	1.00	1,532 (1,038-2,259), p=0.03	1,968 (0,690-5,607), p=0.21
Patients sous anticoagulants			
HAS-BLED	1.00	1,406 (1,036-1,909), p=0.03	2,729 (1,964-3,790), p<0.0001
HEMORR2HAGES	1.00	1,870 (1,470-2,378), p<0.0001	3,906 (2,143-7,118), p<0.0001
Shireman	1.00	2,043 (1,620-2,576), p<0.0001	6,670 (2,490-17,872), p=0.0002
Beyth	1.00	1,678 (1,319-2,136), p<0.0001	3,141 (2,017-4,891), p<0.0001
Kuijjer	1.00	1,860 (1,379-2,510), p<0.0001	2,782 (1,557-4,970), p=0.0006

Au terme d'un suivi de 877 jours $\pm$ 1052 jours, nous avons observé pour les patients sans anticoagulant 244 évènements (21 dans la catégorie bas risque, 142 dans la catégorie risque intermédiaire, 81 dans la catégorie haut risque, soit 223 évènements quand le score est $\geq$ ou égal à 1). Les trois courbes actuarielles diffèrent dans leur globalité, avec un taux d'hémorragie inférieur chez les patients à bas risque par rapport aux autres patients (figure 1).

De même, nous avons observée 480 évènements chez les patients traités par anticoagulants (48 dans la catégorie bas risque du score HASBLED, 291 dans la catégorie intermédiaire et 141 dans la catégorie haut risque soit 432 évènements quand le score est $\geq$ ou égal à 1). Les trois courbes (figure 2) diffèrent avec un taux d'hémorragie inférieur chez les patients à bas risque par rapport aux autres patients dans leur globalité. La différence paraît surtout marquée pour les patients avec score HASBLED $\geq$ ou égal à 3.

Le Tableau 5 estime le risque d'hémorragie majeure en analyse multivariée selon le score et selon la catégorie de risque.

En analyse multivariée, seuls les 2 scores validés dans la FA (HASBLED et HEMORR2HAGES) sont associés à un risque d'hémorragie élevé, que ce soit avec ou sans traitement anticoagulant.

FA sans anticoagulant : Évènements hémorragiques
3483 patients, suivi 877±1052 jours, 244 évènements

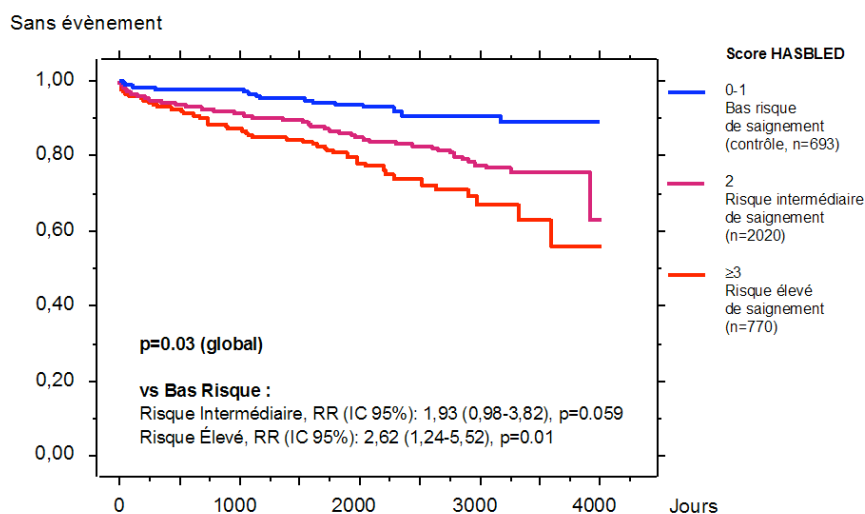


Figure 1. Courbe actuarielle sans évènement hémorragique en fonction des catégories de risque du score HASBLED (patients sans anticoagulants)

FA sous anticoagulant : Évènements hémorragiques
4637 patients, suivi 877±1052 jours, 480 évènements

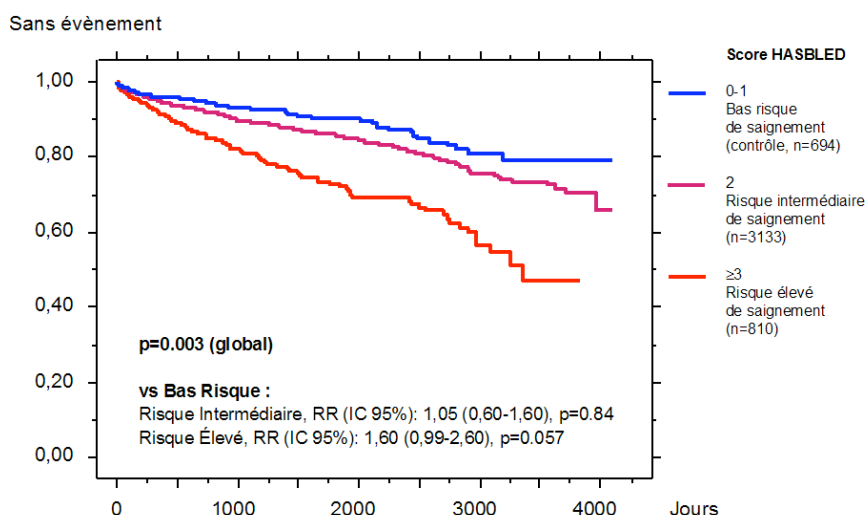


Figure 2. Courbe actuarielle sans évènement hémorragique en fonction des catégories de risque du score HASBLED (patients sous anticoagulants)

En analyse par catégorie de risque, seul le haut risque du score HASBLED est associé à un risque hémorragique et cela uniquement dans le groupe sans anticoagulant. Si l'on considère la valeur de p en analyse globale par catégorie de risque, le score HASBLED est supérieur aux autres scores pour prédire un évènement hémorragique avec des valeurs de p=0,03 et 0,003 respectivement dans le groupe sans et sous anticoagulant.

Tableau 5. Risque d'hémorragies majeures selon le score hémorragique et la catégorie de risque en analyse multivariée.

	Variable continue		Variable par catégorie de risque (Bas, intermédiaire ou haut)	
	Hazard ratio (95% IC)	p	Hazard ratio (95% IC)	p
Patients sans anticoagulants				
HAS-BLED	1,195 (1,003-1,425)	0.04	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,929 (0,976-3,815) haut: 2,615 (1,239-5,516)	<u>0,03 (global)</u> 0,059 <u>0,01</u>
HEMORR2HAGES	1,260 (1,034-1,536)	0.02	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,343 (0,926-1,947) haut: 2,916 (0,988-8,611)	0,09 (global) 0,12 0,052
Shireman	0,920 (0,567-1,493)	0.74	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 0,933 (0,653-1,333) haut: 2,083 (0,435-9,985)	0,56 (global) 0,70 0,36
Beyth	1,014 (0,765-1,342)	0.93	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 0,825 (0,307-2,215) haut: 1,497 (0,831-2,698)	0,13 (global) 0,18 0,70
Kuijjer	0,950 (0,814-1,109)	0.52	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 0,805 (0,504-1,285) haut: 0,746 (0,248-2,244)	0,65 (global) 0,36 0,60
Patients sous anticoagulants				
HAS-BLED	1,137 (1,000-1,291)	0.049	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,045 (0,685-1,596) haut: 1,602 (0,987-2,602)	<u>0,003 (global)</u> 0,84 0,057
HEMORR2HAGES	1,196 (1,040-1,375)	0.01	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,177 (0,875-1,583) haut: 1,762 (0,828-3,748)	0,28 (global) 0,28 0,14
Shireman	1,449 (1,048-2,004)	0.03	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,404 (1,069-1,845) haut: 3,295 (1,079-10,063)	<u>0,01 (global)</u> 0,01 0,04
Beyth	1,071 (0,882-1,300)	0.49	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,167 (0,799-1,704) haut: 1,024 (0,547-1,918)	0,64 (global) 0,43 0,94
Kuijjer	0,926 (0,832-1,030)	0.15	bas : 1.00 (référence) intermédiaire: 1,392 (0,970-1,996) haut: 1,644 (0,870-3,107)	0,16 (global) 0,07 0,13

3.3 Evaluation séparée des facteurs de risque hémorragique

Le tableau 6 détaille le risque hémorragique associé aux facteurs de risque composant HASBLED et HEMORR2HAGES ainsi que d'autres facteurs comme le diabète, l'insuffisance cardiaque ou la cardiopathie ischémique. L'âge, le genre masculin, l'insuffisance cardiaque et rénale, l'anémie et les antécédents hémorragiques sont associés à un fort risque hémorragique en tant que facteurs individuels alors que l'HTA, le risque de chute, les antécédents d'AVC ne sont pas significativement associés à un risque plus élevé d'hémorragie.

Tableau 6. Analyse multivariée des facteurs de risque d'hémorragie majeure au cours du suivi.

	n (%)	Hazard ratio	(95% IC)	p
<u>Age >65 ans</u>	<u>5747 (71%)</u>	<u>1,669</u>	<u>(1,395-2,000)</u>	<u><0,0001</u>
<u>Sexe masculin</u>	<u>4991 (61%)</u>	<u>1,256</u>	<u>(1,073-1,473)</u>	<u>0,005</u>
Hypertension artérielle	3405 (42%)	0,995	(0,856-1,156)	0,946
Diabète	1244 (15%)	1,166	(0,969-1,401)	0,103
Éthylisme	291 (4%)	1,368	(0,996-1,880)	0,053
Tabagisme	1053 (13%)	1,033	(0,848-1,258)	0,746
<u>Insuffisance rénale</u>	<u>734 (9%)</u>	<u>1,570</u>	<u>(1,287-1,919)</u>	<u><0,0001</u>
Insuffisance hépatique	26 (0.3%)	0,978	(0,355-2,688)	0,965
<u>Insuffisance cardiaque</u>	<u>4466 (55%)</u>	<u>1,321</u>	<u>(1,131-1,541)</u>	<u>0,0004</u>
Cardiopathie ischémique	2425 (30%)	1,032	(0,851-1,250)	0,750
Antécédent d'AVC	674 (8%)	1,094	(0,866-1,383)	0,451
<u>Antécédent hémorragique</u>	<u>432 (5%)</u>	<u>1,460</u>	<u>(1,133-1,880)</u>	<u>0,003</u>
INR labile	172 (2%)	1,144	(0,781-1,675)	0,489
Cancer	150 (2%)	1,256	(0,812-1,942)	0,305
Risque de chute	91 (1%)	1,550	(0,894-2,695)	0,119
<u>D (drugs)</u>	<u>1548 (19%)</u>	<u>1,279</u>	<u>(1,030-1,590)</u>	<u>0,026</u>
<u>Anémie</u>	<u>59 (0.7%)</u>	<u>2,012</u>	<u>(1,264-3,205)</u>	<u>0,003</u>

Drugs : prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien.

4. DISCUSSION

4.1 Résultats de l'étude

Nous avons confirmé la valeur prédictive du score HAS BLED et sa supériorité par rapport aux autres scores hémorragiques et cela dans une population de 8120 patients sur un suivi

moyen de 877 jours. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Lip *et al* dérivée de l'étude SPORTIF¹⁶ qui était une étude randomisée avec sélection restrictive de patients à risque élevés, avec un suivi attentif et régulier. Comparativement à l'étude de Lip *et al*, notre population est une population sans critères de sélection préalable avec un suivi reflétant la vie réelle.

En première approximation lors de l'analyse univariée, les 5 scores de risque hémorragique semblent identifier une augmentation du risque hémorragique, même si le score HAS BLED paraît d'emblée avoir une meilleure valeur discriminante. L'analyse multivariée montre que seul le score HAS BLED permet d'identifier significativement le risque de saignement d'une manière qui ne soit pas fortuite, pour les différents niveaux de risque, et que les patients soient ou non traités par anticoagulants. En particulier, un score HAS BLED $\geq$ 3 s'accompagne d'un risque annuel de saignement supérieur à 5%.

Le score HASBLED, grâce à sa valeur pronostique et sa simplicité d'utilisation, a été récemment inclus dans les recommandations de la société européenne de cardiologie sur les traitements des patients avec FA¹. Il en est de même pour les recommandations de la société cardiovasculaire du Canada sur la prise en charge de la FA¹⁷.

Pourtant, il n'y avait depuis son élaboration initiale par Pister *et al* que très peu d'études reflétant la pratique clinique sur l'utilisation de ce score. Le score HAS BLED a été validé dans une cohorte participant à l'Euro Heart Survey (La capacité prédictive de HAS BLED était bonne dans la population entière et particulièrement pour les patients traités sans anticoagulant).

HASBLED a aussi été évalué dans la population des patients sous anticoagulant dans l'étude dérivée de l'étude SPORTIF¹⁶. Dans cette étude ce score semblait supérieur au score HEMORR2HAGES pour la prédiction d'évènement hémorragique.

Récemment ces deux scores ont été comparés dans l'étude d'Olesen *et al* J Thromb and haemost¹⁸ 2011, dans une cohorte de 118 584 patients avec un suivi d'une année et la capacité prédictive d'hémorragie du score HASBLED était similaire à celle du score HEMORR2HAGES.

En analyse multivariée, nous avons mis en évidence une valeur prédictive significative avec un hazard ratio (HR) à 1,195 (IC 95% 1,003-1,425, $p=0,04$) pour le score HASBLED et de même pour le score HEMORRHAGES avec un HR à 1,260 (IC 95% 1,034-1,536, $p=0,02$) lorsque ces scores sont évalués de manière continue. Ceci n'a pas été le cas pour les autres scores de risque. Néanmoins, les scores de risque sont en réalité utilisés de manière semi quantitative, par catégorie de risque (bas, intermédiaire ou élevé). En analyse multivariée par catégorie de risque, seul le score HASBLED à une valeur prédictive significative dans le groupe sans anticoagulant ($p=0.03$) et dans le groupe sous anticoagulants ($p=0.003$).

Les facteurs de risques associés au risque hémorragique ont déjà été en partie décrits dans la littérature. Ceux associés à une augmentation du risque pour les patients avec FA sous anticoagulant, sont l'âge avancé, l'hypertension artérielle non contrôlée, la cardiopathie ischémique, l'anémie, l'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires^{19 20}. D'autres facteurs de risque comme le diabète, l'hypertension artérielle contrôlée, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction systolique du ventricule gauche, la dysthyroïdie et récemment le

taux plasmatique du facteur de Von Willebrand²¹ ont été décrits comme des facteurs risques mais ces associations restent encore à confirmer.

Dans notre étude, nous avons confirmé qu'un âge supérieur à 65 ans (HR=1,67, $p<0,0001$), une insuffisance rénale (HR=1,57, $p<0,0001$), un antécédent hémorragique (HR=1,46, $p=0,003$), une anémie (HR=2,01, $p=0,003$) et la prescription de traitement avec risque hémorragique (HR=1,28, $p=0,026$) étaient des facteurs de risque indépendant de saignement au cours du suivi.

Le sexe masculin (HR=1,26, $p=0,005$) et l'insuffisance cardiaque (HR=1,32, $p=0,0004$) étaient indépendamment associés à un risque plus élevé de saignement. Cette association a déjà été suggérée par l'étude de Lip *et al*¹⁶. Le mécanisme physiopathologique pourrait être une majoration des défaillances d'organes (insuffisance hépatique ou rénale aigue) lors des poussées d'insuffisance cardiaque avec troubles de coagulation et majoration du risque éventuel de surdosage transitoire en AVK. L'atteinte hépatique liée à la congestion pourrait influencer les taux de prothrombine et l'équilibre des INR.

En revanche, le risque de chute (tel que nous avons essayé de l'identifier), le diabète, les antécédents de cardiopathie ischémique, l'INR « labile », l'insuffisance hépatique chronique et l'hypertension artérielle n'étaient pas associés à un risque plus élevé de saignement dans notre étude. De même, l'hypertension artérielle n'apparaît pas comme un facteur de risque déterminant dans les analyses secondaires des études SPORTIF et dans l'étude de Ho *et al*²². Cependant, nous n'avons pas de renseignements sur le fait que cette hypertension artérielle soit contrôlée ou non dans notre population.

La plupart des facteurs de risque hémorragiques sont aussi des facteurs de risque d'événement thromboemboliques. En effet, les patients avec un événement hémorragique majeur ont à la fois un score de CHA2DS2-VASC et un score HASBLED plus élevés. Cette relation étroite entre les scores de risque hémorragiques et thromboemboliques a été décrite dans l'étude de Somme *et al*²³ où deux tiers des patients de l'étude étaient classés dans la même catégorie de risque hémorragique et ischémique. Cela n'implique pas que ces scores soit inutiles car ils permettent de cerner les patients à haut risque (tant ischémique qu'hémorragique) afin d'une part de décider d'un traitement antithrombotique et d'autre part d'être parfois plus exigeant sur le suivi et l'éducation hygiéno-diététique.

Les scores de risque hémorragiques devraient être validés dans la population nombreuse à venir des patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, apixaban, rivaroxaban). En effet, la facilité apparente d'utilisation de ces médicaments devrait augmenter la proportion de patients sous anticoagulants oraux, et l'utilisation d'un score de risque hémorragique tel qu'HASBLED deviendra dans ce cas indispensable. Outre la validation de ces scores par des évaluations de valeur prédictive, les stratégies de prise en charge pour chaque niveau de risque (décision de prescription ou de non prescription, niveau de surveillance) pourraient être mieux précisées dans les années à venir.

4.2 Limites

Notre étude a des limites propres aux études rétrospectives observationnelles. En effet la méthode de recueil des données fait que l'hémorragie majeure d'un patient n'est notée que lorsqu'il est survenu au CHRU de Tours qui draine cependant une grande partie des patients du département et de la région. Il est possible que certains patients ayant eu des hémorragies

n'aient pas été hospitalisés ou que d'autres, notamment les plus âgés, aient pu être hospitalisés ailleurs dans des hôpitaux périphériques plus proches de leur domicile, résultant ainsi en une perte d'informations.

Concernant les traitements antithrombotiques, il est vrai également que nous n'avons pas connaissance de la compliance des patients et des variations du taux d'INR au cours du suivi. Toutefois, la variabilité de l'INR, telle qu'elle est définie dans les études randomisées nécessite un suivi biologique plus important que celui de la pratique usuelle. Il n'est pas envisageable, pour les malades et les praticiens, d'effectuer ce genre de suivi et l'impression clinique aidée par le suivi biologique restent les plus utilisés.

Nous n'avons pas pu utiliser le score HEMORR2AGHES dans sa version la plus précise n'ayant pas d'information complète sur les facteurs génétiques, ce terme étant lui-même assez vague dans sa définition du score en question. Il en est d'ailleurs une des limites du fait de sa faible applicabilité par les médecins prenant en charge les patients avec FA. Il est important de rappeler que toutes ces difficultés reflètent la pratique quotidienne alors que notre évaluation s'est justement faite sur le plus grand nombre de patients avec FA, tous vus consécutivement.

5. CONCLUSION

Dans notre cohorte de 8120 patients avec FA reflétant la pratique quotidienne avec toutes ses difficultés et ses dilemmes, nous avons trouvé une association forte entre les différents niveaux du score HASBLED et l'élévation du risque de saignement majeur. Il se confirme donc que HASBLED est un score pratique rapide et simple d'utilisation comparativement au score HEMORR2AGHES ce qui justifie sa place dans les recommandations actuelles. Tous les facteurs de risque composant ce score n'ont pas la même valeur prédictive et un âge avancé, une insuffisance rénale ainsi qu'un antécédent d'hémorragie entraînent un plus fort risque hémorragique. De plus, l'insuffisance cardiaque semble être un nouvel élément à prendre en compte dans le risque hémorragique.

6. REFERENCES

- ¹ Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the task Force for the Management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 ; 31 : 2369-429
- ² Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
- ³ Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Archives of internal medicine* 1995; 155: 469-473.
- ⁴ Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
- ⁵ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- ⁶ Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867.
- ⁷ Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial investigators. *Stroke* 2009; 40:1410-1416.
- ⁸ Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151:297-305.
- ⁹ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001; 285:2864-2870.

-
- ¹⁰ Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137 :263-272.
- ¹¹ Gage BF, Yan y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : results from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am heart J* 2006 :151; 713-719.
- ¹² Pister R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Lip Gy. Novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients : the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138 :1093-1100.
- ¹³ Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulation-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35 :2362-2367.
- ¹⁴ Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159 :457-460.
- ¹⁵ Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105 :91-99
- ¹⁶ Lip GY, Frison L, Halperin J et al. Comparative validation of a Novel risk for predicting bleeding risk in anticoagulated Patients with atrial fibrillation. *JACC* 2011; 57: 173-180.
- ¹⁷ Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M, Committee CCSAFG. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*. 2011 ; 27 :74-90
- ¹⁸ Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in «real world » patients with atrial fibrillation: comparison of tow established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb haemost* 2011; 9:1460-1467.

¹⁹ Hughes M, Lip GY, guideline development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in atrial fibrillation : a systematic review. QJM 2007; 100 :599-607.

²⁰ Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy_who is at risk, and how best to identify such patients. Thromb haemost 2009; 102 :268-278.

²¹ Roldan V, Maryn F, Muina B et al. Plasma Von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. J Am Coll Cardiol 2011; 57:2496-2504.

²² Ho LY, Siu CW, Yue ws, Lau CP, Lip GY,Tse HF. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension.J Hum Hypertension ;2011; 25:304-310.

²³ Somme D, Corvol A, Lazarovici C, Lhjibi-paulet H, Gisselbrecht M, Saint Jean O. Clinical usefulness in geriatric patients of combining the CHADS2 and HEMORR2HAGES scores for guiding antithrombotic prophylaxis in atrial fibrillation. A preliminary Study. Aging clin Exp res 2010 ; 22 : 289-294.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

Faculté de Médecine de TOURS

LAGRENADE Isabelle
30 pages – 6 tableaux -2 figures

Thèse n°

Résumé : Dans la fibrillation atriale (FA), le bénéfice à traiter les patients à risque de complication ischémique n'est plus à démontrer, cependant les complications hémorragiques restent un facteur limitant du traitement antithrombotique et l'évaluation du risque hémorragique est problématique chez ces patients.

L'objectif de notre étude a été de réévaluer dans une cohorte de patients avec FA documentée la valeur du score HASBLED proposé en 2010 et de la comparer à celle d'autres scores hémorragiques.

Méthode : Nous avons identifié 8120 patients pris en charge dans les services de cardiologie du CHRU de Tours pour FA de janvier 2000 à janvier 2010, avec ou sans anticoagulation curative. Nous avons déterminé le taux d'hémorragie majeure (n=791) au cours d'un suivi moyen de 877 jours. L'incidence des événements au cours du suivi a été calculée pour les niveaux de risque bas, intermédiaire et élevé du score HASBLED, et nous avons comparé ces résultats à ceux du score HEMORR2HAGES et des scores proposés par Kuijer, Bleyth et Schireman.

Résultats : En analyse univariée, les différents scores permettaient d'identifier une élévation du risque de saignement, que les patients soient ou non traités par anticoagulants, sauf pour le score de Kuijer. En analyse multivariée, seul le score HASBLED avait une valeur significative pour déterminer le risque hémorragique dans le groupe sans anticoagulant (p=0.03) et dans le groupe sous anticoagulant (p=0.003). Parmi les éléments de risque composant le score HASBLED, nous avons confirmé qu'un âge supérieur à 65 ans (HR=1,67, p<0,0001), une insuffisance rénale (HR=1,57, p<0,0001), un antécédent hémorragique (RR=1,46, p=0,003), une anémie (HR=2,01, p=0,003) et la prescription de traitement avec risque hémorragique (HR=1,28, p=0,03) étaient des facteurs de risque indépendants de saignement au cours du suivi. De plus, le sexe masculin (HR=1,26, p=0,005) et l'insuffisance cardiaque (HR=1,32, p=0,0004) étaient indépendamment associés à un risque plus élevé de saignement.

Conclusion : Dans une population reflétant la vie réelle de patients suivis pour FA, le score HASBLED semble supérieur aux autres scores pour évaluer le risque hémorragique et sa simplicité d'utilisation en fait un score pratique pour une utilisation quotidienne. L'insuffisance cardiaque pourrait être un élément supplémentaire à prendre en compte pour identifier le risque hémorragique chez ces patients.

Mots clés :

- fibrillation atriale
- Accidents thromboemboliques
- hémorragie majeure
- anticoagulants
- score HAS BLED

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY
Membres : Monsieur le Professeur Pierre COSNAY
Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER
Monsieur le Docteur Jean-Christophe CHEVALLIER

Date de la soutenance : 26 octobre 2011