



HAL
open science

Méthodologies d'aide à la décision chez le patient traité par anticoagulant oral dans une maladie thrombo-embolique à partir d'études observationnelles

Yoann Gaboreau

► To cite this version:

Yoann Gaboreau. Méthodologies d'aide à la décision chez le patient traité par anticoagulant oral dans une maladie thrombo-embolique à partir d'études observationnelles. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2024. Français. NNT : 2024GRALS002 . tel-04673395

HAL Id: tel-04673395

<https://theses.hal.science/tel-04673395v1>

Submitted on 20 Aug 2024

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement

Spécialité : BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement

Unité de recherche : Translational Innovation in Medicine and Complexity

Méthodologies d'aide à la décision chez le patient traité par anticoagulant oral dans une maladie thrombo-embolique à partir d'études observationnelles

Decision support methodologies on outpatients treated by anticoagulant therapy in thromboembolism disease from observational studies

Présentée par :

Yoann GABOREAU

Direction de thèse :

Jean luc BOSSON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Gilles PERNOD

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

CLARISSE DIBAO-DINA

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE DE TOURS

MARIE-ANTOINETTE SEVESTRE-PIETRI

PROFESSEURE DES UNIVERSITES - PRATICIENNE HOSPITALIERE, UNIVERSITE D'AMIENS -
PICARDIE J VERNE

Thèse soutenue publiquement le **7 février 2024**, devant le jury composé de :

GILLES BARONE-ROCHETTE,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Président

JEAN-LUC BOSSON,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Directeur de thèse

GILLES PERNOD,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Co-directeur de thèse

CLARISSE DIBAO-DINA,

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE DE TOURS

Rapporteuse

MARIE-ANTOINETTE SEVESTRE-PIETRI,

PROFESSEURE DES UNIVERSITES - PRATICIENNE
HOSPITALIERE, UNIVERSITE D'AMIENS - PICARDIE J VERNE

Rapporteuse

FRANCIS COUTURAUD,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE DE BREST-BRETAGNE OCCIDENTALE

Examineur



Partie liminaire

Remerciements

À Monsieur le Professeur Gilles Barone-Rochette,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce Jury d'exception. Soyez assuré de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

À Madame le Professeure Marie-Antoinette Sylvestre-Pietri,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger et rapporter mon travail. Je vous remercie pour l'enthousiasme émis à la proposition de participer à ce Jury. Soyez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma reconnaissance.

À Madame le Professeure Clarisse Dibao-Dina,

Je te remercie d'avoir accepté de juger et rapporter mon travail. Ton parcours universitaire m'apparaît modélisant pour notre discipline. Puisse-tu inspirer d'autres confrères dans tes pas comme j'ai pu l'être. Je t'exprime ici mon profond respect et toute ma gratitude.

À Monsieur le Professeur Francis Couturaud,

Je vous remercie d'avoir accepté d'examiner mon travail. Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites. Veuillez trouver ici l'expression de mon projet respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc Bosson,

Je te remercie pour avoir tenu aussi longtemps sur ce projet avec moi, merci pour ta confiance, ton éducation scientifique et l'ensemble des bons conseils reçus. Merci encore pour ton soutien indéfectible à la discipline Médecine Générale contre vents et marrées avant même sa naissance universitaire.

À Monsieur le Professeur Gilles Pernod,

Je te remercie également pour ton encadrement, tes critiques et ta vision complémentaire nécessaires à la prise de distance pour un travail de recherche. Je te remercie aussi d'avoir accompagné l'essor de la discipline Médecine Générale. Je t'exprime mon profond respect et toute ma gratitude.

Je remercie ...

... Les directeurs de l'école doctorale, Pr. Moulin et Pr. Gherin-Dugue pour leur compréhension et leur bienveillance à mon égard

... Les Pr Cinquin et Moreau-Gaudry, directeurs successifs du laboratoire TIMC à m'avoir autorisé à produire cette thèse dans leur laboratoire

... L'équipe de recherche THEMAS - MESP :

Hugo Terrisse et Céline Vermorel en 1^{er} lieu pour leurs accompagnements biostats sans faille,

Carole Rolland, l'âme de cette équipe

Claire Eychenne, la future âme de cette équipe

Et les différents ARC que j'ai pu rencontrer : Aurélien, Faustine, Nans et j'en oublie

... mes collègues du département de médecine générale de Grenoble anciens et actuels, pour les temps d'échanges passés, présents et futurs, nos moments de doute, de galère, parfois de réussite ! Merci pour votre confiance, du temps de vous avez su m'accorder afin de réaliser ce travail qui touche enfin son but ... une page se tourne !

... les membres du Comité de pilotage de l'étude CACAO qui ont accepté d'insérer mon projet dans leur protocole de recherche afin d'en tirer l'ensemble des bénéfices dans l'intérêt des patients : Paul Frappé, Joël Cogneau, Nathan Abenhaïm, Marc Bayen, Claude Guichard, Jean-Pierre Jacquet, François Lacoïn

Une pensée particulière à ...

... Ma famille, mes grands-parents, parents, frère et sœur, pour certains partis trop vite. Vous avez contribué à la personne que je suis devenu. Vous pouvez être fiers.

... Mes cousines et cousins avec qui j'étais si proche avant ces études de médecine, que le temps a fini par éloigner (ce n'est pas comme si nous habitions dans le même département !)

... Ma belle-famille, Paul, Brigitte, JB, Bénéboule, Agnès

... À ces professeurs du lycée qui riaient intérieurement lorsque je me suis lancé dans les études médicales. Sans le vouloir, votre communication non verbale m'a permis de révéler ce qui était (profondément) caché !

... Mme Chalivet, maitresse d'école élémentaire « à l'ancienne » pour ces 7 années de soutien scolaire hebdomadaire sans faille durant le primaire et secondaire. Je ne serai jamais assez reconnaissant

... Mes différents partenaires de football, tennis de table, handball, cyclisme, karaté, triathlon, golf, course à pied. Vous êtes trop nombreux !

... à mes collègues de notre MSP : Line, Anne Laure, Laure, Sandra, Alexandra, Mélanie, Justine, Christophe, Anne-Lise, Maryse, Laura, Claudine, Aurélie, Cécile,

Laure, Nathalie, Michelle, Marie-Noëlle, Brigitte, Cécilia, Bénédicte ... une vraie équipe, de vraies valeurs humaines, c'est toujours un plaisir d'échanger quelques mots, un regard, un temps ... parfois un apéro !

... à ma partenaire de vie, Anne Laure et mes filles, Léa et Emmie (et les cochons d'Inde ... sinon je vais me faire renier) pour leur amour, soutien, accompagnement, me permettre de garder les pieds sur terre et de permettre d'être un père et un conjoint que j'essaye d'honorer chaque jour

Publications en lien avec ce travail de thèse

Publications dans des revues à comité de lecture

Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, Jacquet JP, Lacoïn F, Liébart S, Bertolotti L, Bosson JL; CACAO study investigators. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2020 Mar;18(2):131-138. doi: 10.1370/afm.2495. PMID: 32152017; PMCID: PMC7062492.

Gaboreau Y, Zenatti N, Vermorel C, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Jul;46(1):84-87. doi: 10.1007/s11239-018-1668-4. PMID: 29687300.

Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Calafiore M, Guichard C, Jacquet JP, Lacoïn F, Bertolotti L; CACAO study investigators. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175167. doi: 10.1371/journal.pone.0175167.

Zenati N, Gaboreau Y, Provencher CB, Albaladejo P, Bosson JL, Pernod G. Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: Results of the SCORE prospective cohort. *Thromb Res*. 2017 Mar;151:83-88. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.027

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Oral anticoagulant safety in family practice: prognostic accuracy of Bleeding Risk Scores (from the CACAO study). *Fam Pract* 2024 (*In press*)

Publications en cours de soumission

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Functional decline provides an independent prognostic factor for major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients on Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, an ancillary study from the CACAO prospective general practice cohort

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Anemia as an independent prognosis risk factor for major bleeding in Vitamin K Anticoagulant-treated NVAf patients: results of the CACAO prospective cohort by multivariable prediction model.

Gaboreau Y, Cinquin P, Rolland C, Eychenne C, Vermorel C, Borel JC, Pernod G, Bosson JL HydroCovid-MTE: Thromboembolic events in Covid-19 patients during the HydroCovid clinical trial.

Communications orales dans des congrès à comité de lecture

COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS (congrès national, 2021, Bordeaux) Gaboreau Y, Vermorel C, Rolland C, Frappé P, Bosson JL, Pernod G. Quel score utiliser pour prédire la survenue d'une hémorragie grave chez les patients traités par anticoagulants oraux en soins primaires ? Une étude ancillaire de la cohorte CACAO.

COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS (congrès national, 2019, Nantes) Gaboreau Y, Vermorel C, Rolland C, Frappé P, Bosson JL, Pernod G. Existe-t-il une place dans la vraie vie pour les scores prédictifs de risque d'hémorragie grave chez les patients traités par anticoagulants oraux ? étude ancillaire de la cohorte CACAO

WORLD ORGANIZATION OF NATIONAL COLLEGES, ACADEMIES AND ACADEMIC ASSOCIATIONS OF GENERAL PRACTITIONERS/FAMILY PHYSICIANS - WONCA World (Congrès international, 2018, Séoul). Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, Jacquet JP, Lacoïn F, Liébart S, Bertolotti L, Bosson JL. for the CACAO study investigators. Anticoagulants safety in general practice: one year results from the CACAO multicenter prospective cohort study.

COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS (congrès national, 2018, Tours) Gaboreau Y, Vermorel C, Rolland C, Frappé P, Bosson JL, Pernod G. Existe-t-il une place dans la vraie vie pour les scores prédictifs de risque d'hémorragie grave chez les patients traités par anti vitamine K et éduqués à leur gestion ? The SCORE study.

Gaboreau Y, Zenati N, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Hémorragie grave et scores prédictifs : étude longitudinale sur 1 an de patients ambulatoires, éduqués, sous AVK. Congrès de la Médecine Générale France 2014 – Paris. *exercer* 2014;111:29-30.

Posters commentés dans des congrès à comité de lecture

57EME CONGRES DU COLLEGE FRANCOPHONE DE PATHOLOGIE VASCULAIRE (Paris -2023)

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Rolland C, Bosson JL, Pernod G. Comment estimer le risque d'hémorragies graves chez les patients traités par anticoagulants oraux en soins premiers ? Une étude ancillaire de la cohorte CACAO.

Gaboreau Y, Vermorel C, Rolland C, Frappé P, Bosson JL, Pernod G. Comment estimer le risque d'hémorragies graves chez les patients traités par anticoagulants oraux en soins premiers ? Une étude ancillaire de la cohorte CACAO. *Journ Mal Vasc* 2023;48:S56-S57

Chapitres dans des ouvrages coordonnés

Gaboreau Y, Vorilhon P, Charruel E, Frappé P. Le patient atteint de maladies cardiovasculaires : insuffisance coronarienne, cardiaque, troubles du rythme, thrombose. Dans Saint-Lary O, Imbert P, Perdrix C, Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE). Médecine générale pour le praticien. Paris : Elsevier, 2022, p.99-122

Gocko X. Références en médecine générale pour le 2ème cycle - 25 nouveaux items. Paris : CNGE production et GMS Santé. 2021. 310p. (relecture, co-écriture de 5 items dont le chapitre « la thrombose »)

Analyse et commentaires de l'article : Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real-world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018;362:k2505. Imbert P, Perdrix C, Collectif. Médecine générale : Des données à la pratique. Tome 1, Le patient et la maladie chronique. Paris : CNGE Production, 2019, 156p.

Chapitres dans des ouvrages coordonnés en cours de parution

Analyse et commentaires de l'article : Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810. Imbert P, Perdrix C. Médecine générale : Des données à la pratique. Vol 2. Paris : CNGE Production.

Relecture d'articles par les pairs dans des revues à comité de lecture

Gebreyohannes EA, Mill D, Salter S, Chalmers L, Bereznicki L, Lee K. Strategies for improving guideline adherence of anticoagulants for patients with atrial fibrillation in primary healthcare: A systematic review. *Ann Fam Med*. 2021
Publié secondairement dans *Thromb Res*. 2021 Sep;205:128-136. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.014. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34333301.

Sheikh Rezaei S, Mittlböck M, Reichardt B, Wolzt M. SSRI co-medication with NOAC or VKA does not increase hospitalisation for bleeding: A retrospective nationwide cohort study in Austria 2010-2015. *J Thromb Haemost* 2018.
Publié secondairement dans *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Aug;34(8):1194-1199. doi: 10.1002/gps.5117. Epub 2019 Apr 24. PMID: 30968457; PMCID: PMC6767374.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Publications en lien avec ce travail de thèse..... | 7 |
| Publications dans des revues à comité de lecture | 7 |
| Communications orales dans des congrès à comité de lecture | 8 |
| Abréviations | 13 |
| Introduction..... | 15 |
| Les maladies thromboemboliques..... | 17 |
| 1.1 Quelques définitions | 17 |
| 1.2 Pathogénie et physiopathologie du thrombus | 19 |
| 1.2.1 Pathogénie du thrombus..... | 19 |
| 1.2.2 Physiopathologie de la thrombose artérielle..... | 21 |
| 1.2.3 Physiopathologie de l'embolie artérielle..... | 23 |
| 1.2.4 Physiopathologie de l'athérosclérose | 25 |
| 1.2.5 Physiopathologie de la thromboembolie veineuse..... | 26 |
| 1.3 Présentations cliniques de la thromboembolie | 29 |
| 1.3.1 Le patient en situation de trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation – flutter) | 29 |
| 1.3.2 Le patient atteint d'une maladie thromboembolique veineuse | 31 |
| 1.4 Les thérapeutiques médicamenteuses : les anti thrombotiques anticoagulants | 35 |
| 1.4.1 Quelques rappels historiques | 35 |
| 1.4.2 Efficacité clinique des traitements anticoagulants oraux..... | 38 |
| 1.4.3 Tolérance des traitements anticoagulants oraux..... | 42 |
| 1.4.4 Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes sous anticoagulants oraux..... | 47 |
| 1.4.5 Conséquences des effets secondaires des anticoagulants oraux sur le système de soins | 48 |
| 1.4.6 Consommation des anticoagulants oraux | 49 |
| 1.4.7 La gestion des anticoagulants par le clinicien..... | 50 |
| Évaluation du risque hémorragique des patients sous anticoagulants oraux dans les études cliniques | 53 |
| 2. L'étude SCORE..... | 55 |
| 2.1.1 Manuscrit de l'Étude SCORE | 56 |
| 2.1.2 Leçons de l'étude SCORE | 74 |
| 3. L'étude CACAO..... | 75 |
| 3.1.1 Manuscrit évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO | 76 |
| 3.1.2 Leçons de l'article évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO | 100 |
| 3.1.3 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD | 100 |
| 3.1.4 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD | 114 |
| 3.1.5 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK | 115 |
| 3.1.6 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK | 130 |

| | |
|--|------------|
| 4. Mécanismes physiopathologiques de la Covid-19 aiguë..... | 135 |
| 4.1 Généralités..... | 135 |
| 4.2 Mécanismes physiopathologiques | 137 |
| 4.2.1 Atteinte microvasculaire | 137 |
| 4.2.2 Atteintes macrovasculaires – épidémiologie..... | 141 |
| 5. Étude Hydro-Covid-MTE..... | 145 |
| 5.1 Étude Hydro-Covid | 145 |
| 5.2 Étude Hydro-Covid-MTE : une étude ancillaire de l'étude HydroCovid | 147 |
| 5.2.1 Leçons à tirer de l'étude HydroCovid-MTE..... | 166 |
| Discussion générale | 169 |
| Conclusion | 171 |
| Annexes..... | 172 |
| Annexe 1 – Le patient atteint de maladies cardio-vasculaires : insuffisance coronarienne, cardiaque, troubles du rythme, thrombose | 172 |
| Annexe 2 – Etude SCORE – article 1 | 231 |
| Annexe 3 – Etude SCORE – article 2 | 237 |
| Annexe 4 – Etude SCORE – questionnaire à l'inclusion | 242 |
| Annexe 5 – Etude SCORE – questionnaire à 3 mois | 244 |
| Annexe 6 – Etude SCORE – questionnaire à 1 an..... | 246 |
| Annexe 7 – Etude CACAO – questionnaire initial | 248 |
| Annexe 8 – Etude CACAO – questionnaire de suivi trimestriel..... | 258 |
| Annexe 9 – Etude HYDRO-COVID – questionnaire initiale..... | 274 |
| Annexe 10 – Etude HYDRO-COVID – questionnaire de suivi trimestriel | 291 |
| Tables | 353 |
| Table des figures..... | 353 |
| Index des tableaux..... | 353 |
| Bibliographie | 354 |
| Table des matières | 368 |

Abréviations

En Français

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AIT : Accident ischémique transitoire

AOD : Anticoagulant oral d'action directe

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti vitamine K

BARC : *Bleeding academic research consortium*

BPCO : Bronchopneumathie chronique obstructive

ECA2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine II

ECG : Electrocardiogramme

ECR : Essai contrôlé randomisé

EIG : Évènement indésirable grave

EP : Embolie pulmonaire

ES : Embolie systémique

FA : Fibrillation atriale

FANV : Fibrillation auriculaire non valvulaire

FLA : Flutter atrial

HAS : Haute autorité de santé

HM : Hémorragie majeure

HNMCP : Hémorragie non-majeure cliniquement pertinente

HR : Hazard ratio

HRa : Hazard ratio ajusté

HTA : Hypertension artérielle

IC95 : Intervalle de confiance à 95 %

IL-6 : Interleukine 6

IL-8 : interleukine 8

INR : *International Normalized Ratio* – Ratio normalisé international

ISTH : *International Society of Thrombosis and Haemostasis*

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

NET : *Neutrophil extracellular traps*

PA : Personnes-année

PAS : Pression artérielle systolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PNN : polynucléaire neutrophile

RR : Risque relatif

SARS-CoV-2 : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

TNF α : *Tumor necrosis factor α*

TUG : *Timed Up and Go test*

TVP : Thrombose veineuse profonde

Introduction

La maladie thromboembolique est une affection particulièrement répandue chez l'homme. Elle représente un évènement clinique marquant pour un individu, une crainte constante dans l'esprit du soignant au regard de sa présentation clinique protéiforme, de ses conséquences parfois vitales. Depuis la découverte de cette affection décrite en 1256 dans sa forme veineuse périphérique par Guillaume de Saint Pathus, moine franciscain, ce n'est qu'un début du 20^{ème} siècle que les premiers traitements médicamenteux anticoagulant ont été découverts. Dès lors ce champ de recherche n'a cessé de progresser. Ces dernières décennies ont vu émerger les courants de la pratique médicale fondée sur des preuves scientifiques, de l'amélioration des pratiques médicales, de l'évaluation du rapport bénéfice – risque d'une stratégie thérapeutique et la prise en compte de l'avis du patient. Dans cette veine, ce travail se positionne exactement dans l'évaluation du rapport bénéfice – risque du traitement anticoagulant oral lorsque le patient présente un diagnostic de maladie thromboembolique.

La première partie est consacrée à la présentation de cette maladie sous ses différentes formes, proposant un regard mêlant la pathologie thromboembolique veineuse et artérielle. Elle propose de revoir les processus physiopathologiques, ses conséquences cliniques, son fardeau et les stratégies thérapeutiques usitées.

La seconde partie s'attache à développer les connaissances dans l'évaluation du risque hémorragique des patients présentant une maladie thromboembolique en situation de soins primaires. Cette partie s'appuie sur des données recueillies auprès des intéressés et de leur médecin traitant sur le territoire national permettant un traitement statistique et une évaluation de risque.

La troisième partie propose d'explorer les évènements thromboemboliques au cours d'une nouvelle situation clinique rencontrée durant la pandémie Covid-19. Elle détaille les liens entre ce nouvelle agent viral et l'hôte autour de la coagulation et étudie ses conséquences cliniques. Elle a été rendue possible par l'analyse d'une nouvelle base de données de suivi en contexte de soins.

Les maladies thromboemboliques

1.1 Quelques définitions

Les maladies thromboemboliques sont une affection résultante de l'obstruction partielle ou totale d'un vaisseau sanguin par un caillot sanguin. Ce caillot – ou thrombus - se constitue au dépend d'une artère, d'une veine ou de l'une des cavités du cœur. L'obstruction totale de la lumière vasculaire caractérise la thrombose. Elle suppose une étiologie locale.

L'embolie est la circulation d'un agent endogène ou exogène (embole) dans la circulation sanguine et son arrêt par un vaisseau de diamètre plus petit. Il est majoritairement issu d'un thrombus. L'embolie suppose une étiologie régionale.

Bien que suivant l'origine du vaisseau, les maladies se différencient cliniquement en thrombose veineuse ou thrombose artérielle, la physiopathologie de la thrombose ont des similitudes. Le mécanisme thrombotique artériel caractérise l'artériopathie oblitérante avec la présence d'une artériosclérose caractérisée par la perte d'élasticité des parois artérielles et rétrécissement de la lumière vasculaire. Sa présentation dominante dans les pays occidentaux est l'athérosclérose, une sclérose artérielle des moyens et gros vaisseaux avec une prédominance de lésions athéromateuses. L'athérome est la rétention focale sur la tunique interne artérielle (surface vasculaire en contact avec le flux sanguin) de lipoprotéines (riches en cholestérol), hydrates de carbones, produits sanguins, tissus fibreux et de dépôts calciques associée au remodelage de la média (tunique intermédiaire de la paroi artérielle aux propriétés élastiques) (1). A son stade de développement ultime, l'athérosclérose abouti à la thrombose artérielle ou à l'embolie. Deux mécanismes primaires semblent ainsi coexister : la formation d'un thrombus à partir de la paroi endoluminale et l'épaississement de la tunique interne et médiale.

1.2 Pathogénie et physiopathologie du thrombus

1.2.1 Pathogénie du thrombus

1.2.1.1 Initiation du thrombus

Virchow a décrit au XIX^e siècle les conditions nécessaires à la fabrication d'un thrombus veineux : une interaction entre une lésion de la paroi veineuse, une hypercoagulabilité sanguine et une stase sanguine (2). Depuis quelques années, les dernières données scientifiques dans la compréhension du mécanisme de fabrication du thrombus sont en train de confirmer certaines de ces données historiques et apportent un complément d'information. En effet, selon Gresele et al., la lésion pariétale semble être le point de départ de la cascade thrombogène veineuse mais aussi artérielle, suggérant une similitude physiopathologique initiale artérielle et veineuse (3). Cette lésion activatrice de la cascade pro-coagulante serait majoritairement unique dans les thromboses intracardiaques et artérielles. Les mécanismes lésionnels se déroulent soit par la mise en contact des éléments circulatoires sanguins avec la matrice extracellulaire sous endothéliale soit par la perte des capacités de thrombo-résistance endothéliale médiés par le Monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (3). Les origines traumatiques, inflammatoires, athéroscléreuses ou de turbulences circulatoires sont décrites comme autre mécanisme de déclenchement de la cascade pro-coagulante. Le facteur hémodynamique par stase sanguine agirait comme promoteur de souffrance endothéliale par hypoxie et amplificateur de taille d'une microthrombose déjà constituée. Enfin, le facteur sanguin par hypercoagulabilité participerait à la progression de la thrombose dans une moindre mesure. Cette lésion primaire induit la rapide transformation de différentes protéines, qui successivement, aboutissent à la production de fibrine. Cette protéine constitue un pilier dans la cicatrisation de la paroi vasculaire, de par ses propriétés de maillage, elle sert de support à l'action des fibroblastes et des plaquettes, cellules essentielles de la cicatrisation mais aussi dans la construction du thrombus.

1.2.1.2 Évolution du thrombus

Le processus thrombogénique débutée, 4 formes évolutives sont décrites : la thrombolyse, l'organisation du thrombus, sa migration (embolie) ou son ramollissement.

La thrombolyse est la destruction du thrombus par les protéines fibrinolytiques du plasma. Cette évolution naturelle existe mais elle apparaît minoritaire.

Le ramollissement apparaît également un phénomène naturellement rare, soit par l'action de métalloprotéinases de polynucléaires présents dans le thrombus soit par l'action de bactéries infectantes.

L'organisation du thrombus apparaît l'évolution la plus fréquente. D'origine artérielle ou veineuse, l'organisation du thrombus semble suivre une transformation chronologiquement commune. Elle progresse en 3 phases, toutes présentes mais à des degrés divers, l'une d'elles restant prédominante (4) :

- Le thrombus aigue à composante fibrineuse dominante
- Le thrombus intermédiaire
- Le thrombus chronique organisé.

La constitution du thrombus aigue évolue sur quelques jours, d'abord par une densification du réseau fibrineux et le piégeage d'érythrocytes et de plaquettes d'abord, puis interviennent les polynucléaires neutrophyles dans les 48h suivantes, les macrophages et les monocytes ensuite (5). Cette succession de réactions constitue une réponse inflammatoire de l'organisme. Après une semaine d'évolution, le thrombus commence l'organisation d'un réseau fibrineux dense qui se stabilise, le recrutement de leucocytes se poursuit, des fibroblastes font leur apparition, une néovascularisation se met en place, la fabrication et le dépôt de collagène s'organise. Les éléments rouges (érythrocytes, plaquettes) débutent leur destruction. A après 10 jours d'évolution, le thrombus devient chronique et organisé, les neutrophiles activés poursuivent leur rôle majeur de stabilisateur du thrombus grâce à leur pièges extracellulaires récemment découverts (6). Le thrombus devient progressivement acellulaire avec un réseau fibrineux solide, la fibrinolyse reste peu efficace, les microvaisseaux sont constituées, le thrombus s'incorpore petit à petit dans la paroi du vaisseau jusqu'à la fin du 3^{ème} mois clôturé par la fin du processus fibrinolytique. Des séries autopsiques avec études histologiques confirment ce processus chronologique (7).

La quatrième évolution possible est la migration embolique. Elle intervient surtout avant l'organisation du thrombus. A point de départ veineux profond, l'embolie migre dans les cavités cardiaques droites et termine sa course dans les artères pulmonaires qu'il obstrue : C'est l'Embolie Pulmonaire (EP). Cette complication immédiate et son association physiopathologique avec la Thrombose veineuse profonde (TVP) justifient le cadre nosologique des Maladies Thromboemboliques Veineuses (MTEV). A point de départ des cavités cardiaques gauches ou du réseau artériel, les embolies s'arrêtent dans les organes destinataires du sang oxygéné : œil, rein, mésentère, cerveau, membres inférieurs ... Elles constituent le groupe clinique des ischémies aiguës.

Autant la fabrication du thrombus et son évolution constitue une évolution physiologique naturelle, autant la survenue de l'obstruction luminale ou la migration embolique constitue une porte d'entrée pathologique.

1.2.2 Physiopathologie de la thrombose artérielle

La thrombose artérielle apparaît mettre en jeu un mécanisme identique à celui de l'hémostase primaire. Sa localisation et sa croissance intraluminale conduisent aux conséquences cliniques qui seront développées plus loin dans ce travail. Des facteurs identiques à la thrombose veineuse interviennent dans le déclenchement et le maintien du processus pathologique : la lésion de la paroi endothéliale, des facteurs hémodynamiques, une activation plaquettaire et de la coagulation. La formation du thrombus artériel est désormais bien connue par le développement des connaissances en biologie moléculaire et confirmé sur modèles animaux. La lésion de la paroi endothéliale expose des composants sous-endothéliaux comme le collagène particulièrement thrombogène. La cascade s'initie par l'intervention du Facteur de Willebrand et de complexes glycoprotéiques membranaires plaquettaires conduisant à l'activation des thrombocytes. Ces derniers multiplient leurs sites d'adhésion à la paroi lésée. Parallèlement à l'adhésion des plaquettes à la paroi, l'activation de la coagulation se met en œuvre par la libération du facteur tissulaire sous-endothélial avec le facteur VIIa conduisant à la fabrication rapide de thrombine sur le site thrombogénique. Les premières cellules activées vont conduire au recrutement des plaquettes circulantes par l'intermédiaire de médiateurs sécrétés circulants : la thrombine, le thromboxane A₂, l'adénosine di-phosphate, la sérotonine. Ces dernières molécules dimensionnent un environnement pro-agrégant. Elles vont alors permettre aux plaquettes circulantes d'adhérer aux plaquettes activées par l'intermédiaire du fibrinogène devenant fibrine. Un réseau de fibrine s'organise, solide, et constitue un complexe fibrino-plaquettaire piégeant les érythrocytes circulants et attire les polynucléaires neutrophiles. Dès lors un mécanisme de fibrinolyse, limitant l'accroissement du thrombus, se met en œuvre par les cellules endothéliales adjacentes par l'intermédiaire du monoxyde d'azote et de prostacycline. Le mécanisme fibrinolytique semble également participer au mécanisme embolique (8).

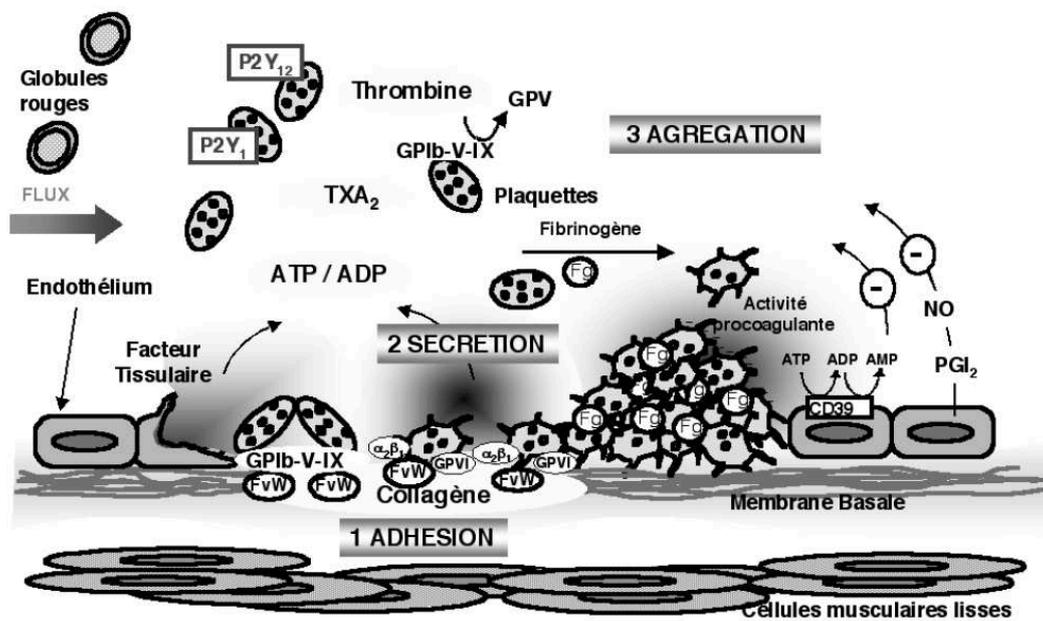


Figure 1 Mécanismes initiaux de la réaction thrombogénique (tiré de Cazenave et al. Plaquettes et thrombose artérielle Bull. Acad. Natle Méd., 2003, 187, n° 1, 35-46, séance du 14 janvier 2003)

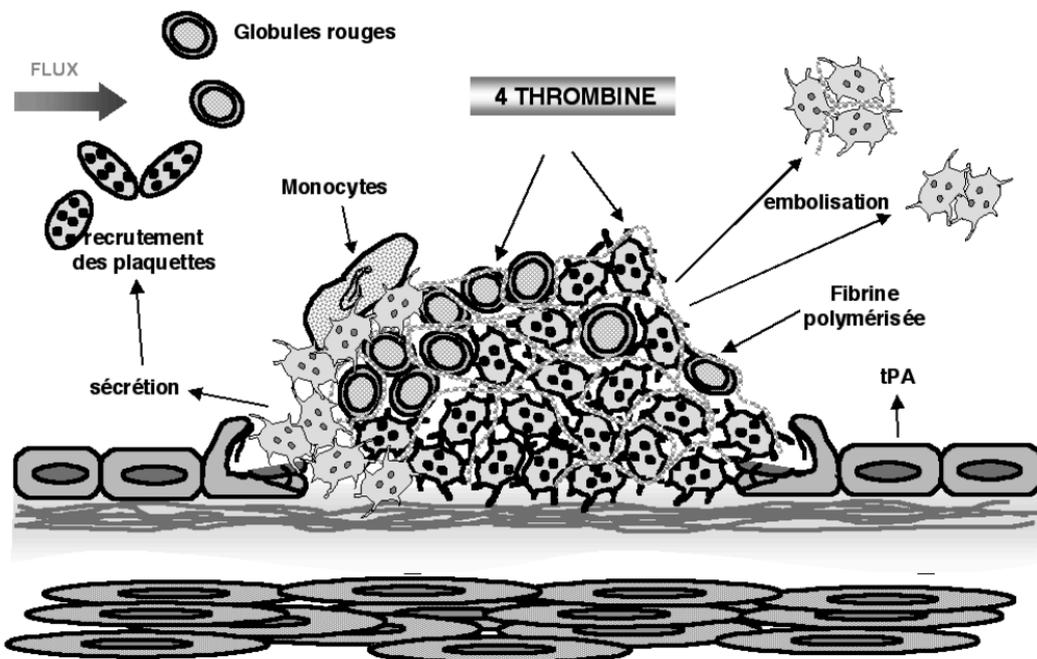


Figure 2 Mécanismes finaux de la réaction thrombogénique (tiré de Cazenave et al. Plaquettes et thrombose artérielle Bull. Acad. Natle Méd., 2003, 187, n° 1, 35-46, séance du 14 janvier 2003)

Plusieurs études suggèrent un mécanisme similaire entre la thrombose artérielle et la triade de Virchow historiquement impliquée dans les mécanismes physiopathologique de la MTEV (interruption du flux sanguin, endommagement des vaisseaux et coagulation anormale) : la stase sanguine, les lésions endothéliales et l'hypercoagulabilité. Ces 3 conditions semblant réunies, par exemple dans le modèle de la fibrillation auriculaire. Pour mémoire, la fibrillation auriculaire se définit comme une activité électrique anarchique et rapide du muscle des oreillettes. Elle conduit à un trouble du rythme cardiaque par des contractions désordonnées et inefficaces. La vitesse d'écoulement est réduite dans l'auricule gauche. La fibrillation auriculaire (FA) occasionne une baisse du flux sanguin laminaire et des forces de cisaillement connus pour diminuer la fabrication d'oxyde nitrique occasionnant une dysfonction endothéliale. Enfin l'hypercoagulabilité trouve ses témoins de présence autour de l'activation plaquettaire, l'expression de plasminogène de surface, l'augmentation du taux de fibrine (9–12). Une 4^{ème} condition participant à la dynamique thrombogénique semble exister : l'inflammation prépondérante (13). Par contre les propos sont à nuancer : le rôle respectif de la FA et de chacune des comorbidités associées est encore non élucidé par les données actuelles. Un état pro-inflammatoire semble être présent chez des patients témoins exempts de FA posant la question sur le statut de la FA comme simple marqueur d'un état pro inflammatoire, prothrombotique sous-jacent ou bien joue-t-il un rôle réel dans la thrombogénèse. La question est encore non résolue (14,15).

1.2.3 Physiopathologie de l'embolie artérielle

L'embolie est la circulation d'un agent endogène ou exogène (embole) dans la circulation sanguine et son arrêt par un vaisseau de diamètre plus petit. Il est majoritairement issu d'un thrombus. L'embolie suppose une étiologie régionale. La composition du thrombus semble variée en fonction de son site d'origine soit cardio-embolique soit non cardio-embolique. En effet, à partir de thrombectomies de gros vaisseaux réalisées au cours d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, des études récentes montrent que la composition des thrombi d'origine cardio-emboliques était significativement différente de ceux ayant une origine non cardio-emboliques : une proportion fibrine/plaquettes plus élevées, une proportion plus faible d'érythrocytes, plus de leucocytes (16,17). Deux grandes catégories de lésions originelles peuvent ainsi se distinguer (Tableau 1)

| Origine Cardiaque (80 à 90%) | Origine artérielle (2 à 10%) | Autre (10 à 18%) |
|--|---|--|
| Trouble du rythme (55 à 75%) | Anévrisme artériel | Causes inconnues (10%) |
| Infarctus du myocarde | Thrombus flottant sur plaque ou lésion emboligène | Iatrogènes (6 à 8%) |
| Cardiomyopathie | Aortite emboligène | Embolies paradoxales (< 1%) |
| Valvulopathie | Tumeur envahissant la paroi artérielle | Tumeur envahissant les veines pulmonaires (< 1%) |
| Endocardite | | |
| Myxome de l'oreillette | | |

Tableau 1 Principales étiologies des embolies ischémiques

Dans les origines cardiaques, la FA représente la part majoritaire des troubles du rythme. L'hypokinésie ventriculaire ou l'anévrisme du ventricule gauche sont les causes emboliques identifiées dans l'infarctus du myocarde. Dans les origines artérielles l'anévrisme artériel est prédominant suivi de l'aortite emboligène par ulcération de plaque athéromateuse. Rarement les traumatismes externes répétés occasionnent une migration d'emboles à partir de lésion intimale (syndrome du défilé thoraco-brachial par exemple). De plus en plus fréquemment, les causes iatrogènes peuvent être identifiés : traitement par molécule fibrinolytique, procédures endovasculaires, chirurgie artérielle (18–21). Des études se poursuivent afin de déterminer les mécanismes de survenue des embolies systémiques de source indéterminée (22–24).

Dans cette distinction entre l'origine cardio ou non cardio-embolique du thrombus, un niveau de complexité s'ajoute : la nature du thrombus diffère selon son lieu d'origine : Le thrombus formé dans la FA apparait riche en fibrine (dénommé "caillot rouge" de par une haute proportion d'érythrocytes). En revanche, le thrombus dans le syndrome coronarien aigu est riche en plaquettes (dénommé "caillot blanc"). Ces éléments histologiques peuvent avoir un rôle dans l'efficacité thérapeutique des différentes molécules (anticoagulants versus antiagrégant plaquettaire) selon les indications (9).

1.2.4 Physiopathologie de l'athérosclérose

Parmi les mécanismes physiopathologiques à la source de thrombus et embolie artérielle, l'origine athéroscléreuse diffère des mécanismes précédemment décrits et mérite une attention. Nous y retrouverons, à certains égards, des mécanismes lésionnels similaires.

Sa forme dominante dans les pays occidentaux se présente comme une sclérose artérielle des moyens et gros vaisseaux avec la prédominance de lésions athéromateuses. L'athérome est la rétention focale sur la tunique interne artérielle (surface vasculaire en contact avec le flux sanguin) de lipoprotéines (riches en cholestérol), hydrates de carbones, produits sanguins, tissus fibreux et de dépôts calciques associée au remodelage de la média (tunique intermédiaire de la paroi artérielle aux propriétés élastiques) (1).

L'athérosclérose se développe en plusieurs phases tout au long de la vie de l'individu (25). Elle débute par l'accumulation d'un infiltrat lipidique sous endothélial. Les lipoprotéines LDL-cholestérol sont à l'origine du processus athéroscléroseux par leur oxydation. Cette oxydation entraîne une dysfonction endothéliale qui lui fait perdre ses capacités d'homéostasie. La baisse de synthèse du monoxyde d'azote (NO) en est centrale : Le NO relaxe les cellules musculaires lisses contenues dans la média apportant des propriétés vasodilatatrices et inhibe leur prolifération, stimule la prolifération de cellules endothéliales conférant des propriétés réparatrices et inhibe l'agrégation plaquettaire limitant la fabrication de thrombi. Le NO possède aussi une propriété anti-oxydante. Cette dysfonction – activation endothéliale favorise le recrutement de cellules monocytaires circulantes, leur pénétration dans l'espace sous-endothélial et leur différenciation en macrophages (recrutement, margination et diapédèse). Les macrophages captent une grande quantité de LDL oxydés et deviennent des cellules spumeuses, c'est le premier stade de la plaque d'athérome. Elles participent dès lors à l'auto-entretien de l'inflammation locale et au dysfonctionnement de l'endothélium. Leur accumulation cellulaire entraîne un épaississement focal de l'intima visualisé sous la forme de stries lipidiques. Les corps lipidiques d'abord intracellulaires puis devenant extracellulaires par accumulation se regroupent pour former un centre athéromateux (ou cœur lipidique). Ce dernier se fait isoler par une chape fibromusculaire de la lumière vasculaire, composée de cellules musculaires lisses et de protéines de la matrice extracellulaire. Cette chape assure la stabilité de la plaque athéromateuse. Elle est d'autant plus stable qu'elle est riche en cellules musculaires lisses insérées dans une matrice riche en collagènes. Il s'y associe un second mécanisme protecteur : l'expansion excentrique de la paroi artérielle. Elle conserve durant de nombreuses années la lumière vasculaire intacte malgré l'accroissement de la plaque athéromateuse par l'incorporation de thrombi au cours de ruptures sub-cliniques de plaques hémodynamiquement non significatives. Ces ruptures répétées et les incorporations de thrombi constituent l'axe principal de rétrécissement de la lumière artérielle. Le deuxième axe de croissance est illustré par des hémorragies des néo-vaisseaux contenus dans la plaque. Le troisième axe de croissance se déroule par un mécanisme apoptotique des cellules présentes dans la plaque, initié par les macrophages présents et les lymphocytes T recrutés. Enfin le rôle des infections (CMV, Chlamydia) apparaît marginal aujourd'hui. La déstabilisation de la plaque d'athérome est un

tournant évolutif significatif (26). Elle a lieu à partir d'un double mécanisme de protéolyse de la matrice et d'inflammation pariétale toujours médiées par ces mêmes cellules immunitaires. Elle conduit à la fragilisation et la déstructuration de la chape fibreuse (27). La rupture de la plaque vulnérable est un évènement pathologique inconstant mais manifeste. Elle serait due aux contraintes de cisaillement du flux artériel. Elle évolue soit vers la cicatrisation ad intégrum, soit le plus fréquemment vers la fabrication d'un thrombus mural par la mise en contact des thrombocytes (Plaquettes) avec les éléments thrombogènes endothéliaux. Ce dernier complique systématiquement soit par son incorporation intra-plaque occasionnant sa progression transmurale, soit est promotrice d'embolies artérielles, soit provoque une occlusion complète de l'artère (28). Ces 3 scénarii se manifestent différemment aux yeux du patient et du professionnel de santé : mort subite coronarienne, infarctus du myocarde, angor instable lorsque la progression transmurale est prédominante, accident vasculaire ischémique cérébraux ou périphériques (membre, mésentérique ...) au décours d'un mécanisme embolique.

1.2.5 Physiopathologie de la thromboembolie veineuse

L'embolie veineuse répond à la même situation que l'embolie artérielle, celle de la circulation d'un agent endogène ou exogène dans la circulation sanguine, ici veineuse, et son arrêt par un vaisseau de diamètre plus petit. L'embolie veineuse se manifeste exclusivement par la survenue d'une obstruction des branches des artères pulmonaires, par la migration d'un thrombus au départ d'une veine, circulant dans les gros vaisseaux veineux, transitant par le cœur droit puis éjecté vers les artères pulmonaires.

L'analyse des thrombi de la TVP et de l'EP montre leurs similitudes histologiques et leurs coexistences cliniques. Historiquement, les premières descriptions cliniques du développement de la TVP-EP sont attribuées à Kakkar et Al. en 1969 sur une série de patients en situation post-opératoire (29). Leurs situations cliniques se compliquaient par des thromboses veineuses superficielles dans 30% des cas, puis évoluaient dans 20% des cas vers des TVP puis dans 50% des cas par des EP.

L'étude de thrombi de patients décédés des suites d'une embolie pulmonaire permet de renseigner sur sa constitution, son origine et son évolution histologique.

Une première série autopsique a été effectuée auprès de 140 patients décédés des suites d'une EP suite à un traumatisme osseux du membre inférieur en l'absence de TVP préalable (7). L'analyse du tissu pulmonaire permet de déterminer la chronologie d'apparition et l'évolution du thrombus pulmonaire :

- Dans le premier jour, le thrombus se constitue dans le sang circulant sur un endothélium érodé, provoquant un bouchon de plaquettes et un dépôt de fibrine avec une croissance en couches. Le thrombus associé apparaît fermement attaché à la paroi veineuse sans réaction entre l'endothélium et le thrombus. Les érythrocytes restent intacts, centrés et agglomérés, quelques leucocytes sont présents, des dépôts calciques sont observés.

- A partir de la 2^{ème} semaine jusqu'à 2 mois, le thrombus s'organise. Une modification de la trame fibrineuse, une incorporation progressive du thrombus à la paroi vasculaire, une pénétration des fibroblastes dans la tunique médiaie, le recouvrement de la surface libre du thrombus par un endothélium, la destruction cellulaire s'organise.

Une autre série autopsique récente auprès de 30 patients précise le processus pathologique de la thromboembolie pulmonaire (30). Dans l'heure suivant le diagnostic d'EP conduisant au décès, le thrombus originel était constitué en majorité de plaquettes, de fibrine et de facteur VIII. Par la suite, il évolue au cours des premières 24h par le recrutement de leucocytes, puis le 2^{ème} jour par des cellules pro-inflammatoires. Le thrombus s'organise ensuite avec le recrutement d'histiocytes et de fibroblastes, la dégradation des leucocytes, des plaquettes, des érythrocytes et de la fibrine permettant de conduire vers une homogénéisation. Au 4^{ème} jour, le thrombus se fibrose, avec l'apparition de cellules endothéliales et des phénomènes de recanalisation se mettent en œuvre.

Dans ces EP fatales, la constitution du thrombus majoritairement composé de plaquettes et de fibrine diffère du thrombus « rouge » de la TVP constitué en majorité de globules rouges et de fibrine organisée. Dans une 3^{ème} série autopsique, issue de 43 patients décédés des suites d'une EP fatale, le site thrombotique n'a pas pu être identifié dans 42% des cas (31). Dans les autres situations l'origine veineuse a pu être identifiée. De plus, plusieurs thrombi d'âge différents peuvent être rencontrés chez un même individu. En effet, un rapport de cas chez un patient décédé d'une défaillance respiratoire par EP présentait des éléments d'âge très aiguë, comme des thrombi présents depuis plus de 2 semaines (32). De plus, dans cette situation, différentes localisations anatomiques ont été sujettes à la constitution de thrombi, indépendamment les uns des autres : dans la veine fémorale, sur la paroi du ventricule droit et dans l'artère pulmonaire principale. Leur composition ne correspondait pas à celle des thrombus responsables de l'embolie pulmonaire fatale. Ce cas clinique illustre parfaitement que le phénomène thromboembolique est un processus complexe, continu, avec de multiples origines anatomiques et de facteurs déclenchants différents.

1.3 Présentations cliniques de la thromboembolie

1.3.1 Le patient en situation de trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation – flutter)

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication comme chapitre d'ouvrage dans Médecine générale pour le praticien (Annexe 1). Nous compléterons ce chapitre ici par quelques données complémentaires.

1.3.1.1 Épidémiologie de la fibrillation atriale – flutter

La fibrillation atriale (FA) et le flutter atrial (FLA) sont les troubles du rythme de l'oreillette les plus fréquentes : 2 % de la population générale européenne avec un gradient homme / femme de 2:1. La prévalence augmente avec l'âge : 4 % à 60 ans, 15 % à 80 ans (33). A travers le monde, la prévalence serait de 0,5% mais une accélération des diagnostics se constate : le taux d'incidence a augmenté de 33% en 20 ans soit 40/100 000 habitants (34). Les projections montreraient un doublement du nombre de patients porteur d'une FA à l'horizon 2060 dans l'union européenne (35). En France, 225 747 patients ont été nouvellement diagnostiqués porteur d'une FA en 2018. Le taux brut standardisé sur l'âge de patients nouvellement traités par un anticoagulant oral était de 410/100 000 habitants (36). La morbidité associée à la FA apparaît sévère. Cette dernière est associée à un risque significativement accru de mortalité toutes causes confondues (RR = 1,46), de mortalité cardiovasculaire (RR = 2,03) et d'accident vasculaire cérébral (RR = 2,42) (37). Le taux d'incidence annuelle serait de 2,17 (IC95 = 1,81 – 2,53) dans l'embolie, de 3,9 (3,04 – 3,74) dans la mortalité toutes causes confondues (38) . Le fardeau attribué à la FA sur la mortalité cumulative globale mondiale serait de 0,5% (34). Le taux d'hospitalisation attribuée à cette affection serait de 10 à 40 % par an. Les dépenses consacrées à ces troubles rythmiques avoisineraient 1 % des dépenses de santé (39).

1.3.1.2 Présentations cliniques et facteurs de risque de la fibrillation atriale

Les situations à risque de découvrir une FA apparaissent nombreuses et fréquentes. En tête, se trouvent les affections cardiaques : hypertension artérielle (HTA), valvulopathies, cardiomyopathies, dysfonction ventriculaire gauche y compris sous sa forme d'insuffisance cardiaque ou de syndrome coronarien chronique ; de manière plus rare : chirurgie cardiaque, malformation cardiaque congénitale, myocardite, péricardite, maladie du nœud sinusal ou tachycardie supraventriculaire. Parmi les affections pulmonaires se trouvent l'emphysème, la Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'EP par mécanisme d'augmentation de pression de l'artère pulmonaire ; l'apnée du sommeil par hypoxie et accélération fréquence cardiaque. Les autres causes fréquentes non

cardio-respiratoires sont : l'âge > 65 ans, le sexe masculin, l'origine caucasienne, l'obésité, le mésusage de l'alcool, l'hyperthyroïdie, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'hypokaliémie et les infections ont été associés à la survenue d'une FA. Les patients présentant un tonus vagal élevé sont plus enclins à développer une FA ou bien les patients bénéficiant d'une chirurgie non cardiaque, surtout si l'âge > 65 ans. L'hypothèse d'une forme d'origine génétique dans les situations de FA familiale vient d'être émise.

La FA peut aussi être recherchée au décours des explorations complémentaires dans le cadre de ses complications : poussée d'insuffisance cardiaque ou thromboembolie artérielle (AVC/AIT, embolie artérielle périphérique).

Différentes présentations cliniques existent. Le patient peut être totalement asymptomatique. Il peut tout aussi décrire des palpitations, l'impression d'un « emballement » du cœur, de battements ou d'un pouls irrégulier. Dans certaines formes, le patient peut aussi présenter des douleurs thoraciques parfois angineuses, des sueurs, des sensations vertigineuses, une dyspnée ou une asthénie inhabituelle aux efforts voire un malaise (lipothymie ou syncope). De l'anxiété ou des troubles de la concentration ou des nausées ont été décrits.

La FA peut être découverte de manière tout à fait fortuite au décours d'un enregistrement chez un patient asymptomatique (prévalence estimée à 25 %) réalisé pour tout autre raison ou l'exploration d'une complication. La FA est suspectée devant la présence d'un rythme irrégulier durant l'examen à la prise du pouls ou à l'auscultation cardiaque, parfois d'une tachycardie. L'électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations reste l'examen de choix pour poser le diagnostic. La captation du signal en rapport au trouble du rythme peut être rendu délicate dans les formes de FA paroxystique (défini comme un trouble du rythme se résolvant spontanément en 7 jours). Le risque thromboembolique et de mortalité toutes causes étant également présents dans cette forme clinique, de l'ordre de 1,5/100 personnes-année (PA) (intervalle de confiance à 95 % (IC95) = 1,23 – 1,76) pour le premier et de 2,79/100 PA (2,11 – 3,47) pour le second, sa détection se justifie (38). Dans une démarche de soins primaires, le plus simple est de privilégier l'enregistrement par un ECG lors de la crise par un médecin se rendant disponible au cours d'une demande de soins non programmée. Cette stratégie peut être proposée devant des symptômes rares (< 1 / mois) mais de durée longue (> 1 heure). Lors d'une suspicion de FA silencieuse, la réalisation d'un ECG à partir de 75 ans est directement possible. A partir de 65 ans, encourager le patient à faire une automesure de sa fréquence cardiaque conduisant à la réalisation d'un ECG en cas d'irrégularité du rythme perçu apparait une stratégie coût-efficace. Les autres propositions consistent à avoir recours au cardiologue afin de proposer un holter rythme de courte durée (24-48 h) en cas de symptômes perçus brefs (< 15 minutes), un holter de longue durée (15 jours) en cas de symptômes occasionnels voire un holter implantable en cas d'exploration d'un AVC cryptogénique sans autre argument étiologique. L'objectif médical est d'anticiper la complication thromboembolique par la prise d'anticoagulant au long cours.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication comme chapitre de livre dans Médecine générale pour le praticien. Elsevier Masson. Nous compléterons ici par quelques données.

1.3.2 Le patient atteint d'une maladie thromboembolique veineuse

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication comme chapitre de livre dans Médecine générale pour le praticien. Elsevier Masson 2023 (Annexe 1). Nous compléterons ici par quelques données.

1.3.2.1 Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse

La MTEV englobe deux affections interdépendantes qui font partie du même cadre nosologique : La TVP et l'EP. La maladie s'étend de sa présence cliniquement insoupçonnée, à l'embolie massive causant la mort. Une TVP proximale aiguë non traitée provoque une EP clinique chez 33 à 50 % des patients. Une EP est associée dans au moins 70 % des cas à une TVP des membres inférieurs. A partir des bases de données nationale aux USA, la prévalence de la MTE a été mesurée à 4,2 cas pour 1000 patients aux USA soit 950 000 patients en 2006 (40). Elle se place au troisième rang des maladies les plus fréquentes dans les pays de l'Ouest, après l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébrale (AVC) ischémique. Le taux d'incidence de la MTEV se situe aux environs de 74,5 à 268 pour 100 000 PA dans les pays occidentaux (41,42). La projection de la prévalence de la MTE aux USA serait un doublement des cas à l'horizon 2050 (40). L'hétérogénéité des mesures peuvent être en lien avec la variabilité des populations recrutés (associées à leurs comorbidités), la difficulté de recrutement en soins primaires, les méthodes diagnostiques et de classement de la MTE choisies. En France, peu de données existent : le taux d'incidence standardisé de la MTEV serait de 165 pour 100 000 personnes-années hospitalisées, l'EP de 75,7 (43).

Le taux de récurrence de la MTEV est de 12,3 %, 12,5 % et 19,8 % sans traitement préventif selon qu'un facteur inducteur soit absent, présent ou en lien avec un cancer actif. Il est de 1% sous warfarine (molécule anticoagulante de référence), 3 fois plus important en cas d'EP que de TVP (41,44).

Le taux de mortalité en cas d'EP non traitée est d'environ 30 %. Le taux de mortalité liée à la présence d'une MTEV ajusté sur l'âge et le sexe est 4 fois plus important que dans une population contrôle (de 136 à 145/1000 PA), 2,4 fois plus élevé dans la MTEV hors cancer (41,45–47). En France, le taux de mortalité hospitalière a été estimée à 3,8 % pour la MTEV, 5,4 % pour l'EP lorsque ceux-ci sont repérés comme diagnostic principal d'hospitalisation ; de 7,5 % pour la MTEV, 9,6 % pour l'EP lorsque qu'ils sont présents, parfois associés à d'autres diagnostics (43). Cet écart peut se justifier par la gravité des comorbidités associés à la MTEV comme les patients atteints de cancer. Le pic de mortalité est majeur dans les 30 premiers jours suivant le diagnostic : 3,8 % en cas de TVP, 31% en cas d'EP (taux de mortalité ajusté = 80,87 (IC95 = 76,02 – 86,2). Le taux de mortalité chute au-delà : à 1 an post-MTEV : 2,88 (2,80 - 2,97) dans la TVP et 4,2 (4,06 – 4,35) dans l'EP avec une surmortalité persistante de l'ordre de 32 % à 28 % à 20 et 30 ans de survie (46). Ce sur-risque est dépendant de la cause retrouvée de la MTEV : elle s'annule à 7 ans dans les étiologies provoquées ou liée à un cancer, de l'ordre de 1,7 à 2,9 dans les causes idiopathiques (47).

1.3.2.2 Présentations cliniques et facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse

La MTEV débute par la constitution d'un thrombus dans le secteur veineux dans 90% des cas aux membres inférieurs. La présentation clinique est variable, présente dans 30% des cas, et peu spécifique. Peuvent s'associer une sensibilité le long du trajet veineux profond, un œdème généralisé du membre inférieur, un œdème localisé > 3 cm de périmètre par rapport au côté controlatéral, un œdème prenant le godet, le développement d'une circulation collatérale superficielle, une douleur localisée ou une crampe musculaire (48). La TVP se complique dans un cas sur 2 d'une EP.

Leurs présentations cliniques de l'EP est tout aussi aspécifique. Elle peut se rencontrer en présence d'une syncope, une douleur thoracique ou précordiale ou d'une dyspnée brutale ou progressive, une toux ou une hémoptysie noirâtre. L'examen clinique peut constater une polypnée > 20/mn, une tachycardie > 100 battements/mn, une cyanose ou des signes de TVP. Une EP est associée dans au moins 70% des cas à une TVP des membres inférieurs.

Les facteurs de risque connus liés à la survenue d'une MTEV sont en lien direct avec la triade de Virchow : trouble de la coagulation, stase sanguine et lésion endothéliale. Parmi les facteurs de risques, tous n'apparaissent pas cliniquement pertinents. Certains facteurs de risque peuvent cumuler plusieurs conditions : ces facteurs sont dits majeurs transitoires, majeurs de par la forte association clinique entre leur présence et celle d'une TVP : la présence dans les 3 mois précédents d'un acte chirurgical, d'une immobilisation au lit >3j ou d'une fracture des membres inférieurs. La prise de traitement hormonal substitutif ou de contraceptif oral, la grossesse et le post-partum (49). D'autres sont dits facteurs majeurs persistants comme les cancers actifs ou une thrombophilie sévère (le syndrome des anti-phospholipides, le déficit en antithrombine III). Enfin d'autres facteurs de risques sont considérés comme mineurs comme les maladies inflammatoires intestinales ou articulaires, des thrombophilies de type déficit en protéine C ou S, les mutations homozygotes des facteur II ou V, une chirurgie avec anesthésie générale courte (< 30 mn) de moins de 2 mois, un traumatisme de jambe sans plâtre à mobilité réduite de 3 jours, les voyages > 6 heures par exemple.

Les classiques facteurs de risques cardiovasculaires n'ont pas d'impact sur le taux d'incidence de la MTEV (âge, sexe, obésité, diabète, coronaropathie, HTA, hypercholestérolémie, prise d'aspirine et tabagisme). Seuls l'avancée en âge (Hazard ratio (HR) : 1,69 ; IC95 (1,48 – 1,92) par tranche de 10 ans) et l'obésité (HR : 1,88 ; IC95 (1,44 – 2,45) sont des marqueurs prédictifs de survenue de MTE (41,46).

Pour aider le clinicien, des scores d'aide au diagnostic de la MTEV ont été conçus : La probabilité clinique pré-test de la présence d'une TVP est résumée dans le score de Wells, prenant en compte de circonstances favorisantes et de données cliniques (48). Il permet de classer les patients à bas (3%), moyen (16,6%) et haut risque (74,6%) de présence d'une TVP. Il permet d'aiguiller la conduite à tenir diagnostique. La probabilité clinique pré-test d'une EP est résumé dans 2 scores différents : le Wells et le Genève modifié (50,51). Le score de Wells

combine d'autres variables que celles du score de la TVP. Les facteurs prédisposants retenus sont un antécédent de TVP ou d'EP, une chirurgie ou immobilisation dans le mois précédent, un cancer avec traitement actif (ou dans les 6 derniers mois) ou palliatif, la présence clinique d'une hémoptysie ou bien la présence d'une tachycardie, de signes cliniques de TVP et d'un diagnostic différentiel peu probable. Il permet lui aussi de classer en risque faible (3,4%), moyen (27,8%) et élevé (78,4%) la probabilité d'avoir une EP (50). Le Score de Genève modifié quant à lui combine 8 variables : âge > 65 ans, un antécédent de TVP ou EP, une chirurgie ou une fracture dans le mois précédent, un cancer actif, une douleur unilatérale du membre inférieur, une hémoptysie, une fréquence cardiaque > 75 battements/minute, un œdème localisé du membre inférieur associé à une douleur palpatoire sur le trajet d'une veine. Il permet de classer à faible (8%), intermédiaire (28%) ou fort risque (74%) d'une EP présente (51). L'utilisation de ces scores cliniques constitue une aide majeure pour le clinicien devant le caractère aspécifique des signes cliniques.

La démarche diagnostique fait appel à la recherche de signes cliniques, de l'estimation d'une probabilité de présence de l'affection à l'aide d'examens complémentaires simple. En cas de probabilité moyenne ou haute, des examens complémentaires par imagerie sont réalisés afin d'aboutir à un diagnostic de certitude. Une fois le diagnostic posé, la question de la thérapeutique médicamenteuse se pose au clinicien.

1.4 Les thérapeutiques médicamenteuses : les anti thrombotiques anticoagulants

1.4.1 Quelques rappels historiques

L'histoire des molécules ayant une action sur le mécanisme thrombotique a traversé les âges et les civilisations. L'observation de situations pathologiques a permis l'élaboration d'hypothèses de recherche, d'expériences cliniques. De là, de multiples approches pharmacologiques avaient été développés. Ce n'est que la compréhension toute récente des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la constitution du thrombus artériel et veineux qui a permis un éclairage sur les observations passées, une confirmation des effets pharmacologiques et autorise la poursuite des investigations en ce sens. Deux mécanismes thrombotiques s'associent afin de favoriser la fabrication d'un thrombus : l'agrégation plaquettaire et une cascade procoagulante.

En réponse à l'agrégation plaquettaire, plusieurs molécules aux propriétés anti-agrégantes ont été identifiées ou développées :

- L'aspirine était connue depuis les temps d'Hippocrate, il y a plus de 2500 ans, pour ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son essor populaire s'est d'abord appuyé sur ces différentes propriétés. Ses propriétés anti-thrombotiques ne furent suggérées que dans les années 1940 par le découvreur du dicoumarol et de la warfarine (des antagonistes de la vitamine K). Les premières tentatives thérapeutiques ont été initiées à la fin des années 1940 sur des patients d'abord atteints d'infarctus du myocarde, puis dans les années suivantes, l'idée a été de le tester en prévention de l'infarctus du myocarde puis en prévention des accidents ischémique transitoires. Son action biologique a été évoqué dès les années 1690 avec une confirmation récente de son rôle de limitation de fabrication du thromboxane A₂, molécule participant à l'environnement de recrutement et d'activation plaquettaire (52).
- Les pyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) ont, quant à elles, été développés directement par génie chimique dans les années 1970 pour le premier, d'abord en recherchant des molécules à propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, fin des années 1980 pour le second. La découverte de l'activité anti thrombotique a été un hasard. Son action biologique a été élucidé en 2001 comme ayant un rôle de blocage de l'action de l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur, activateur des glycoprotéines d'agrégation plaquette (53).
- Les antagonistes de la GP2b3a (eptifibatide, tirofiban), autre site d'agrégation plaquettaire ont été développés dans les années 1980 en laboratoire comme des anticorps ciblant une glycoprotéine particulière participant à l'étape finale de l'agrégation plaquettaire en se fixant le fibrinogène.

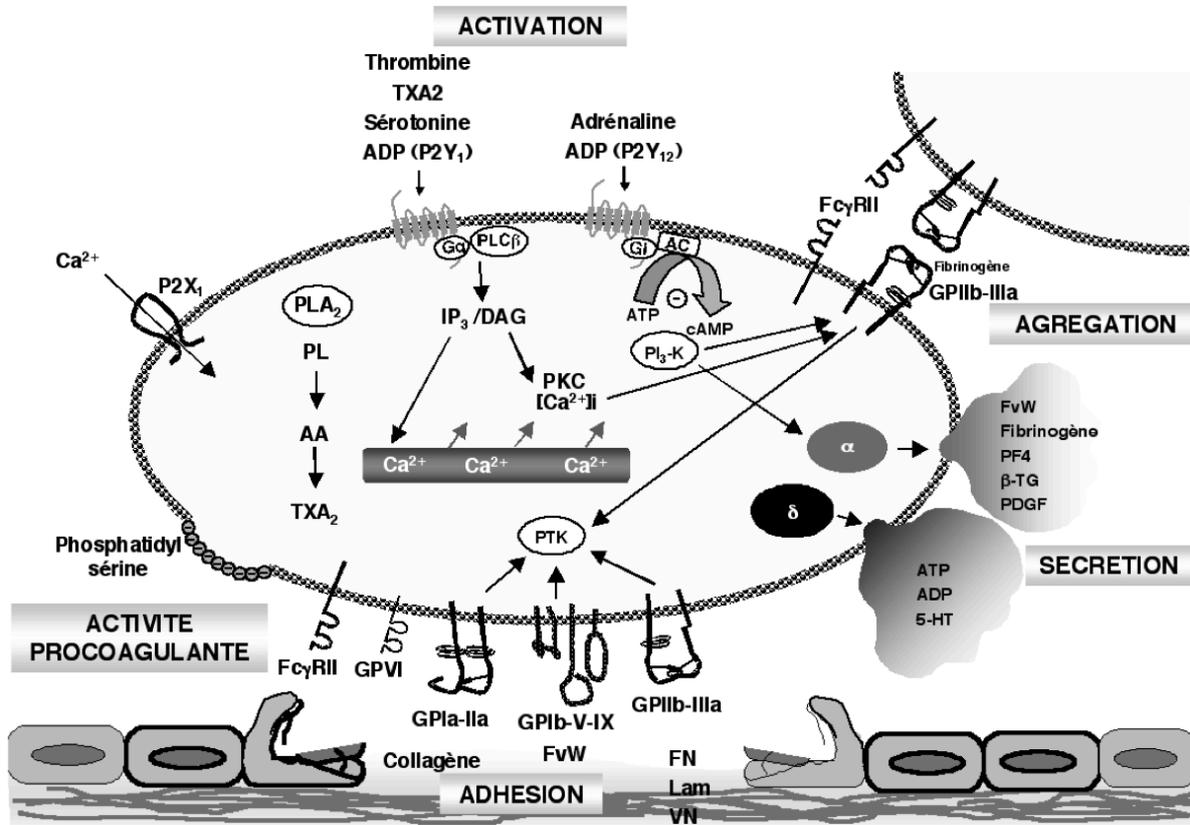


Figure 3 : Mécanismes détaillant l'agrégation plaquettaire (tiré de Cazenave et al. Plaquettes et thrombose artérielle Bull. Acad. Natle Méd., 2003, 187, n° 1, 35-46, séance du 14 janvier 2003)

En réponse à l'activation de la cascade procoagulante, plusieurs autres molécules ont été identifiées :

- L'hirudine, connue depuis l'Antiquité et utilisée par l'intermédiaire des sangsues au cours de gestes de soins. Cette molécule a révélé son rôle inhibiteur de la thrombine (Facteur IIa) uniquement dans les années 1950. Le développement industriel de cette voie pharmacologique a permis l'essor des inhibiteurs spécifiques anti-IIa comme avec la désirudine d'abord administrée par voie parentérale puis le ximelagatran, administré par voie orale. Actuellement, seul le dabigatran reste disponible au cours des soins.
- L'héparine, dite « standard », a été approchée dès les années 1800, expérimentalement suggérée des années 1880 à 1910, découverte dans les années 1920 après la découverte d'une substance soluble à activité anticoagulante produite par le foie de chien. Une autre héparine fût mise en évidence dans le poumon de bœuf par une autre équipe. Les

premiers tests thérapeutiques chez l'homme se fera par différentes équipes en 1935 chez les patients opérés en prévention de l'EP ou bien en thromboprophylaxie de la TVP. D'autres essais cliniques vont confirmer son pouvoir dans une myriade de maladies thrombotiques. Actuellement extraite de la muqueuse intestinale de porc, l'héparine joue son rôle par l'intermédiaire de l'activation de l'antithrombine III, un inhibiteur naturel puissant des protéases impliquées dans l'activation du facteur X et de facteur II (les facteurs XII, XI et IX également). L'héparine s'est allégée au fil des recherches et des décennies en héparine de « bas poids moléculaire », synthétisé en laboratoire, permettant de concentrer son action sur l'activité anti-Xa. Les recherches poursuivies ont permis d'identifier les séquences inhibitrices du facteur Xa afin de proposer des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa.

- Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa, historiquement parentéral, ont été conçus par génie chimique de l'extrapolation des connaissances acquises autour de l'héparine et de l'héparine de bas poids moléculaire. Ils sont représentés dans les années 1990 par le fondaparinux ou l'idraparinux. Une décennie plus tard vont apparaître les inhibiteurs du facteur Xa par voie orale (rivaroxaban, apixaban, ...).
- Les antagonistes de la vitamines K ont été découverts dans les années 1920 par l'observation d'hémorragies fatales chez bon nombre de troupeaux de bovins ou dans les élevages de poulets. L'origine alimentaire a été rapidement identifiée à partir du mélilot. Quinze ans plus tard, l'agent hémorragique a été identifié au microscope, les premières utilisations thérapeutiques furent initiées au début des années 1940 pour d'abord tester les effets auprès de volontaires sains, puis de traiter des patients atteints d'infarctus du myocarde. Son mécanisme de blocage enzymatique agissant spécifiquement sur la conformation de la vitamine K ne sera découvert qu'en 1978 après la découverte 4 ans plus tôt des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendant. Elle a connu un franc succès au cours des différentes approches thérapeutiques durant les essais cliniques puis durant les étapes de surveillance par les autorités. Elle est encore à ce jour la classe thérapeutique la plus prescrite à travers le monde. Mais sa place est mise en concurrence avec l'arrivée des anticoagulants oraux directs non vitamine K dépendante : les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa ou du facteur IIa.

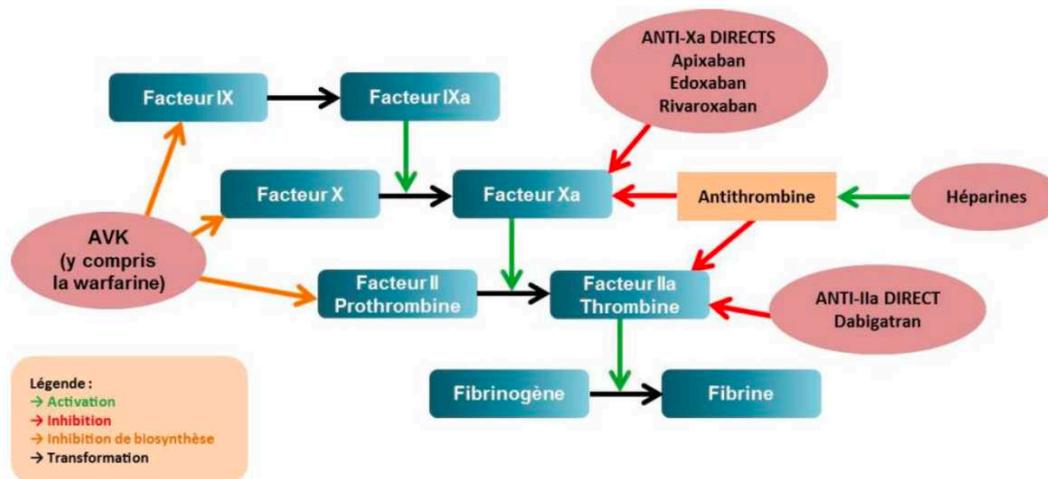


Figure 4 : Synthèse du site d'action des anticoagulants oraux dans la cascade de la coagulation

1.4.2 Efficacité clinique des traitements anticoagulants oraux

Dans la suite de ce travail, nous allons en particulier développer les connaissances autour des traitements anticoagulants, molécules particulièrement répandues, dont le rapport efficacité – tolérance a été et reste l'objet de nombreux débats. Elles ont fait spécifiquement l'objet des travaux de recherche dans cette thèse d'Université.

Plusieurs molécules antiagrégantes ont été décrites au paragraphe supérieur. Celles-ci ont été étudiées dans de nombreuses indications thérapeutiques et rencontrent un intérêt certain dans le traitement des maladies athéromotiques. Elles ne rencontrent aucun avantage clinique dans la situation de la prévention ou du traitement de MTEV avec des recommandations fortes contre l'initiation du traitement (54,55). Leur intérêt a été bien étudié dans le cadre des cardiopathies emboligènes avec des résultats mitigés comme celui d'une faible efficacité sur la prévention des AVC dans le cadre d'une FANV (56,57).

Deux classes d'anticoagulants oraux existent actuellement : les anticoagulants oraux anti vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux d'action directe (AOD).

Deux classes d'AVK existent : les dérivés coumariniques, la warfarine et l'acénocoumarol, et les dérivés de l'indanédione, notamment la fluidione.

1.4.2.1 Études d'efficacité des AVK dans la prévention des AVC/ES dans la FANV et la TVP-EP

La fluindione a été la molécule la plus prescrite en France jusqu'à la fin des années 2010. Pourtant, elle ne dispose pas d'essai clinique comparatif contre traitement actif ou placebo dans l'indication de la FANV. Une seule étude a comparé la fluindione + placebo versus fluindione + aspirine en prévention des AVC dans le cas de patients à haut risque sans justification rigoureuse pour le choix de la fluindione (58). La commission de transparence d'évaluation des produits de santé a rappelé que son autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en 1971 s'est basée sur des études cliniques non comparatives, avis d'expert et études pharmacocinétiques (59). La fluindione ne dispose pas de preuve complémentaire dans le traitement de la TVP-EP et la prévention de ses récurrences.

La warfarine est la molécule internationalement la mieux évaluée et a été choisie comme traitement comparateur de référence dans les essais contrôlés randomisés de non infériorité ou de supériorité des AOD dans la FANV. Elle a montré son efficacité de la réduction des AVC de 64 % (IC95 = 49 – 74) contre placebo ou de 37 % (IC95 = 23 – 48) contre l'antiagrégant plaquettaire (57). Elle dispose d'essais comparatifs à la phase aiguë de la TVP en relais immédiat de l'héparine, d'essais comparatifs contre placebo ou héparine de bas poids moléculaire dans le traitement au long cours (60–64).

Dans la même dynamique, l'acénocoumarol a été testé dans plusieurs essais cliniques, en relais précoce de l'héparine en phase de TVP aiguë, ou au long cours mais avec des limitations méthodologiques par l'absence d'aveugle (65–68). Aucun essai clinique n'a cependant été retrouvé dans la littérature montrant son intérêt dans la prévention des embolies systémiques et des AVC dans la FANV. Le niveau de preuve reste faible, à partir d'études de cohorte, comparant l'acénocoumarol à la warfarine ou certains AOD dans la tolérance ou l'adhésion thérapeutique (69–71).

1.4.2.2 Études d'efficacité des AOD dans la prévention des AVC/ES dans la FANV

Dans le cadre de la FANV, l'efficacité clinique des anticoagulants oraux directs a été testée à la fin des années 2000, début 2010 à travers 4 essais contrôlés randomisés (ECR) multicentriques de grande envergure : les études RE-LY (Dabigatran), ROCKET-AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban) et ENGAGE-AF TIMI 48 (Edoxaban) (72–75). Puis 2 ECR uniquement pour le Rivaroxaban (76,77). Plusieurs études observationnelles ont été développées dans la suite. De ces données, quelques revues systématiques et méta-analyses ont permis de comparer les données originales de ces différentes études. L'une des particularités méthodologiques de ces essais cliniques a été de choisir de montrer initialement une non-infériorité des AOD au traitement de référence, pour le Dabigatran et le Rivaroxaban. Pour le Dabigatran, l'étude s'est déroulée en ouvert, fragilisant la robustesse de l'essai contrôlé. Pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, le double aveugle a été préféré. L'étude ARISTOTLE était

l'ECR le plus robuste avec un schéma d'étude en supériorité pour l'efficacité et la tolérance, double aveugle contre placebo.

| Molécule | Schéma d'étude | AVC/ES (HR ; IC95) | Hémorragie majeure (HR ; IC95) | Mortalité toute cause | Limites |
|----------------|----------------|---------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| Dabigatran 110 | Ouvert | Non-inferiorité 0,91 (0,74 – 1,11) | 0,8 (0,69 – 0,93) | 0,9 (0,8 – 1,03) | Analyse non hiérarchisée, pas de gestion de l'inflation du risque alpha |
| Dabigatran 150 | Ouvert | Supériorité 0,66 (0,53 – 0,82) | Non infériorité 0,93 (0,81 – 1,07) | 0,88 (0,77 – 1) | |
| Rivaroxaban | Double aveugle | Non infériorité 0,88 (0,75 – 1,03) | Pas de supériorité 1,04 (0,9 – 1,2) | 0,85 (0,7 – 1,02) | Population en intention de traiter |
| Apixaban | Double aveugle | Supériorité 0,79 (0,66 – 0,95) | Supériorité 0,69 (0,6 – 0,8) | Supériorité 0,89 (0,8 – 0,998) | |

Tableau 2 synthèse des essais princeps comparant les anticoagulants oraux directs à la warfarine Principales étiologies des embolies ischémiques

Les revues systématiques réalisées s'accordent à dire que dans le traitement de patients atteints par une FA, être traité par AOD à doses standards par rapport aux AVK apparaît être aussi efficace ou plus protecteur contre les AVC ischémiques ou embolie systémique, HR poolé : 0,92 (0,83 – 1,02) mais l'absence d'effet classe limite la portée des données poolées entre les 2 sous-classes d'AOD. Un effet protecteur est retrouvé dans les ECR pour l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, respectivement HR = 0,79 (0,66 - 0,95) ; HR = 0,80 (0,67 - 0,95) (per protocol) et 0,66 (0,53 - 0,82). L'efficacité est équivalente pour le dabigatran à dose réduite

(110 mg) dans les ECR. Les études observationnelles sont moins formelles avec pour bon nombres d'entre elles une efficacité identique (78–80). En France, des études complémentaires ont été réalisées à la demande de la commission de transparence de la HAS. Parmi elles, les études ENGEL-II, BROTHER et NAXOS financées par l'industrie par comparaison de cohortes historiques issues des bases de données du système nationale d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM), sans distinction sur le type d'AVK. L'étude ENGEL-II montrait une supériorité du Dabigatran sur le risque AVC/embolies systémiques (ES) : HRa = 0,75 (0,63 ; 0,88) mais équivalente avec le dosage standard HRa = 0,76 (0,56 ; 1,04) (81). L'étude BROTHER montrait une équivalence entre Rivaroxaban dose standard et AVK sur le risque AVC/ES : HRa = 0,99 (0,84 – 1,16) (82). L'étude NAXOS montrait un avantage à l'apixaban versus AVK avec une réduction du risque AVC/ES : HRa = 0,67 (0,62 – 0,72) (83). L'étude NACORA portée par l'Assurance Maladie et l'Agence nationale de Sécurité du Médicament a étudié, sur la base du chaînage SNIRAM – PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), les éléments de sécurité et d'efficacité des AOD versus AVK. Elle montre une équivalence pour le Dabigatran : HRa = 1,18 (0,78 - 1,78) et pour le Rivaroxaban = HRa : 0,87 (0,46 - 1,61) (84). Ces résultats sont également retrouvés dans notre étude de cohorte CACAO (85). Ces 3 études complémentaires en population française ont permis de comparer les AOD entre eux sur le même schéma d'étude, celui d'une comparaison de 2 cohortes appariées sur score de propension. Elles confirment le même degré d'efficacité entre les 3 molécules.

1.4.2.3 Études d'efficacité des AOD dans la TVP-EP

Dans le cadre de la TVP-EP, l'efficacité clinique des AOD a été testée au début des années 2010 à travers 8 études : AMPLIFY, AMPLIFY-EXT (Apixaban), EINSTEIN, EINSTEIN-PE (Rivaroxaban), HOKUSAI-VTE (Edoxaban), RE-COVER, RE-COVER II, et RE-MEDY (Dabigatran) (44,86–91). Comme dans la FA, la majorité des études princeps ont été menées dans une hypothèse de non-infériorité sauf pour EINSTEIN-PE. Plusieurs études observationnelles ont été développées dans la suite. De ces données ont été produites plusieurs revues systématiques et méta-analyses dont une synthèse a été réalisée ci-après.

Comparé à la warfarine, les AOD apparaissent au moins aussi efficaces ou plus efficace sur plusieurs critères de jugement : le traitement des TVP, les EP fatales et non-fatales, la prévention des récurrences de thromboembolie veineuse selon leur schéma standard d'utilisation et la mortalité toute cause.

- Sur le critère de survenue d'une EP fatale ou d'une récurrence d'une thromboembolie veineuse, les 4 molécules apparaissent au moins équivalentes dans les ECR : HR = 1,17 (0,86 – 1,61) pour le dabigatran, HR = 0,88 (0,54 – 1,43) pour le rivaroxaban, HR = 0,84 (0,60 – 1,18) pour l'apixaban et HR = 0,89 (0,7 – 1,13) pour l'edoxaban.

- Les données restent similaires concernant la survenue d'EP non fatales : HR = 1,23 (0,53 – 2,85) pour le dabigatran, HR = 1,13 (0,73 – 1,75) pour le rivaroxaban, HR = 1,18 (0,68 – 2,05) pour l'apixaban et HR = 0,91 (0,64 – 1,29) pour l'edoxaban.
- Pour la récurrence d'une TVP, les données restent superposables = HR : 1,2 (0,82 – 1,76) pour le dabigatran, HR = 0,72 (0,35 – 1,5) pour le rivaroxaban, HR = 0,61 (0,351 – 1,06) pour l'apixaban et HR = 0,36 (0,19 – 0,69) pour l'edoxaban.
- Sur le critère de la mortalité toutes causes dans les ECR : HR = 0,96 (0,68 – 1,35) pour le dabigatran, HR = 0,88 (0,53 – 1,56) pour le rivaroxaban, HR = 0,79 (0,53 – 1,18) pour l'apixaban et HR = 1,05 (0,82 – 1,33) pour l'edoxaban.

La récente méta-analyse de Wu et al. apporte un éclairage complémentaire à partir d'études observationnelles concernant le rivaroxaban et l'apixaban comparés aux autres anticoagulants, y compris l'héparine (92). La récurrence de TEV serait respectivement réduite en faveur du Rivaroxaban de 32%, HR = 0,68 (0,60 – 0,76) (21 études – 115 000 patients) et HR = 0,83 (0,73 – 0,93) (74 000 patients – 7 études) pour l'apixaban.

- La récurrence de l'EP apparait similaire pour le rivaroxaban avec un HR = 0,48 (0,32 – 1,03) (25 500 patients - 5 études) et réduite avec l'apixaban, HR = 0,54 (0,45 – 0,65) (37 000 patients – 1 étude).
- La récurrence de la TVP apparait elle aussi similaire pour le rivaroxaban par rapport aux autres anticoagulants HR = 0,6 (0,33 – 1,11) (25 600 – 6 études) et réduite pour l'apixaban HR = 0,79 (0,65 – 0,97).
- La mortalité toute cause rapportait un HR : 0,56 (0,39 – 0,8) pour le rivaroxaban (70000 patients – 11 études) et HR = 0,66 (0,3 – 1,47) pour l'apixaban (46000 patients – 3 études).

1.4.3 Tolérance des traitements anticoagulants oraux

Le profil de tolérance des AVK a été rarement voire non étudié dans les essais contrôlés randomisés dans la FANV. Plusieurs données issues de la pharmacovigilance et des études de surveillance observationnelles permettent d'éclaircir la situation du clinicien et d'informer le patient.

1.4.3.1 Hémorragies graves sous anticoagulants oraux

Le principal risque craint par les médecins est l'hémorragie grave et l'hémorragie non grave cliniquement pertinente. Quatre définitions actuelles coexistent : Celle de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) en 2005 et de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France en 2008 pour les hémorragies majeures. Le Blood Academic Research Consortium (BARC) propose une classification élargie en 2011 intégrant un degré de gravité entre les

différentes hémorragies. Enfin, un complément de définition consensuelle portant sur les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes proposée par l'ISTH en 2015 (93–96).

Selon la HAS, une hémorragie grave, ou potentiellement grave, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : Pression artérielle systolique (PAS) < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mm Hg, ou tout signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfuser des globules rouges
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intramédullaire, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémoto- et rétropéritone, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose, rupture d'anévrisme aortique, dissection aortique...

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave (95).

Selon l'ISTH, l'hémorragie majeure est définie selon les critères suivants :

- Hémorragie mortelle, et/ou
- Saignement symptomatique dans une zone ou un organe critique, tel que intracrânienne, intraspinal, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec syndrome des loges, et/ou
- Saignement entraînant une chute du taux d'hémoglobine de 20 g.L⁻¹ ou plus, ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges (93).

D'une manière plus générique, le BARC introduit une gradation dans la gravité des hémorragies : de la triviale à la mortelle. Selon le BARC, les hémorragies peuvent se classer en types 0 (pas de saignement), 1 (saignement ne donnant pas lieu à une action), 2 (saignement manifeste donnant lieu à une action et n'étant pas de type 3, 4 ou 5), 3a (saignement manifeste avec chute d'hémoglobine de 3 à ≤ 5 g.dL⁻¹), 3b (saignement manifeste avec chute d'hémoglobine ≥ 5 g.dL⁻¹), 3c (hémorragie intracrânienne), 4 (lié à un pontage aorto-coronarien), 5a (saignement fatal probable) et 5b (saignement fatal certain) (96).

Un intérêt particulier a été porté aux hémorragies non majeures cliniquement pertinentes, introduites par la Food and Drug Administration (FDA) en lien avec les essais cliniques portant sur les AOD. Un travail de consensus a été mené afin d'aboutir à une définition. L'hémorragie non-majeure cliniquement pertinente se définit selon les critères suivants, selon l'ISTH :

- Tout signe ou symptôme d'hémorragie (par exemple, un saignement plus important que ce à quoi on pourrait s'attendre dans une situation clinique, y compris un saignement détecté uniquement par imagerie) qui ne correspond pas aux critères de la définition de l'hémorragie majeure de l'ISTH, mais qui répond à au moins un des critères suivants (94) :
 - Nécessitant l'intervention d'un professionnel de la santé
 - Conduisant à une hospitalisation ou à une augmentation du niveau de soins
 - Nécessitant une évaluation en face à face (c'est-à-dire pas seulement par téléphone ou par communication électronique)

Parmi les autres éléments de tolérance ayant conduit en France à la demande de réduction de prescription de certaines molécules AVK par les autorités se trouvent la dégradation accélérée de la fonction rénale par rapport aux AOD et les réactions immuno-allergiques qui apparaîtraient rares mais sévères au cours du 1^{er} semestre (97).

1.4.3.2 AVK et hémorragies majeures

Le taux d'incidence des hémorragies majeures est variable en fonction des études observationnelles : de 2,1 % (étude BROTHER), 2,4 % (étude NACORA-SWITCH), 3,9% (étude NACORA), 5,18 % (étude NAXOS) en population « générale » française sans distinction pour la molécule d'AVK dans la fibrillation auriculaire (82–84). Des études épidémiologiques ont permis d'apporter des éléments complémentaires : Dans la FA, Pistors et al. apportait un taux d'incidence moyen de 1,5 %, 1,4% pour Fang et al., 2,84% pour Esteves-Pastor, 3,2% pour Roldan chez des patients suivis en cliniques des anticoagulants, 4% à partir d'un registre de FA aux USA (98–102).

Dans la TVP-EP : Nieto et al. retrouvait une prévalence de 2,24 % dans le registre RIETE, Kooiman et al. retrouvait un taux d'incidence à 5,2/100 PA (103,104).

Deux de nos études permettent d'apporter des éléments complémentaires : l'étude SCORE apportait un taux d'incidence de 2,86 pour 100 PA et l'étude CACAO apportait un taux d'incidence de 1,46 pour 100 PA dans le cadre d'une FA et de 3,05/100PA dans le cadre d'une TVP-EP (cf. infra) (105).

De rares essais cliniques permettent d'avoir quelques données sur les AVK sans précision sur la molécule utilisée. C'est le cas pour EINSTEIN-PE : 2,2 % d'hémorragies graves (87). D'autres études permettent d'avoir une évaluation du risque hémorragique par molécule. La warfarine dispose désormais de données issues des essais cliniques de comparaison avec les AOD. Le taux d'incidence des hémorragies majeures était de 3,37% dans RE-LY, 3,4% dans ROCKET-AF, 1,69% dans ARISTOTLE et 3,43% dans ENGAGE-TIMI AF 48 dans la FA (72–75). Dans le cadre de la TVP, le taux d'incidence des hémorragies graves sous AVK était de 8,1% dans EINSTEIN, 2,2% dans EINSTEIN-PE, 0,6% dans AMPLIFY, 1,4% dans HOKUSAI-VTE, 1,02% avec Klok et al. (2017) (44,86–88,106).

L'acénocoumarol a été rarement étudié selon cet objectif. Seules quelques données parcellaires existent : Le taux d'incidence d'hémorragies majeures a été mesuré dans plusieurs études espagnoles chez des patients traités pour une FA : 1,1% par Trullas-Villa et al., 4,6% sur base de données rétrospectives par Ramagopalan et al. (dont 3,2% gastro-intestinales), 1,4% d'hémorragies gastro-intestinales ou intra-cranienne (taux identiques) par Rodriguez-Bernal en 2020 sur base de données régionales rétrospective. Une étude médico-économique grecque notait 5,1% dont 1,7% d'hospitalisation (Kourlaba, 2021) (71,107–109). Aucune étude publiée n'a été retrouvée estimant le risque hémorragique chez les patients traités pour une TVP-EP.

Aucune étude publiée n'a été captée permettant d'estimer le risque hémorragique de la fluindione par rapport aux autres molécules. Seule l'étude NACORA a permis d'estimer un taux d'incidence à 4% (84).

1.4.3.3 AOD et hémorragies majeures

A. Dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

Dans cette indication thérapeutique, les AOD semblent avoir un meilleur profil de sécurité que les AVK avec une réduction de risque dans les études observationnelles (HR = 0,8 ; IC95 = 0,69 – 0,97) ou au cours de revues systématiques (80). Seuls l'apixaban et l'edoxaban ont montré une réduction du risque d'hémorragie majeure (HR = 0,69 ; IC95 = 0,6 – 0,8 et HR = 0,8 ; IC95 = 0,71 – 0,9) de manière consistante. Les 2 autres molécules apparaissent avoir une variation du taux d'incidence avec autant d'hémorragies majeures voire moins que la warfarine dans les essais cliniques comme dans les études observationnelles. Un sur-risque hémorragique pour le rivaroxaban est parfois constaté dans les études observationnelles (79,110,111). Les études de cohorte ENGEL-II, BROTHER et NAXOS montraient quant à elle, une réduction des hémorragies majeures pour le Dabigatran HRa = 0,58 (IC95 = 0,51 ; 0,66), le Rivaroxaban : HRa = 0,69 (IC95 = 0,59 – 0,81) et l'Apixaban : HRa = 0,49 (IC95 = 0,46 – 0,52) (81–83). L'étude NACORA ne confirme la réduction des hémorragies majeures à 3 mois que pour le Dabigatran chez le sujet jeune < 70 ans HRa = 0,45 (0,27 - 0,75) (84). Comparés entre eux, l'apixaban apparaît être le plus sûr comparé au dabigatran (HR = 0.80, IC95 = 0,68-0,95), le rivaroxaban le plus pourvoyeur d'hémorragies majeures (HRa = 1.71,

95% CI 1.51-1.94) (112). Les 2 études françaises NAXOS et BROTHER confirment ces informations avec une réduction des hémorragies majeures montrés en faveur de l'apixaban versus rivaroxaban ou dabigatran : HRa = 0,63 (IC95 = 0,58 – 0,67) et HRa = 0,85 (0,76 – 0,95) respectivement. Le Rivaroxaban apparait être plus pourvoyeur d'hémorragies majeures que le dabigatran (HRa = 2,13 (1,53 – 2,15). Enfin, l'étude française NACORA-Switch a permis de montrer l'absence de sur-risque hémorragique lors du passage d'un AVK vers un AOD à 10 mois de suivi (113).

Une réduction de la mortalité toutes causes est observée aussi bien dans les revue systématiques (HR poolé = 0,9 ; IC95 = 0,85 – 0,95) que les études observationnelles, en défaveur du rivaroxaban (HR = 0,85 ; IC95 = 0,7 – 1,03). En France, les études ENGEL-II BROTHER et NAXOS ont montré une réduction de la mortalité toutes causes versus AVK pour l'Apixaban HRa = 0,56 (IC95 = 0,54 – 0,58), pour le Rivaroxaban HRa = 0,67 (IC95 = 0,61 – 0,74), pour le Dabigatran HRa = 0,74 (IC95 = 0,67 ; 0,82). Comparés entre eux, l'Apixaban et le dabigatran apparaissent d'effet similaire HRa = 0,94 (IC95 = 0,87 – 1,01) mais le Rivaroxaban apparait associé à un sur-risque de mortalité toutes cause versus Apixaban : HRa : 1,12 (1,07 – 1,18) et HRa = 1,3 (1,08 – 1,57) versus dabigatran. Aucun effet sur le risque d'infarctus du myocarde n'a été constaté par rapport aux AVK (81–83).

Concernant les hémorragies gastro-intestinales, Les résultats basés sur les essais thérapeutiques originaux montrent un sur-risque global de la classe thérapeutique (HR = 1,25 ; IC95 = 1,01 – 1,9) (114). Le dabigatran (étude RE-LY) et de l'edoxaban (étude ENGAGE-AF TIMI 48) montraient un sur-risque, respectivement HR = 1,5 (IC95 = 1,19 – 1,89) et HR = 1,23 (IC95 = 1,02 – 1,5) (75,115). Les données observationnelles semblent moins catégoriques. Globalement, Durand et al. montrait un effet classe parfaitement identique (HR = 1 ; IC95 = 0,88 – 1,15) (80). L'analyse par molécule confirme cette notion avec une revue systématique des études observationnelles montrant le dabigatran avec un risque similaire (HR = 1,11 ; IC95 = 0,97 – 1,15). L'apixaban apparait être le moins pourvoyeur d'hémorragies gastro-intestinales alors que le rivaroxaban l'être le plus de manière significative (111,116).

Une réduction de hémorragies cérébrales de moitié est notée pour la classe des AOD de manière solide, aussi bien dans les ECR que dans les études observationnelles (HR poolé = 0,49 ; IC95 = 0,38 - 0,64) sauf pour le rivaroxaban. Pour ce dernier, même si son étude originale (ROCKET-AF) montrait une réduction du risque, les autres ECR ainsi que les études observationnelles n'ont pas confirmé cette réduction de risque (73,76,77,111,116).

B. Dans la thromboembolie veineuse

La classe des AOD apparait être moins pourvoyeuse d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine. Ce risque apparait là aussi dépendant de la molécule utilisée. Dans les ECR cités plus haut, les données sont rassurantes : HR = 0,31 (IC95 = 0,17 – 0,56) pour l'apixaban, HR = 0,68 (IC95 = 0,47 – 0,97) pour le dabigatran, HR = 0,54 (0,36 – 0,79) pour le rivaroxaban et

équivalent pour l'edoxaban, HR = 0,84 (IC95 = 0,59-1,20) (44,86–88,88,117). L'étude NACORA déterminait un risque hémorragique identique en population française avec un HRa = 0,80 (0,45 – 1,43) (84). Une récente méta-analyse de 2022 montrait que le risque d'hémorragies majeures était réduit avec le rivaroxaban pour les 19 études observationnelles retenues, HR = 0,73 (IC95 = 0,65 – 0,81) et avec l'apixaban, HR = 0,76 (IC95 = 0,68 – 0,85) (74000 patients, 6 études) (92).

Le risque d'hémorragies gastro-intestinales apparaît être supérieur avec le dabigatran, HR = 1,38 (IC95 = 1,32 – 1,87), inférieur pour l'apixaban, HR = 0,39 (IC95 = 0,16 – 0,94) dans les ECR. Aucun essai clinique n'a été retrouvé évaluant ces risques avec le rivaroxaban, seul EINSTEIN décrit 1 hémorragie gastro-intestinale. Concernant l'edoxaban, 0,7 % des patients a présenté l'évènement index contre 0,4% avec la warfarine sans étude du risque(118). Les données ne sont pas rapportées dans EISTEIN-PE (86,87). En étude observationnelle, le rivaroxaban apparaît être plus sûr que les AVK : HR = 0,14 (IC95 = 0,04 – 0,47). La méta-analyse de Wu et al. (6 études observationnelles – 76000 patients) pour le rivaroxaban montrait un HR = 0,67 (IC95 = 0,47 – 0,94), un HR = 0,83 (IC95 = 0,62 – 1,12) pour l'apixaban (2 études – 58000 patients) (92).

Le risque d'hémorragies intracrâniennes est similaire ou réduit pour l'ensemble de la classe des AOD dans les essais cliniques comme dans les études observationnelles. Dans les ECR, le dabigatran présente un HR = 0,35 (IC95 = 0,12 – 1,04), le rivaroxaban HR = 0,25 (IC95 = 0,07 – 0,89), l'apixaban HR = 0,5 (IC95 = 0,13 – 2,01), l'edoxaban HR = 0,28 (IC95 = 0,1 – 0,75). La méta-analyse de Wu apporte un HR à 0,61 (IC95 = 0,31 – 1,2) pour le rivaroxaban (78000 patients – 3 études) et HR = 0,76 (IC95 = 0,49 – 1,18) pour l'apixaban (58000 patients – 2 études) (92).

1.4.4 Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes sous anticoagulants oraux

Les données sont plus éparses concernant les hémorragies non-majeures cliniquement pertinentes (HNMCP). Trois définitions coexistent autour de l'HNMCP :

- L'hémorragie est qualifiée de non grave par la HAS si elle ne répond pas à un critère d'hémorragie majeure (95).
- Selon l'ISTH, l'HNMCP est définie selon les critères suivants :
 - Tout signe ou symptôme d'hémorragie (par exemple, un saignement plus important que ce à quoi on pourrait s'attendre dans une situation clinique, y compris un saignement détecté uniquement par imagerie) qui ne correspond pas aux critères de la définition de l'hémorragie majeure de l'ISTH, mais qui répond à au moins un des critères suivants (94) :

-
- Nécessitant l'intervention d'un professionnel de la santé
 - Conduisant à une hospitalisation ou à une augmentation du niveau de soins
 - Nécessitant une évaluation en face à face (c'est-à-dire pas seulement par téléphone ou par communication électronique)
- Selon le BARC, elle est classée comme saignement manifeste donnant lieu à une action et n'étant pas de type 3, 4 ou 5 - sévère (96).

Quelques récentes données autour de ce critère de sécurité existent dans des essais cliniques mais les données sont moins robustes. Par exemple, RE-LY n'a fait qu'une distinction hémorragie majeure /mineure selon l'ISTH sans description parmi les mineures.

Dans le cas de l'ensemble des AVK (warfarine ou acénocoumarol) : le taux d'incidence était de 9,8 % (EINSTEIN-PE), 7% (EINSTEIN) (86,87). Concernant la warfarine seule, ce taux était de 8,4 % à 8,9 % dans la TVP (RE-SONATE AMPLIFY et HOKUSAI-VTE), de 10,1 % à 16,2 % dans à FANV (ENGAGE-AF TIMI-48 et ROCKET-AF) (73,75,88,90).

Dans le cadre d'une population traitée par AOD pour une FANV, les taux d'incidence des HNMCP ont été de 16,5 % pour l'Apixaban (ARISTOTLE), 16,7 % pour le Rivaroxaban dans la FA (ROCKET-AF), 8,7 % pour l'edoxaban (ENGAGE-AF TIMI-48). Les données n'étaient pas disponibles concernant le Dabigatran (73–75).

Concernant une population traitée par AOD pour une TVP-EP, les taux d'incidence étaient de 4,7 % pour le Dabigatran (RE-MEDY), 7,3 % et 9,5 % dans la TVP (EINSTEIN et EINSTEIN-PE respectivement), 7,2 % pour l'edoxaban (HOKUSAI-VTE). Les données n'étaient pas disponibles pour l'Apixaban (86–89).

Parfois, certains essais cliniques ont communiqué autour des hémorragies toutes causes. Celles-ci ont été calculées pour la warfarine 16,4 à 25,8 % dans la FANV (ENGAGE-AF TIMI-48 et ARISTOTLE), 26,2 % pour le Dabigatran (RE-MEDY) de 18,1 % pour l'Apixaban (ARISTOTLE), 14,15 % pour l'edoxaban (ENGAGE-AF TIMI-48) (74,75,90).

Concernant les études de cohorte, nos 2 études (cf étude SCORE en infra) apportent des éléments complémentaires : le taux d'HNMCP était de 12 (+/- 2,25) pour 100 PA et de 2,5 pour 100 PA (85).

1.4.5 Conséquences des effets secondaires des anticoagulants oraux sur le système de soins

Les effets secondaires des anticoagulants oraux ont des conséquences à titre individuel, mais aussi collectif pour le système de soins : cette seule classe thérapeutique était responsable de

11 % des motifs de recours aux soins en France pour évènements indésirables associés aux soins, toutes causes confondues (119). De par leur utilisation majoritaire, Les AVK sont associés à une fréquence d'évènements indésirables graves (EIG) significative (37 % en 2004, 31 % en 2009 des EIG rapportés liés au médicament) (120). Treize à 17 % en 2000 et 2007 des hospitalisations pour iatrogénie leur étaient imputés (121,122). Face à cette situation identifiée, une dynamique de repérage des patients à risque a été développée. Rapidement sont apparus les facteurs liés à la molécule et ceux liés au patient. Landefeld et Beyt dans leur revue de littérature de 1993 synthétisait les essais cliniques montrant un risque hémorragique d'autant plus augmenté que l'anticoagulant testé (héparine ou warfarine) était administré à doses élevées sans norme de mesure du pouvoir anticoagulant fiable (123). Cette notion de norme de mesure s'est retrouvée alors dans les premiers scores d'évaluation du risque hémorragique pour les patients hospitalisés ou ceux sortis d'hospitalisation avec la mesure du temps de prothrombine (Landefeld 1989 et 1990) (124,125). Puis l'étude ISCOAT a été l'une des premières à déterminer le rôle du déséquilibre thérapeutique par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) dans la survenue des hémorragies majeures : dans cette étude de cohorte, un sur-risque hémorragique a été mesuré pour des INR > 4,5 (RR = 5,96 ; IC95 (3,68 – 9,67) (126). Enfin d'autres études ont pu confirmer la notion d'un risque hémorragique d'autant plus élevé que l'INR est haut (127,128). Plusieurs équipes de recherche se sont depuis intéressés à l'évaluation du risque hémorragique.

Les premiers travaux dataient de la fin des années 1990 comme le mOBRI (129), puis se sont développés jusqu'à nos jours.

Parmi les autres éléments de tolérance, les premières descriptions de réactions immuno-allergiques a été décrite en 2003 par Thurot et al., en 2006 par Belmouaz et al. puis en 2009 par Reynaud et al. (130–132). Par la suite les centres de pharmacovigilance ont répertorié les déclarations concernant cet effet secondaire rare. Cette situation a conduit l'ANSM à suspendre les initiations de traitement anticoagulant par fluindione en France à compter du 1/12/2018 (59).

1.4.6 Consommation des anticoagulants oraux

La warfarine a été et reste l'AVK le plus prescrit dans le monde et le plus étudié. L'acénocoumarol semble particulièrement utilisée en Espagne comme en témoigne le nombre de publications venant de ce pays. Commercialisée uniquement en France et au Luxembourg, la prescription de fluindione a été très majoritaire ces trois dernières décennies dans notre pays. Les autorisations françaises de mise sur le marché se sont déroulées de 1988 à 1993 pour les AVK, entre 2008 et 2020 pour les AOD. En 2013, 1,5 millions de patients (2,2 % de la population générale) étaient traités par un anticoagulant oral dont $\frac{3}{4}$ sous AVK, la fluindione en représentant 80% des ventes (133). Dès l'introduction des AOD sur le marché français, leurs ventes ont explosé, représentant 27% des doses définies journalières 4 ans après. En 2018, Gabet et al. notait que l'initiation aux anticoagulants en France était réalisée pour 87 % par un AOD, l'apixaban emportant la moitié de l'ensemble des prescriptions anticoagulantes. La

fluidione et la warfarine étaient à un niveau équivalent, respectivement 6,9 % et 5,5 % (36). La prescription de fluidione reste encore d'actualité puisque 72 % des médecins généralistes l'utilisaient dans l'étude CACAO en 2015, 52 % des médecins normands poursuivaient son utilisation en 2018 (85,134).

1.4.7 La gestion des anticoagulants par le clinicien

1.4.7.1 Évaluation du risque thrombo-embolique

Après avoir montré l'efficacité des traitements anticoagulants oraux dans la prévention des complications thromboemboliques dans la FANV et la MTEV. L'une des difficultés pour le clinicien est de proposer une balance bénéfico-risque favorable au traitement anticoagulant à son patient. Dès le diagnostic de TVP-EP, le bénéfice clinique est net, l'indication d'une initiation thérapeutique en l'absence de contre-indication est posée. Dans la FANV, le bénéfice clinique d'initiation thérapeutique est moins tranché. Pour cela, des scores de risque de complication thromboembolique sont apparus : Parmi les plus étudiés, le CHADS₂ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA*) indiqué chez les patients atteints de FA non valvulaire (135). Il estimait un risque de complications de 1,9 % en l'absence de facteur de risque à 18,2 % à 1 an. Le CHA₂DS₂-VASc (*Congestive heart failure - Hypertension - Age ≥75 years - Diabetes Mellitus - Prior Stroke or TIA or thromboembolism - Vascular disease - Age 65–74 year - Sex category*) reprend le CHADS₂ et améliore légèrement ses performances prédictives (136). Plus récemment, un débat s'est ouvert sur le rôle du sexe comme modificateur de risque et non comme facteur de risque. Cette nuance invite à séparer les évaluations de risque selon le sexe du patient. Les taux d'incidence d'AVC ischémique sont alors estimés à 0,65 % chez les femmes, 0,73 % chez les hommes en l'absence de facteurs de risque jusqu'à 21,8 % et 18,46 % à 1 an (137).

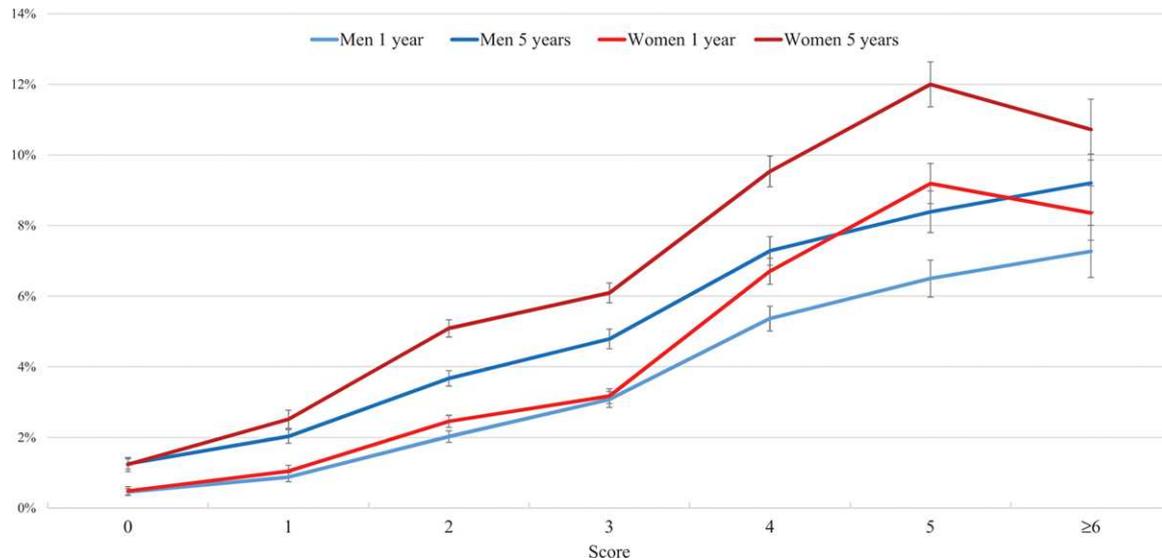


Figure 5 : Taux d'incidence des AVC ischémiques à 1 an et 5 ans en fonction du sexe et du score CHA₂DS₂-VASc (tiré de Nielsen et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA₂DS₂-VA Score rather than CHA₂DS₂-VASc? *Circulation* 2018;137(8):832-840).

Un nouveau score *ABC-Stroke score* (age, biomarqueurs [Fragment N-terminal du peptide natriurétique type B et troponine haute sensibilité], et histoire clinique [antécédent d'AVC ischémique/ AIT]) (138). Les performances de ces scores restent peu convaincantes (C-statistics compris entre 0,6 et 0,66) (139). Néanmoins, en l'absence d'équivalence et devant le besoin exprimé des cliniciens, l'utilisation de ces scores de risque sont actuellement recommandés (140).

Évaluation du risque hémorragique des patients sous anticoagulants oraux dans les études cliniques

2. L'étude SCORE

Ce chapitre à fait l'objet de 2 publications (Annexes 2 et 3)

La tolérance est dominée par la question de l'hémorragie majeure. Plusieurs équipes de recherches ont souhaités mieux approcher l'évaluation de ce risque afin d'accompagner le clinicien dans une évaluation du rapport bénéfice-risque et d'une décision partagée avec le patient porteur d'une FANV ou d'une TVP-EP. Les données disponibles s'intéressaient alors essentiellement à la warfarine dans un contexte de patients hospitalisés dans les années 2000. C'est pourquoi, notre équipe de recherche a tout d'abord voulu comparer les résultats des performances des scores de risque hémorragique dans le contexte de soins français : L'étude SCORE a été financée par la direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Grenoble. Elle a débuté en 2009 et s'est achevée en décembre 2011. Le recrutement des patients sous AVK se faisait à partir d'un réseau d'éducation thérapeutique et de suivi. La base de données a donné lieu à plusieurs travaux dont celui sur la validation des scores de risques hémorragiques dans le contexte français. Ses résultats ont montré sur les 962 patients inclus consécutivement, le taux d'incidence d'un événement hémorragique majeur était de 2,86 (IC95 = 1,95 - 4,2) événements pour 100 pa à 1 an. Pour tous les AVK et toutes les indications thérapeutiques, le c-statistic des 8 scores testés (mOBRI, Shireman, Kuijer, Kearon, HEMORR2HAGES, ATRIA, HAS-BLED, et ORBIT) était compris entre 0,615 et 0,696, la borne IC 95 % approchant 0,5. Aucun des huit scores testés n'ont permis de prédire 15 des 26 saignements majeurs. Cinquante-sept patients ont été identifiés comme étant à haut risque de saignement par cinq des huit scores, alors que seuls six saignements majeurs se sont effectivement produits. Parmi les points remarquables de cette étude, les patients étaient inclus à 98% au décours d'une hospitalisation et dans 49% des cas pour une TVP-EP.

Un deuxième résultat publié dans un autre article (Zenati et al. 2017) a montré que l'anémie sévère à l'inclusion était l'unique facteur de risque hémorragique retrouvé (HR = 6,1, IC95 = 2,7 - 13,8) (105). Grâce à une analyse par arbre inductif réalisée pour identifier une méta-règle commune à la majorité des scores, l'anémie était le principal facteur prédictif d'une classification correcte à haut risque par au moins 4 scores (55 % des patients classés à haut risque par 4 scores contre seulement 3,3 % en l'absence d'anémie).

Mon rôle dans l'étude SCORE a été :

- De participer au recueil de données des évènements indésirables lors du suivi des patients à 1 an auprès des médecins traitants, des patients et de leur famille,
- De produire des données statistiques autour des facteurs de risque hémorragiques et des scores prédictifs,
- De valoriser les travaux en congrès et sous forme de publication.

2.1.1 Manuscrit de l'Étude SCORE

Predictive value of scores for bleeding risk of long-term vitamin K agonist treatment: the SCORE study

Abstract

Background: Oral anticoagulation treatments for the prevention of thromboembolic diseases (stroke, pulmonary embolism, deep vein thrombosis) have proven to have a net clinical benefit, but their use can be associated with major bleeding events. To assess bleeding risk, several scores have been constructed to assist physicians in the benefit-risk evaluation. Most of these scores have been validated for inpatients, not for outpatients, and the majority of patients prescribed anticoagulants are seen in ambulatory care. The aim of this study was to evaluate the performance of eight scores designed to predict major bleeding events in a French ambulatory cohort receiving vitamin K antagonists (VKA) for any therapeutic indication.

Patients and Methods: We conducted a prospective, multi-centre cohort study of 962 consecutive patients treated in private vascular practitioners, clinics and hospitals participating in the Grenoble network (France) between May 2009 and December 2010, and followed up over 1 year by their attending physician. The following scores were calculated: mOBRI, Shireman, Kuijer, Kearon, HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED, and ORBIT. The main outcome was the occurrence of major bleeding.

Results: The incidence of a major bleeding event was 2.86 (95% CI 1.95 - 4.2) events per 100 patient-years. For all VKA and therapeutic indications, the c-statistic ranged from 0.615 to 0.696, with the lower 95% CI approaching 0.5. All eight scores failed to predict 15 of 26 major bleeds. Fifty-seven patients were identified as being at high risk for bleeding by five out of eight scores, while only six major bleedings events actually occurred.

Conclusions: These results demonstrate that future research is needed to better assess bleeding risk in VKA treated patients.

Keywords: Bleeding score; Prognosis; Risk assessment; Vitamin K antagonist; major bleeding

Introduction

Oral anticoagulant (OA) treatment has been a major breakthrough for the primary and secondary prevention of thromboembolic diseases. Their commonly use in patients with atrial fibrillation (AF), valvular heart disease or deep venous thrombosis – pulmonary embolism (DVT-PE). OA significantly reduce the relative risk of ischemic stroke in high-risk AF-patients, recurrent DVT-PE in venous thromboembolism (VTE)-patients and death in both (1,2). However, the use of OAs is associated with an increased incidence of major haemorrhage ranging between approximately 1% per year and 7% in post-AF patients (3,4). Hemorrhagic

risk assessment is generally necessary to assist medical decision-making, particularly for patients classified in high-risk categories for bleeding.

Several predictive scores have been proposed to evaluate the bleeding risk in patients treated with a vitamin K antagonist (VKA), classifying them into low, moderate or high bleeding risk groups (5–11). The ATRIA (Anticoagulation and risk factor in atrial fibrillation), Shireman and HEMORR₂HAGES (hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older [age >75 years], reduced platelet count or function, rebleeding risk [history of past bleeding], hypertension [uncontrolled], anemia, genetic factors, excessive fall risk, and stroke) scores have been validated for use in patients with AF, while the Kuijer, Kearon scores have been validated for venous thromboembolic disease. The mOBRI (modified Outpatient Bleeding Risk Index) and HAS-BLED (hypertension [systolic blood pressure >160 mm Hg], abnormal renal or liver function, stroke [caused by bleeding], bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly [age >65 years], drugs [acetylsalicylic acid or nonsteroidal anti-inflammatory drugs] or alcohol [≥ 14 drinks per week]) score has been validated regardless of the indication. Some of these scores have been prospectively validated, such as ATRIA, HAS-BLED, HEMORR₂HAGES or ORBIT (Outcome registry for better inform treatment). But some validation studies for extended use have shown low to moderate predictive abilities among different populations, indications or study sites (12–16). Although HAS-BLED was the recommended score by ESC guidelines or ORBIT by the NICE, all of these previous reasons may explain a slightly use of bleeding-risk scores by GPs (17–19). Evidence-based information for the validation of these scores is not robust enough. The context of validation studies (healthcare plans, data extracted from registry or trials) did not correspond to current practice and how physicians can use them in the real-life. Furthermore, anticoagulation clinics and hospital units do not reflect the ambulatory care and follow-up of anticoagulated patients, which are mainly performed by GPs.

Our SCORE study would like to be able to demonstrate which bleeding risk score has the highest discriminative performance under current practice conditions in their specific use. Due to potential similar factors in the thromboembolic origins VTE and AF, we assumed that we could attempt to validate different scores in their specific indications for use (AF or TVE) and in derived indications (20–22).

Materials and methods

Patients and methods

The SCORE study was a prospective multi-centre cohort study conducted from May 2009 to December 2010 in the Isère county SE France). All new patients referred to the Grenoble network (Grenoble Angiology Network for Thromboembolic Diseases) for VKA therapeutic education were included, regardless of the molecule prescribed or the therapeutic indication. Participating centres included private angiology practices, clinics, and hospitals, including

Grenoble-Alps University Hospital. Patient inclusion criteria were the prescription of VKA treatment for at least 3 months, participation in a therapeutic education program run by the Grenoble network, and follow-up for 1 year in ambulatory care. Exclusion criteria were: age under 18 years, inability to attend a VKA educational program, absence of written informed consent, refusal to participate in the study, or already included in a research protocol studying direct oral anticoagulants. The study protocol was registered and protected according to French law.

Measurements

A standardised questionnaire was completed by the patient during the inclusion visit and a care report form was completed. The variables of interest included the baseline patient characteristics, the therapeutic indication for VKA, any co-morbidities, the number of associated treatments, potential risk factors for bleeding and any other clinical parameters required to calculate the bleeding risk scores. GPs received a different standardised questionnaire by mail at 3 and 12 months after this visit. If no reply was received within one month, they were phoned by a clinical research assistant to remind them. In the case of persisting lack of response, a direct phone call to the GP was made by the investigator. Reports of all major events were extracted from hospital, clinic and emergency department databases. If any data was missing, the patient (or their family in case of death) or their GP were contacted to retrieve the missing information.

Quality control of the data was performed by a telephone contact procedure or by mailing the patient within 1 year of their inclusion visit through the network. Major events (severe bleeding and death) were validated by an independent committee based on supporting documents. YG was the only co-author to have had access to information that could identify a few 6individual participants during data collection.

Outcomes

The primary outcome was the occurrence of a major bleeding event while on VKA treatment within 1-year. Major haemorrhage was defined according to the criteria of the International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (23) as: (i) fatal bleeding; and/or (ii) symptomatic bleeding in a critical area or organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome); and/or (iii) bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g.L⁻¹ (1.24 mmol.L⁻¹) or more, or requiring the transfusion of two or more units of whole blood. The criteria were supplemented by those issued by the French National Health Authority (24), defined as: an external haemorrhage not controllable by the usual means; hemodynamic instability (systolic blood pressure [SBP] <90 mmHg, a decrease in mean blood pressure of 40 mmHg or to below 65 mmHg, or any sign of shock); bleeding requiring urgent haemostatic action (surgery, interventional radiology or endoscopy). Clinically relevant non-major (CRNM) haemorrhagic events were collected but not analysed by the validation committee. These were defined as a

non-severe haemorrhage according to the criteria defined above that required care (medical consultation or hospitalisation).

The information collected at the time of patient inclusion was used to calculate the following bleeding risk scores: Shireman (5), Kearon (6), mOBRI (7), Kuijer (8), HEMMORR₂HAGES (9), HAS-BLED (10), ATRIA (11), and ORBIT (25). Each score was calculated at inclusion according to the methods described in their respective creation and validation studies, except for the HAS-BLED and HEMORR₂HAGES scores. These two scores, require INR lability and genetic variability of cytochrome P450 2C9, but these variables were not collected. Chronic kidney disease was defined as a creatinine clearance of $<30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ by Cockcroft_Gault, and liver disease (cirrhosis) as an AST/ALT ratio of >3 upper limit of normal. Alcoholism was defined as ≥ 14 drinks a week. Hypertension was defined by the diagnostic values of SBP of $\geq 140 \text{ mmHg}$ and/or diastolic blood pressure (DBP) of $\geq 90 \text{ mmHg}$, treated or untreated. The risk of falling was assessed by the Timed Up and Go test (26).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as the median and interquartile range (25th and 75th percentiles), and qualitative variables as numbers and percentages.

The three most commonly used bleeding risk levels were reduced to two groups, with the “low” and “intermediate” bleeding risk categories combined into one group, while the “high” bleeding risk category was retained as was. Score performance was determined by calculating the area under the ROC curve with its 95% confidence interval (CI), then by the metrological parameters (sensitivity, specificity, positive predictive value [PPV] and negative predictive value [NPV], positive likelihood ratio [LR+] and negative likelihood ratio [LR-]). The discriminatory ability of a score in the low and high bleeding risk groups was evaluated by the c-statistic. A principal component analysis of the data was performed to explore the multidimensional approach of these eight scores. The area under the curve (AUC) for each of the scores were compared using the method described by DeLong et al. (27). A survival analysis based on the time of the first major haemorrhagic event was performed using the Kaplan-Meier method.

The sample size was calculated to detect a 5% difference between the AUCs of two scores as an absolute value, with the assumption of an average AUC estimated at 0.75 for an α risk of 5% and power $(1 - \beta)$ of 80%. A total of 20% of missing data were expected. Thus, at least 900 patients were included in the study. For all analyses, a p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using Stata 14 software (StataCorp, College Station, Texas), performed at the clinical research centre of Grenoble.

Results

From the 968 patients screened for inclusion 967 were included in the cohort and 962 (99.3%) were followed for 1 year. One patient refused to participate in the study; five were lost to follow-up. Among the 962 included patients, 98.3% were hospitalised at inclusion. The total duration of observation was 908 person-years (py). The characteristics of patients at inclusion are summarised in Table 1. The patients were overwhelmingly aged, and 84.9% were VKA-naïve at inclusion. A total of 26 severe haemorrhages were detected and validated at the 1-year follow-up, with a similar occurrence between patients who had or had not previously been treated with VKA ($p = 0.98$). In addition, 109 CRNM haemorrhages were identified. The survival analysis showed an incidence rate of 2.86 (± 1.13) per 100 py for the major haemorrhage and 12 (± 2.25) per 100 py for CRNM. The occurrence of a major haemorrhage event was independent of the duration of VKA exposure. Indeed, the ratio of the incidence rate between the 1st quarter (4.22) and the rate for the rest of the year (2.38) was 1.77 (± 1.72 ; $p = 0.083$). When only the VKA-induced population at inclusion were considered, the ratio was 1.8 (± 2.27 ; $p = 0.1$).

Table I. Baseline patient characteristics.

| Characteristic | Number (%) | |
|---|------------|---------|
| | n = 962 | |
| Demographics | | |
| Age (years) (median, IQR) | 70 | (54–81) |
| Age >65 years | 567 | (59.3) |
| Women | 464 | (48.2) |
| Initiated VKA | 807 | (83.4) |
| Indication for anticoagulation treatment | | |
| Cardiac* | 492 | (51.1) |
| Venous thromboembolism | 470 | (48.9) |
| Other medical conditions | | |
| Treated hypertension | 416 | (43.2) |
| Diabetes | 130 | (13.5) |
| Recent fall | 143 | (14.9) |
| Risk of fall (<i>Timed Up and Go test</i>) | 134 | (13.9) |
| Neuropsychiatric disease | 33 | (3.4) |
| Active cancer | 44 | (4.6) |
| Alcohol abuse | 45 | (4.7) |
| Antiplatelet | 211 | (21.9) |
| Anaemia | 101 | (10.5) |
| Thrombocytopenia | 23 | (2.4) |
| Liver disease | 26 | (2.7) |
| Chronic renal failure | 52 | (5.4) |
| History of major bleed (gastrointestinal and brain) | 55 | (5.7) |

The performance of the predictive scores for major bleeding at 3 months and 1 year are summarised in Table 2. Regardless of the therapeutic indication or molecule used, all scores were statistically similar. The ATRIA score showed the best ability to detect high-risk patients (PPV = 3.4) (Table 3). The ATRIA and mOBRI scores were the best predictors of major haemorrhage in high-risk patients, with one event for 11.5 identified patients and one event for 10 patients, respectively. Shireman's score was too selective, classifying only 1.3% of patients as being at high risk for bleeding.

Table II. Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores at 3 months and 1 year, including all indications and vitamin K antagonists (VKA) used.

| Bleeding risk score | Bleeding risk categories (n = 962) | | |
|------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------|
| | Low n (%) | High n (%) | C-statistic (±2SD) |
| Schireman | | | |
| Individuals in risk category | 949 (98.6) | 13 (1.3) | |
| Major bleeding at 3 months | 9 (0.9) | 1 (7.7) | 0.612 (±0.232) |
| Major bleeding at 1 year | 24 (2.5) | 2 (15.4) | 0.696 (±0.108) |
| Kearon | | | |
| Individuals in risk category | 807 (83.9) | 155 (16.1) | |
| Major bleeding at 3 months | 6 (0.7) | 4 (2.6) | 0.674 (±0.175) |
| Major bleeding at 1 year | 18 (2.2) | 8 (5.2) | 0.682 (±0.096) |
| mOBRI | | | |
| Individuals in risk category | 922 (95.8) | 40 (4.2) | |
| Major bleeding at 3 months | 9 (1) | 1 (2.5) | 0.657 (±0.187) |
| Major bleeding at 1 year | 22 (2.4) | 4 (10) | 0.680 (±0.1) |

ATRIA

| | | | |
|------------------------------|------------|------------|-----------------------|
| Individuals in risk category | 859 (89.3) | 103 (10.7) | |
| Major bleeding at 3 months | 6 (0.7) | 4 (3.9) | 0.616 (± 0.23) |
| Major bleeding at 1 year | 17 (2) | 9 (8.7) | 0.650 (± 0.121) |

HEMORR₂HAGES

| | | | |
|------------------------------|------------|------------|-----------------------|
| Individuals in risk category | 809 (84.1) | 153 (15.9) | |
| Major bleeding at 3 months | 7 (0.9) | 3 (2) | 0.651 (± 0.17) |
| Major bleeding at 1 year | 18 (2.2) | 8 (5.2) | 0.629 (± 0.105) |

Kuïjer

| | | | |
|------------------------------|------------|----------|-----------------------|
| Individuals in risk category | 920 (95.6) | 42 (4.4) | |
| Major bleeding at 3 months | 9 (1) | 1 (2.4) | 0.469 (± 0.161) |
| Major bleeding at 1 year | 24 (2.6) | 2 (4.8) | 0.628 (± 0.091) |

HAS-BLED

| | | | |
|------------------------------|------------|------------|-----------------------|
| Individuals in risk category | 723 (75.2) | 239 (24.8) | |
| Major bleeding at 3 months | 6 (0.8) | 4 (1.7) | 0.566 (± 0.174) |
| Major bleeding at 1 year | 17 (2.4) | 9 (3.8) | 0.615 (± 0.095) |

ORBIT

| | | | |
|------------------------------|------------|----------|-----------------------|
| Individuals in risk category | 905 (94.1) | 57 (5.9) | |
| Major bleeding at 3 months | 6 (0.7) | 4 (7.1) | 0.668 (± 0.21) |
| Major bleeding at 1 year | 19 (2.1) | 7 (12.3) | 0.688 (± 0.114) |

SD, standard deviation.

Table III. Characteristics of bleeding risk scores for major bleeding at 3 months and 1 year, including all indications and vitamin K antagonists (VKA) used.

| Score | Major bleeding | Se (%) | Sp (%) | PPV (%) | NPV (%) | LR+ | LR- |
|-----------|----------------|--------|--------|---------|---------|------|-----|
| Schireman | 3 months | 10.0 | 98.7 | 7.7 | 99.1 | 7.9 | 0.9 |
| | 1 year | 7.7 | 98.8 | 15.4 | 97.5 | 6.5 | 0.9 |
| Kearon | 3 months | 40 | 84.1 | 2.6 | 99.3 | 2.5 | 0.7 |
| | 1 year | 30.8 | 84.3 | 5.2 | 97.8 | 2.0 | 0.8 |
| mOBRI | 3 months | 10 | 95.9 | 2.5 | 99 | 2.4 | 0.9 |
| | 1 year | 15.4 | 96.2 | 10.0 | 97.6 | 4.0 | 0.9 |
| ATRIA | 3 months | 40 | 89.6 | 3.9 | 99.3 | 3.8 | 0.7 |
| | 1 year | 34.6 | 90.0 | 8.7 | 98.0 | 3.4 | 0.7 |
| Gage | 3 months | 30 | 84.2 | 2 | 99.1 | 1.9 | 0.8 |
| | 1 year | 30.8 | 84.5 | 5.2 | 97.8 | 2.0 | 0.8 |
| Kuijjer | 3 months | 10 | 95.7 | 2.4 | 99 | 2.3 | 0.9 |
| | 1 year | 7.7 | 95.7 | 4.8 | 97.4 | 1.8 | 1.0 |
| HAS-BLED | 3 months | 40 | 75.3 | 1.7 | 99.2 | 1.6 | 0.8 |
| | 1 year | 34.6 | 75.4 | 3.8 | 97.6 | 1.4 | 0.9 |
| ORBIT | 3 months | 40 | 94.4 | 7 | 99.4 | 7.2 | 0.6 |
| | 1 year | 26.9 | 94.7 | 12.3 | 97.9 | 5.04 | 0.8 |

Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

Table IV. Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores for major bleeding at 1 year according to their recommended indications.

| Bleeding risk scores | Bleeding risk categories (n = 962) | | |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| | Low risk n (%) | High risk n (%) | C-statistic (±2SD) |
| Schireman* | | | |
| Individuals in risk category | 359 (98.4) | 6 (1.6) | |
| Major bleeding at 1 year | 10 (2.8) | 1 (16.7) | 0.682 (±0.17) |
| Kearon† | | | |
| Individuals in risk category | 415 (88.3) | 55 (11.7) | |
| Major bleeding at 1 year | 8 (1.9) | 4 (7.3) | 0.764 (±0.134) |
| mOBRI*† | | | |
| Individuals in risk category | 798 (95.8) | 35 (4.2) | |
| Major bleeding at 1 year | 19 (2.4) | 4 (11.4) | 0.706 (±0.095) |
| ATRIA* | | | |
| Individuals in risk category | 314 (86) | 51 (14) | |
| Major bleeding at 1 year | 7 (2.2) | 4 (7.8) | 0.658 (±0.188) |
| HEMORR₂HAGES* | | | |
| | 281 (77) | 84 (23) | |

| | | | |
|--------------------------------|------------|------------|----------------|
| Individuals in risk category | 7 (2.5) | 4 (4.8) | |
| Major bleeding at 1 year | | | 0.583 (±0.186) |
| Kuijjer [†] | | | |
| Individuals in risk category | 445 (94.7) | 25 (5.3) | |
| Major bleeding at 1 year | 10 (2.3) | 2 (8) | 0.67 (±0.133) |
| HAS-BLED | | | |
| Individuals in risk category * | 234 (64.1) | 131 (35.9) | |
| Major bleeding at 1 year * | 6 (2.6) | 5 (3.8) | 0.583 (±0.16) |
| Individuals in risk category † | 489 (81.9) | 108 (18.9) | |
| Major bleeding at 1 year † | 11 (2.3) | 4 (3.7) | 0.636 (±0.13) |
| ORBIT* | | | |
| Individuals in risk category | 336 (92.1) | 29 (7.9) | |
| Major bleeding at 1 year | 8 (2.4) | 3 (10.3) | 0.642 (±0.19) |

* Atrial fibrillation or heart valve replacement (n = 363); † venous thromboembolism (n = 470). SD, standard deviation.

All of the scores showed a low discrimination for predicting haemorrhagic risk (c-statistic < 0.7) in the entire cohort. When considered in the context of the indication for which they have been validated (Table 4), their discriminative abilities remained moderate (c-statistics < 0.8). Furthermore, tested in their specific population, the scores developed for VTE patients performed better than those with a cardiac indication. The principal component analysis showed that seven out of the eight scores explored a common one-way dimension. Only the Kuijjer[†] score probed another dimension, that of active cancer.

The inter-score match showed that none of the 8 eight scores had predicted 15 of the 26 major haemorrhages; 2.22% of patients classified as being at low risk. One out of two major haemorrhages were predicted by between one and four different scores (1.15% to 3.77% of

patients classified as high risk). Only 2.2% of high-risk patients experienced major bleeding after having been classified as being at high risk by fewer than 5 five scores compared to 10.5% of patients experienced major bleeding when classified as high risk by at least 5 five of the eight scores. The difference in the area under the ROC curve between ORBIT and HAS-BLED did not differ significantly (0.05 ± 0.01 ; z score = 2.71; p-value = 0.1).

Discussion

The SCORE study estimated the incidence rate of severe haemorrhage in patients on VKA as 2.86/100 py (± 1.13) and 12/100 py (± 2.25) at 1 year for major and CRNM haemorrhages, respectively. The estimate appears robust as it is consistent with literature. Three meta-analyses showed an average incidence rate of 2.51–2.8 per 100 py following non valvular atrial fibrillation (28,29) and 2.1 (± 0.5) per 100 py in patients on VKA for the prevention of secondary thromboembolic disease (30). Furthermore, the increase in haemorrhagic risk during the first 90 days after initiation of the anticoagulant (RR = 1.77 (± 1.72); p = 0.083) was comparable to the literature (RR = 1.75 (± 0.59); p = 0.001) (31).

All the scores showed low discrimination with a c-statistic of < 0.70 and lower CI only slightly above 0.5. Based on their recommended uses (cardiac, VTE or both), only the Kearon and mOBRI scores showed a slight improvement in discrimination when used in the context of patients presenting with VTE (0.764 and 0.706, respectively). However, these results should be interpreted with caution. The mOBRI score was designed and validated under conditions similar to the SCORE study, but its LR+ of < 5 makes it insufficient for use in everyday practice. Despite having a PPV of 16.7% and LR+ of 8.1, the low sensitivity of the Schireman score (8.7%) makes it of little use in preventive strategies. The detection of a small number of haemorrhages in a small number of people (2/12) may also suggest insufficient statistical power. Several studies have described the discriminative abilities of the HAS-BLED score compared to other scores for various indications and populations (12,32). However, it also appeared to perform poorly when applied to our study population treated for a cardiac pathology or another cause (c-statistics of 0.58 (± 0.16) and 0.61 (± 0.1), respectively). New ways of assessing bleeding risk have emerged in recent years, such as the Qbleed algorithm in England, which proposes an estimation of the absolute haemorrhagic risk over 5 years (33). This compelling score is derived from prospective data collected in general practice for anticoagulant-naïve patients, including those prescribed a DOAC. The main limitations of Qbleed include the inability to select a patient profile, absence of systematic contact with the patient and the presence of response bias. This algorithm does not use the usual thresholds for the predictive variables used by other validated scores. Finally, it is specific for upper gastrointestinal and cerebral haemorrhages only, assessed by different algorithms, thereby ignoring other major or CRNM haemorrhages that impact the medical decision. Our results complement several recent studies showing that no published clinical bleeding risk scores (mOBRI, Kuijer, Shireman, HEMORR₂HAGES, RIETE and HAS-BLED) are able to

sufficiently predict the occurrence of major bleeding at 3 months, 1 and 2 years of follow-up after VKA induction (34–37). An alternative method, recently explored by Chao et al. consisted to propose a formal bleeding risk assessment by score, then propose actions to patient on modifying bleeding risk factors (38).

Strengths and limitations

Our study has several limitations. Due to the variability of definitions used for the same variables, some adaptations needed to be made in order to limit measurement bias. As in the EPICA study, the choice of thresholds was informed by their use in real life (39). Since the data were not available in clinical practice, we did not measure the item “INR lability”, which may be inappropriate for up to 30% of patients. This limitation was mitigated by recruitment after the therapeutic education sessions on patient management of VKAs. Therefore, for the HAS-BLED and HEMORR₂HAGES scores, our approach could have underestimated the number of people who should have been classified as being at high bleeding risk.

Conclusions

The SCORE study demonstrated that clinical scores are only moderately effective in identifying a risk of major bleeding in VKA-treated patients whatever the indication. Therefore, we do not support the use of any of these scores across the board in real life. Each score should only be used as part of a well-considered medical decision shared with the patient, and should not be used as a substitute for medical discernment and clinical supervision.

References

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 19 juin 2007;146(12):857.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
3. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. déc 2011;106(6):997-1011.

4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):257S-298S.
5. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. nov 2006;130(5):1390-6.
6. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 14 août 2003;349(7):631-9.
7. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American Journal of Medicine*. août 1998;105(2):91-9.
8. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 8 mars 1999;159(5):457-60.
9. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. mars 2006;151(3):713-9.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
11. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 juill 2011;58(4):395-401.
12. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken E V, Lip GYH, van der Meer FJM, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PloS one*. 2015;10(4):e0122520.
13. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 2011;57(2):173-80.
14. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The Outpatient Bleeding Risk Index: Validation of a Tool for Predicting Bleeding Rates in Patients Treated for

Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Archives of Internal Medicine*. 28 avr 2003;163(8):917.

15. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation: Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(07):65-73.

16. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive Value of the HAS-BLED and ATRIA Bleeding Scores for the Risk of Serious Bleeding in a “Real-World” Population With Atrial Fibrillation Receiving Anticoagulant Therapy. *Chest*. janv 2013;143(1):179-84.

17. Angaran P, Dorian P, Tan MK, Kerr CR, Green MS, Gladstone DJ, et al. The Risk Stratification and Stroke Prevention Therapy Care Gap in Canadian Atrial Fibrillation Patients. *Canadian Journal of Cardiology*. mars 2016;32(3):336-43.

18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.

19. Atrial fibrillation: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [cité 18 mai 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571337/>

20. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *The Lancet*. janv 2009;373(9658):155-66.

21. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Alasady M, Rangnekar G, Dang J, et al. Thrombogenic Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. juin 2015;1(3):210-7.

22. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(01):56-61.

23. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 4 avr 2005;3(4):692-4.

24. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thrombosis Research*. sept 2010;126(3):e167-174-e167-174.

25. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European heart journal*. 7 déc 2015;36(46):3258-64.
26. Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. févr 1991;39(2):142-8.
27. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. sept 1988;44(3):837-45.
28. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. juin 2013;15(6):787-97.
29. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clinical pharmacology and therapeutics*. sept 2013;94(3):367-75.
30. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 4 mai 2010;152(9):578-89.
31. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy*. *Lancet*. 17 août 1996;348(9025):423-8.
32. Lip GYH, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. oct 2012;5(5):941-8.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ (Clinical research ed)*. janv 2014;349:g4606.
34. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Annals of hematology*. oct 2011;90(10):1191-200.
35. Burgess S, Crown N, Louzada ML, Dresser G, Kim RB, Lazo-Langner A. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major

bleeding events in patients receiving warfarin. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. sept 2013;11(9):1647-54.

36. Riva N, Bellesini M, Di Minno MND, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 5 juin 2014;112(3).

37. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *The American Journal of Medicine*. juin 2016;129(6):600-7.

38. Chao TF, Lip G, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost*. avr 2018;47(04):768-77.

39. Gaboreau Y, Lebelhomme A, Soave C, Imbert P, Couturier P, Bosson JL, et al. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study: comment. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. janv 2014;12(3):421-3.

Author contributions

GP and JLB designed the study. YG contributed to data collection. CV, YG and JLB contributed to data analysis. YG wrote the manuscript. YG, CV, GP, AF and JLB contributed to critical review and revision of the manuscript.

Funding source

This study was entirely financed by academic resources from the Research division, Grenoble-Alpes University Hospital, France.

Acknowledgements

The authors wish to thank Drs N Zenati, AL Vigliano, X Racadot, B Satger, J Yver, and M Fontaine, the nurses E Noziere, L Desbat and C Spini, and N Vuillard from the Granted Network for Antithrombotic Education for their assistance in performing this study;

Legends for tables and figures

Table I. Baseline patient characteristics.

Table II. Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores at 3 months and 1 year, including all indications and the vitamin K antagonists (VKA) used.

Table III. Characteristics of bleeding risk scores for major bleeding at 3 months and 1 year, including all indications and the vitamin K antagonists (VKA) used.

Table IV. Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores for major bleeding at 1 year according to the indication for which they were designed.

Extra table

1) What is known on this topic?

- Oral anticoagulation treatments for the primary or secondary prevention of thromboembolic disease have proven net clinical benefit, but their use may be associated with major bleeding events.
- Several validated scores are available to assist physicians in the benefit-risk evaluation of hospitalized patients
- No score has been validated in patients receiving anticoagulation treatment ambulatory.

2) What this paper adds?

- The incidence rate of a major bleeding was 2.86 (95% confidence interval [1.95, 4.2]) events per 100 patient-years.
- For all vitamin K antagonists and therapeutic indications, the c-statistic ranged from 0.615 to 0.696, with the lower 95% confidence limit approaching 0.5.
- All eight scores failed to anticipate 15 of 26 major bleeding events

2.1.2 Leçons de l'étude SCORE

Cette première étude n'a pas été acceptée pour publication par plusieurs revues, les données paraissaient trop anciennes pour les éditeurs contactés dans un contexte de soins français où la fluindione était majoritairement prescrite à contrario des données internationales utilisant la warfarine. Le recrutement quasi exclusif per ou post-hospitalisation de l'étude SCORE rend délicat une généralisation des résultats vers les soins primaires. De plus, nous avions pour ambition de valider l'hypothèse selon laquelle l'anémie sévère à l'inclusion était le facteur prédictif commun le mieux corrélé au risque hémorragique. Cette étude SCORE a effectivement permis de suggérer cette hypothèse à l'aide d'un article publié et d'une lettre à l'éditeur (Annexes 2 et 3) (105,141). Mais il fallait une confirmation des données dans une cohorte en soins primaires. Dans cette optique, une seconde étude a été dessinée au niveau nationale, l'étude CACAO (Comparaison des accidents et de leurs circonstances sous anticoagulants oraux).

3. L'étude CACAO

Les travaux réalisés à partir de cette étude ont donné lieu à 1 publication, 2 sont en révision dans le cadre de cette thèse :

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Oral anticoagulant safety in family practice: prognostic accuracy of Bleeding Risk Scores (from the CACAO study). *Fam Pract* 2024 (*In press*)

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Functional decline provides an independent prognostic factor for major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients on Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, an ancillary study from the CACAO prospective general practice cohort

Gaboreau Y, Frappé P, Vermorel C, Foote A, Bosson JL, Pernod G. Anemia as an independent prognosis risk factor for major bleeding in Vitamin K Anticoagulant-treated NVAf patients: results of the CACAO prospective cohort by multivariable prediction model.

L'étude CACAO (Comparaison des accidents et de leurs circonstances sous anticoagulants oraux – Investigateur principal – Pr Paul Frappé). Elle avait pour objectif principal de décrire, sur une population de patients suivis par un médecin généraliste, les caractéristiques cliniques des patients recevant des NACO ou des AVK. Elle avait pour objectifs secondaires de :

- Comparer dans cette population l'incidence annuelle des événements hémorragiques et thrombotiques entre les patients recevant des NACO et ceux recevant des AVK.
- Décrire dans cette population les modifications de classes thérapeutiques et leurs motifs.
- Evaluer la pertinence de différents scores pour prédire le risque hémorragique.

Cette étude a été financée par l'Agence nationale du développement professionnel continu en 2014). Elle s'est déroulée sur l'ensemble du territoire français, en 2 phases. La première était menée sur 3 mois sous la forme d'un observatoire des patients traités par anticoagulants en France. Les objectifs étaient de recruter 500 médecins généralistes sur le territoire et d'inclure 10 000 patients. La phase 2 consistait à suivre dans une cohorte 5000 patients par l'ensemble des médecins investigateurs.

Mon rôle dans cette étude CACAO a été :

- De participer au comité de pilotage afin de faire accepter notre proposition d'étude ancillaire de validation des scores de risque hémorragique en soins primaires,
- De participer et valider le contenu du cahier d'observation clinique,

-
- De participer au recrutement des médecins généralistes investigateurs et d'animer la dynamique de groupe en prenant la responsabilité d'animation de 2 groupes de 10 investigateurs,
 - D'organiser, animer et expertiser les sessions de développement professionnel continu de mes 2 groupe,
 - D'être médecin investigateur,
 - De produire des données statistiques autour des objectifs de recherche initiaux
 - De valoriser les résultats de l'étude dans les articles princeps mais aussi autour des scores de risque hémorragique.

3.1.1 Manuscrit évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO

Title: oral anticoagulant safety in family practice: prognostic accuracy of Bleeding Risk Scores (from the CACAO study)

Running title: oral anticoagulant safety in family practice

Key messages:

- Major bleedings were still rare in general practice.
- All of the scores demonstrated only poor to moderate ability to predict major bleeding or clinically relevant non-major bleeding in both non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism.
- A strategy based on reducing modifiable bleeding risk factors may be of interest but of needs to be studied more widely to be validated.
- In clinical practice, especially in this field, a patient-centered approach with shared-decision making would be suggested.

Abstract

Background: To assess bleeding risk of patients treated by oral anticoagulants, several scores have been constructed to assist physicians in the evaluation of the benefit-risk. Most of these scores lack a strong enough level of evidence for use in family practice.

Objective: To assess the predictive prognostic accuracy of thirteen scores designed to assess the risk of major or clinically relevant non-major (CRNM) bleeding events in a French ambulatory cohort receiving vitamin-K antagonists (VKA) or direct oral anticoagulants (DOAC) in a family practice setting.

Methods: CACAO was a multicenter prospective cohort of ambulatory patients prescribed oral anticoagulants. We selected patients from the cohort who had received an oral anticoagulant because of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and/or venous thromboembolism (VTE) to be followed during one year by their GP. The following scores were calculated: mOBRI, Shireman, Kuijer, HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED, RIETE, VTE-BLEED, ACCP score, Rutherford, ABH-Score, GARFIEL-AF and ORBIT. Prognostic accuracy was assessed by using receiver operating characteristic (ROC) curves and c-statistics.

Results: During 1 year, 3082 patients were followed. All of the scores demonstrated only poor to moderate ability to predict major bleeding or CRNM in NVAF patients on DOACs (c-statistic: 0.41 to 0.66 and 0.45 to 0.58) respectively. The results were only slightly better for patients prescribed VKA (0.47 to 0.66, and 0.5 to 0.55, respectively) in this indication. The results were also unsatisfactory in patients treated for VTE.

Conclusion: None of the scores demonstrated satisfactory discriminatory ability when used in family practice.

Mesh terms: Bleeding score; Prognosis; Risk assessment; Vitamin K antagonist; Major bleeding; Direct oral anticoagulants, Family practice

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT02376777

INTRODUCTION

Prevention is one of the most important parts of family practice. Anticoagulants are widely recommended in the prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) or of the recurrence of deep vein thromboembolism (DVT) or pulmonary embolism (PE) after a first episode¹⁻³. These situations are common in family practice. Patients with AF are seen every week, making up to 4% of patients in their 60s and 15% of those in their 80s. A French GP sees one to three cases of suspected DVT/PE a month, with confirmation of the diagnosis in one to two times out of 10⁴. Widely prescribed, anticoagulants have well-proven effectiveness in those indications but are associated with an increased bleeding risk. In the past, Vitamin-K antagonists (VKA) were prescribed, but direct oral anticoagulant (DOAC) prescriptions are gaining more and more ground totaling twice as many new prescriptions in France in 2018⁵. Post-marketing surveillance studies have found that these medications lead to bleeding in approximately 1.4% to 12% of patients per year, depending on the patient's characteristics, the type of anticoagulant used, the type of bleeding events studied or collection methods⁵⁻⁸. Several

bleeding risk scores have been developed and validated, especially in VKA-treated patients. More recently scores have been developed for DOAC-treated patients, such as the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT), VTE-BLEED, the ACCP score or that proposed by Rutherford et al.⁹⁻¹² Other research teams are constantly adding to this field, such as the recent GAMA_{RL}STC score¹³. However, the various scores do not have the same target populations or definitions of the variables of interest. Moreover, only a few have been prospectively validated and, to our knowledge, none have been validated in family practice. Nevertheless, some studies have attempted to do this, especially for DOACs, but based on nationwide registry data, which do not necessarily correspond to family practice^{14,15}. However, when making shared decisions GPs need information to share with patients on the benefit-risk balance that takes into account “hard” clinical outcomes together with the patient-perceived treatment burden and patient-reported outcomes such as clinically relevant non-major bleedings (CRNMB). The aim of this study was to validate the use of prognostic scores for major and CRNM bleeding risk in a family practice setting.

METHODS

CACAO (Comparison of Accidents and their Circumstances with Oral Anticoagulants) was a multicenter prospective observational cohort study, conducted by 463 GPs distributed throughout 47 different counties in France. Consecutive unselected ambulatory patients prescribed an oral anticoagulant were included. Patient enrolment and data collection have been previously described^{16,17}. Each investigator enrolled all consecutive eligible patients for 3 months, beginning between 01/04 and 31/12/2014. To be included in the phase 2 follow-up study, patients from phase 1 had to have a nonvalvular AF or thromboembolic indication for anticoagulation, and to need anticoagulation for more than 3 months.

Patient demographics, comorbidities, medication history, and the indication for anticoagulant use were collected at inclusion. Then every three months for one year, GPs collected and entered all available data about bleeding events according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) classification^{18,19}, thrombotic events, and death, in an e-CRF. Major events (severe bleeding and death) were validated by an independent committee, based on supporting documents. CRNMB events were collected but not analysed by the validation committee. The latter were defined as a non-severe bleeding that required care (medical consultation or hospitalisation).

The information collected at the time of patient inclusion was used to calculate the CHA₂DS₂VASc risk of stroke score²⁰ and the following bleeding risk scores: Shireman et al.²¹, mOBRI²², Kuijjer et al.²³, HEMMORR₂HAGES²⁴, HAS-BLED²⁵, ATRIA²⁶, , RIETE¹², VTE-BLEED⁹, ACCP score¹⁰, Rutherford et al., ABH-Score¹¹, GARFIEL-AF²⁷, and ORBIT¹². Each score was calculated (as far as possible) according to the methods described in their respective creation and validation studies. Functional status was evaluated using the “Timed up

and go" test (TUG) a validated tool that can readily be integrated into a family practice consultation ²⁸.

Statistical analysis

Characteristics of the study population are reported as numbers and percentages, or mean and standard deviation. Comparisons were performed using Chi-squared or Fisher's exact tests for qualitative variables, and the Student's t-test for continuous variables.

The occurrence of death, and bleeding during the year of follow-up was analyzed with a Kaplan-Meier method. Incidence rates were calculated with a Cox regression model. For hemorrhagic events, we used the Fine and Gray method to calculate absolute risk of events taking into account the competing risk of death. To study bleeding risk scores, we considered only events occurring during the initial exposure to the therapy class (DOAC or VKA) and excluded events occurring after a definitive cessation of anticoagulated treatment or after a switch of from one class to the other (VKA to DOAC or DOAC to VKA). Score performance was determined by calculating the area under the ROC curve with its 95% confidence interval (CI). The discriminatory capacity of a score in the low, intermediate or high bleeding risk groups was evaluated by the c-statistic. Bleeding risk thresholds were extracted from the sources for each score. The area under the curve (AUC) for each of the scores were compared using the approach described by DeLong et al. ²⁹. A principal component analysis of the data was performed to explore the multidimensional properties of these thirteen scores. No imputation of missing data was done.

We performed the analyses using Stata® version 15.0 (Stata Corp, College Station, Texas). A two-sided $P < 0.05$ was considered as significant.

Funding and Ethics

The CACAO study was supported by the French government via the continuing education program for the healthcare professions. This study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Saint-Etienne (IRBN112014/CHUSTE). It has been registered in ClinicalTrials.gov (NCT02376777). All patients received written information about the study, emphasizing their right to refuse participation, or to withdraw at any time. No written informed consent was required for inclusion.

RESULTS

As described previously, 3082 patients were followed during 1 year (Figure 1), between April 2014 and December 2015 ¹⁷. Patient characteristics at baseline are shown for the whole population with follow-up and according to subsequent major or CRNM bleeding events (Table 1). At the end of the follow-up period (n: 3048, 2545 person-years), 124 (4.8%) cases of all-cause death, 49 (1.9%) occurrences of at least one arterial or venous event, 48 (1.9%) major

and 72 (2.8%) CRNM bleedings were reported. All types of bleeding, including minor bleeding such as epistaxis, mono-metrorragia or hematuria are detailed in Table 2.

Risk categorization (low, intermediate or high) of all scores for patients treated with VKAs or DOACs, depending on the therapeutic indication (NVAF or DVT-PE), are detailed in the supplementary materiel. The occurrence of major and CRNM bleeding according to the bleeding risk category (low or intermediate and high) for each score for patients with NVAF treated with DOAC is shown in Graph 1. All of the pronostic scores showed low discriminative capacity for predicting bleeding risk (c-statistic < 0.7) (Table 3).

The principal component analysis explored two dimensions, as shown in the supplementary material. The first showed homogeneity in the main dimension. The second seemed to show a comorbid dimension, with in one hand, scores from VTE-BLEED, RIETE, ORBIT or ATRIA considering bleeding factors in priority (age, previous bleedings, anemia, or chronic kidney disease), and on the other hand, OBRI, HAS-BLED or the ACCP score considered a broader range of comorbid conditions (alcohol consumption, ischemic factors, or associated treatment).

DISCUSSION

This study sought to validate the use of bleeding risk scores in a family practice population treated with DOAC or VKA for NVAF or DVT-PE. Based on available practice data, all scores found in the literature were calculated and included in the analysis. All showed a low discriminative capacity for predicting bleeding risk (c-statistic < 0.7) in NVAF patients. They do not meet the criteria of discriminative ability expected for clinical practice use in this population. Risk assessment appears to be better in the DVT-PE indication for scores validated for this indication with VKA treated patients, but this is also true for those targeting a cardiac indication. These scores included fewer parameters, with an emphasis on advanced age and the presence or not, of active cancer (RIETE, VTE-BLEED, HEMMORR₂HAGES). However, the confidence intervals are too wide to conclude. The inter-score match showed that the different scores did not agree in discriminating the same high-risk patients: none of them succeeded in predicting 3 of the 48 bleedings. Twenty-five bleeding events were predicted by one or two scores. Thirteen bleeding events were clearly predicted by 5 different scores.

Comparison with existing literature

Overall incidence rates were similar to those of cohort studies for any bleeding (4.7% in our study vs 2.85 to 6.8% in previous studies), and major bleeding (1.9% vs 1.12 to 4.04%)^{11,30,31}. The 2020 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of NVAF recommend to use the HAS-BLED score³ whereas the 2019 ESC guidelines for the management of PE did not recommend it². For NVAF, HAS-BLED has been widely evaluated. Its discriminatory abilities progressively decline over time and studies to extend its use have been attempted³². As Borre et al. clearly showed, its c-statistic remains at best of only moderate

quality in warfarin treated patients compared to 4 other scores (OBRI, ATRIA, ABC and HEMORR₂HAGES). Moreover, no statistical differences were shown between the scores for VKA treated patients and more recently for DOACs treated patients^{14,15,33–35}. In our opinion, HAS-BLED use does not meet the expectations of clinical practice, as confirmed here in family practice conditions.

Strengths and limitations

The present study includes much information that was not reported in the other studies. Moreover, thanks to the real-time collection of data available in the GP's medical files, the CACAO study made it possible to address the use of bleeding score in “real life” conditions. However, the sample size was smaller compared to most other studies. We were unable to collect ethnic characteristics because French law restricts the collection of ethnic data without very strong justification. We noted the low exposure to apixaban in our cohort, probably because this molecule arrived on the French market only a few months before the study. Edoxaban is still not marketed in France. Despite our efforts and contacts with corresponding authors, we were unable to test the clinical performance of a new score, GAMA_{RL}STC, developed for NVAf patients treated with DOACs¹³. The published algorithm does not seem to be reproducible. However, AlAmmari et al. propose a tool, developed in a population of Arab origin, for clinical practice that is now available. We could not test the ABC or IMPROVE scores because of the unavailability in family practice of biomarker data required for the first (an important component of the calculation), or too many variables that are not usually available in family practice for the second^{36,37}.

For the majority of collected variables, we took care to accurately use them according to the definition used in the scores, when it was available. Despite this, the calculation of some scores had to be slightly adjusted because of the CACAO study design, data availability or adaptation to family practice. For example: alcohol consumption (HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, SHIREMAN) was defined as “absent”, “normal” or “excessive” without precision by GPs; and “labile INR” (HAS-BLED) was only recorded qualitatively by GPs. Others variables such as the genetic variability of cytochrome P450 2C9 (HEMORR₂HAGES), or platelet count (RIETE and ACCP score) were not available. Abnormal prothrombin time (RIETE) was not used because at inclusion patients were already being treated with VKAs or this parameter was not available for those on DOACs. Another limitation was that some scores were published in their definitive version after the launch of the CACAO study, such as the ACCP score, Rutherford, VTE-BLEED or GARFIELD-AF scores. As a result, not all the necessary variables were collected, such as chronic obstructive pulmonary disease and hospitalisation in the past year (Rutherford), heart rate or carotid artery occlusion (GARFIELD-AF) or the presence of metastatic cancer (ACCP score). These adjustments might have led to a bias in the classification of patients towards a lower bleeding risk and may indicate difficulty of use in family practice.

The way in which scores are used by GPs could render them unreliable in their prognostic capacity. The use of a score requires particular vigilance; all items must be completed without

omitting any parameter, otherwise the score loses its discriminatory capacity. Scores must therefore be simple and quick for the practitioner to fill in with commonly used variables, that are readily available, and adapted to the reality of the field. They must be used in their clinical validation context (therapeutic indication, population, care conditions, for example). Once the score has been calculated in the same conditions as its validation, it remains only a measure at a given moment. Its value, especially if the risk of bleeding is high, should encourage the doctor to discuss the subject with the patient and even to propose treatment. Very often a patient at high risk of bleeding is also the one who would benefit most, as shown by the high CHAD₂DS₂-VASc score in our population (89.4%). To help GPs in risk assessment, official website presenting several assessment scores in the simplest manner possible at the same time on the same page were envisaged as COAGUCLIC in France. This information, made comprehensible to patients, would allow a face-to-face discussion of the objective embolic and bleeding risks according to their clinico-biological parameters, therapeutic indication and context of care. Some initiatives already exist, but they are not easy to use in a shared medical decision context with the patient. Finally, GPs and patients should move toward a risk-reduction perspective by focusing on modifiable risk factors and optimizing their management, because not all scores are sufficiently discriminating.

Conclusion

None of the scores demonstrated satisfactory discriminatory ability when used in family practice. More research is needed in the family practice context to better assess bleeding risks in patients on oral anticoagulants and to better support physicians and patients in making an informed and shared decision.

Declarations/ Acknowledgements:

Funding

The CACAO study was supported by the French government via the continuing education program for the healthcare professions.

Acknowledgements

We wish to thank all patients and GPs who participated to this study

Supplementary material

Supplementary material is available at Family Practice online.

Ethical approval

This study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Saint-Etienne (IRBN112014/CHUSTE). It has been registered in ClinicalTrials.gov (NCT02376777).

Conflict of interest

The authors declare they have no potential conflict of interest related to this research.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(2):249-283. doi:10.1016/j.rmr.2019.01.003
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. Published online August 31, 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Bruel S, Ginzarly M, Bertoletti L, et al. Practical issues in suspected venous thrombosis in general practice: A multicentre prospective cohort in primary care. *Thromb Res*. 2017;158:19-21. doi:10.1016/j.thromres.2017.08.002
5. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. *Rapport d'évaluation Des Médicaments Anticoagulants Oraux.*; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf
6. Maura G, Blotière PO, Bouillon K, et al. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(13):1252-1260. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710

-
7. Gaboreau Y, Zenatti N, Vermorel C, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(1):84-87. doi:10.1007/s11239-018-1668-4
 8. Moore N, Fauchier L, Sacher F, et al. Benefit-risk of rivaroxaban 20 or 15mg compared to vitamin-K antagonists in patients with non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in the French nationwide claims database. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/ehy563.P4820
 9. Klok FA, Hösel V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369-1376. doi:10.1183/13993003.00280-2016
 10. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
 11. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart*. 2018;5(2):e000931. doi:10.1136/openhrt-2018-000931
 12. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European heart journal*. 2015;36(46):3258-3264. doi:10.1093/eurheartj/ehv476
 13. AlAmmari M, Sultana K, Alturaiki A, et al. The development and validation of a multivariable model to predict the bleeding risk score for patients with non-valvular atrial fibrillation using direct oral anticoagulants in the Arab population. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250502. doi:10.1371/journal.pone.0250502
 14. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1549-1556. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.051
 15. Tchen S, Ryba N, Patel V, Cavanaugh J, Sullivan JB. Validation of Bleeding Risk Prediction Scores for Patients With Major Bleeding on Direct Oral Anticoagulants. *Ann Pharmacother*. 2020;54(12):1175-1184. doi:10.1177/1060028020933186
 16. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175167. doi:10.1371/journal.pone.0175167

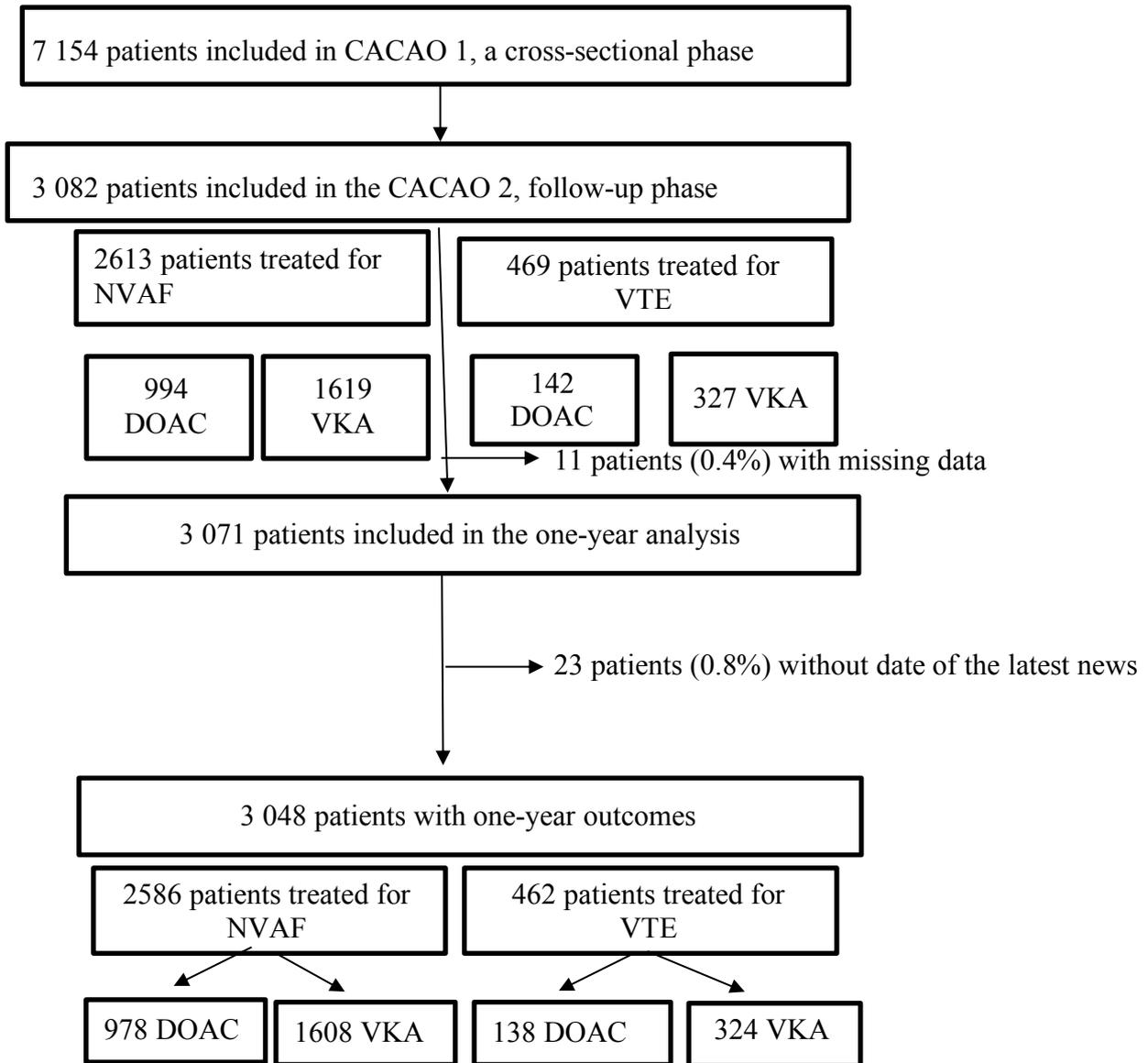
17. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2020;18(2):131-138. doi:10.1370/afm.2495
18. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2119-2126. doi:10.1111/jth.13140
19. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
20. 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(22):2864-2870. doi:10.1001/jama.285.22.2864
21. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006;130(5):1390-1396.
22. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American Journal of Medicine*. 1998;105(2):91-99.
23. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(5):457-460.
24. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006;151(3):713-719.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(4):395-401. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031

-
27. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017157. doi:10.1136/bmjopen-2017-017157
 28. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
 29. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
 30. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189. doi:10.1136/bmj.i3189
 31. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.018
 32. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2171-2187. doi:10.1055/s-0038-1675400
 33. Burgess S, Crown N, Louzada ML, Dresser G, Kim RB, Lazo-Langner A. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(9):1647-1654. doi:10.1111/jth.12352
 34. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(6):600-607. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.001
 35. Proietti M, Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Romiti GF, Marin F, Lip GYH. Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Comparison Between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18):e009766. doi:10.1161/JAHA.118.009766
 36. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302-2311. doi:10.1016/S0140-6736(16)00741-8

37. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. *Chest*. 2011;139(1):69-79. doi:10.1378/chest.09-3081

TABLES AND FIGURES

Figure 1. Flow diagram



Graph 1: Percentage of bleeding (major bleeding (MB) and clinically relevant non-major bleeding (CRNM) categorized as low (on left) intermediate or high risk (on right) by each score at 1 year for non-valvular atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants in general practice (n: 994)

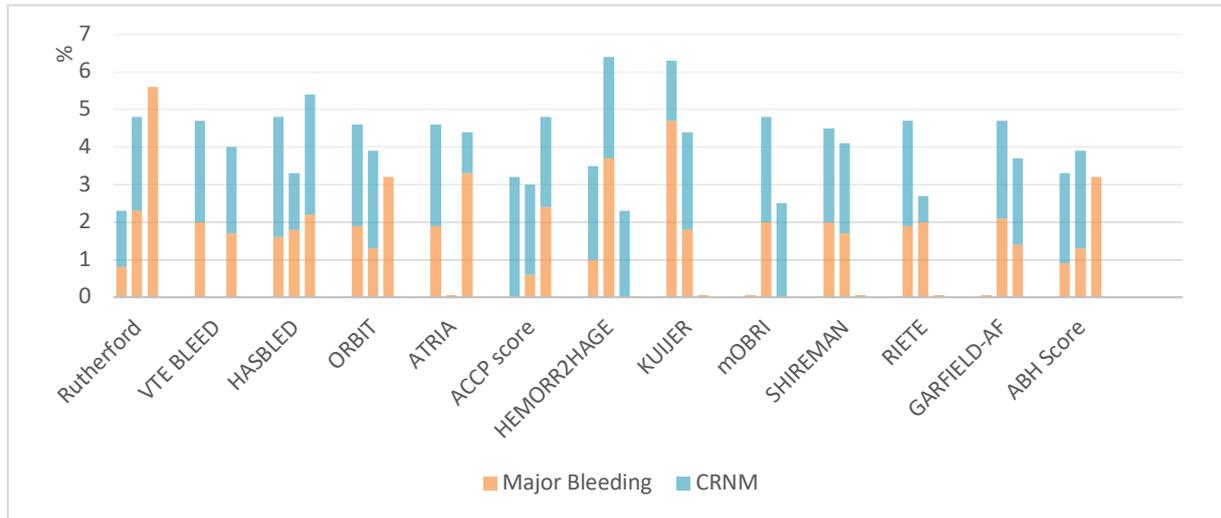


Table 1: Baseline characteristics of patients at inclusion by presence of major or non-major clinically relevant bleeding events. n: 3082

| Characteristics, n (%)* | | Total** | Bleeding | | | p-value# |
|-------------------------|-----------|-------------|------------|-------------------------------|-------------|----------|
| | | | Major | Clinically relevant non-major | No | |
| Patients | | 3082 | 49 (1.6) | 76 (2.5) | 2957 (95.9) | |
| Age, years | | | | | | |
| | mean (SD) | 74.3 (0.2) | 79.8 (1.6) | 74.3 (1.4) | 74.3 (0.2) | 0.005 |
| | 18 - 64 | 522 (16.9) | 5 (10.2) | 9 (11.8) | 508 (17.8) | |
| | 65-74 | 823 (26.7) | 8 (16.3) | 26 (34.2) | 789 (26.7) | |
| | ≥ 75 | 1737 (56.4) | 36 (73.5) | 41 (54) | 1660 (56.1) | |
| Male | | 1689 (54.8) | 27 (1.6) | 46 (2.7) | 1616 (93.7) | 0.6 |
| Weight. mean (SD) , kg | | 79.5 (0.31) | 76.2 (2.7) | 82.4 (2.13) | 79.5 (0.31) | 0.14 |
| BMI | | | | | | |

| | | | | | | |
|------------------|------------------------------------|-------------|----------|------------|-------------|-------|
| | mean (SD), kg/m ² | 28.6 (0.1) | 28.7 (1) | 28.7 (0.7) | 28.6 (0.1) | 0.98 |
| | > 30 | 912 (35.4) | 14 (1.5) | 21 (2.3) | 877 (96.2) | 0.77 |
| Personal history | | | | | | |
| | Hypertension | 2124 (68.9) | 33 (1.6) | 52 (2.5) | 2039 (95.7) | 0.97 |
| | DVT and/or PE | 653 (21.2) | 8 (1.2) | 11 (1.7) | 634 (97.1) | 0.24 |
| | Diabetes | 722 (23.4) | 8 (1.1) | 20 (2.8) | 694 (96.1) | 0.42 |
| | Coronary heart disease and/or MI | 549 (17.8) | 9 (1.6) | 9 (1.6) | 531 (96.8) | 0.37 |
| | Symptomatic heart failure | 477 (15.5) | 16 (3.4) | 13 (2.7) | 448 (93.9) | 0.003 |
| | Stroke | 295 (9.6) | 2 (0.7) | 8 (2.7) | 285 (96.6) | 0.4 |
| | TIA | 244 (7.9) | 2 (0.8) | 7 (2.9) | 235 (96.3) | 0.56 |
| | Peripheral arterial disease | 321 (10.4) | 2 (0.6) | 9 (2.8) | 310 (96.6) | 0.32 |
| | Bleeding requiring hospitalization | 200 (6.5) | 5 (2.5) | 2 (1) | 193 (96.5) | 0.23 |

| | | | | | | |
|--|---|-------------|----------|----------|----------------|---------|
| | Anemia (all) | 475 (17.3) | 15 (3.2) | 9 (1.9) | 451 (94.9) | 0.009 |
| | Severe anemia | 31 (1.1) | 3 (9.7) | 0 | 28 (90.3) | 0.001 |
| | Alcoholism | 315 (10.2) | 7 (2.2) | 5 (1.6) | 303 (96.2) | 0.37 |
| | Cancer | 92 (3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 88 (95.6) | 0.89 |
| Timed up and go test as measured by GP | | | | | | |
| | < 14 sec | 1717 (55.7) | 14 (0.8) | 44 (2.6) | 1659 (96.6) | < 0.001 |
| | 14-30 sec | 711 (23.1) | 15 (2.1) | 17 (2.4) | 679 (95.5) | |
| | > 30 sec | 337 (10.9) | 15 (4.5) | 9 (2.7) | 313 (92.8) | |
| Renal function | | | | | | |
| | No failure (clearance \geq 60 mL/min) | 2122 (72.7) | 32 (1.5) | 53 (2.5) | 2037 (96) | 0.01 |
| | Moderate (30 mL/min \leq clearance < 60 mL/min) | 770 (26.4) | 13 (1.7) | 18 (2.3) | 739 (96) | |

| | | | | | | |
|--|---|-------------|----------|----------|----------------|------|
| | Severe and terminal (clearance < 30 mL/min) | 27 (0.9) | 3 (11.1) | 1 (3.7) | 23 (85.2) | |
| Abnormal liver function | | 14 (0.6) | 0 | 0 | 14 (100) | 0.75 |
| Antiplatelet use | | 273 (8.9) | 6 (2.2) | 9 (3.3) | 258 (94.5) | 0.45 |
| NSAIDs use | | 37 (1.2) | 0 | 0 | 37 (100) | 0.45 |
| VKA use | | 1946 (63.1) | 28 (1.4) | 44 (2.3) | 1874 (96.3) | 0.42 |
| DOAC use | | 1136 (36.8) | 21 (1.8) | 32 (2.8) | 1083 (95.4) | |
| Indication for anticoagulation | | | | | | 0.97 |
| | NVAF | 2613 (84.8) | 42 (1.6) | 65 (2.5) | 2506 (95.9) | |
| | Secondary prevention of DVT/PE | 472 (15.3) | 7 (1.5) | 11 (2.3) | 451 (3.8) | |
| CHA ₂ DS ₂ -Vasc / NVAF (n=2 613) | | | | | | |
| | 0 _m or 1 _f | 62 (2.4) | 0 | 1 (1.6) | 61 (98.4) | 0.44 |

| | | | | | | |
|---|--------------------------------------|-------------|----------|----------|----------------|------|
| | 1 _m or 2 _f | 215 (8.2) | 1 (0.5) | 4 (1.9) | 210 (97.6) | |
| | ≥ 2 _m or ≥ 3 _f | 2336 (89.4) | 41 (1.8) | 60 (2.6) | 2235 (95.6) | |
| Duration of anticoagulant treatment >1 year | | 2028 (65.8) | 34 (1.7) | 49 (2.4) | 1945 (95.9) | 0.85 |
| Labile INR as perceived by GP | | 444 (22.8) | 10 (2.3) | 9 (2.3) | 425 (95.4) | 0.25 |
| Patient adherence as perceived by GP | | | | | | |
| | Not or not very adherent | 179 (5.9) | 3 (1.7) | 7 (3.9) | 169 (94.4) | |
| | Reasonable or completely adherent | 2861 (94.1) | 46 (1.6) | 68 (2.4) | 2747 (96) | 0.44 |

* Characteristics are Numbers (percentage) except where otherwise mentioned: Mean (SD – Standard deviation), VKA: vitamin-k antagonists, DOAC: direct oral anticoagulants, BMI: body mass index, NSAID: non steroidal anti-inflammatory drugs, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, MI: myocardial infarction, TIA: transient ischemic attack, NVAf: non-valvular atrial fibrillation, m: male, f: female, INR: international normalized ratio, GP: general practitioner

** Denominators may be lower due to missing data for some variables. Abnormal liver function: AST and/or ALT >3N and/or Bilirubin >2N and/or cirrhosis

Comparisons were performed using Chi-squared or Fisher's exact tests for qualitative variables, and the Student's t-test for continuous variables.

Table 2: Distribution of bleeding type according to exposure to vitamin-K Antagonists or direct oral anticoagulants during 1-year of follow-up at the time of the event, n=3048 (2545 person-year – py)

| Bleeding type | VKA | | DOAC | |
|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|
| | Frequency | Incidence rate for 100 py | Frequency | Incidence Rate for 100 py |
| Hematoma | 12 | 0.75 | 10 | 1.12 |
| Meningeal bleeding | 0 | | 0 | |
| Intracranial bleeding | 6 | 0.37 | 4 (40) | 0.45 |
| Gastrointestinal bleeding | 18 | 1.12 | 14 | 1.57 |
| Epistaxis | 14 | 0.87 | 9 | 1.01 |
| Hemorroidal bleeding | 4 | 0.25 | 2 | 0.22 |
| Meno-metrorrhagia | 2 | 0.12 | 4 | 0.45 |
| Post surgical bleeding | 2 | 0.12 | 3 | 0.34 |
| Other | 22 | 1.37 | 19 | 2.13 |
| Not available | 3 | 0.19 | 3 | 0.34 |
| Total bleeding (Major) | 83 (27) | 5.17 (1.7) | 68 (20) | 7.62 (2.2) |

Table 3: C-statistic of bleeding risk scores for major bleeding (MB) and clinically relevant non-major bleeding (CRNM) at 1 year for non-valvular atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants (n: 994)

| Bleeding risk scores | Major bleeding | Major and Clinically-relevant non-major bleeding |
|--------------------------|--|--|
| | C-statistic (95% CI) for continuous scores | C-statistic (95% CI) for continuous scores |
| Rutherford | 0.51 (0.4 – 0.62) | 0.52 (0.44 – 0.6) |
| VTE-BLEED | 0.46 (0.33 – 0.6) | 0.46 (0.38 – 0.54) |
| HASBLED | 0.51 (0.39-0.63) | 0.49 (0.42 – 0.57) |
| ORBIT | 0.57 (0.47 – 0.67) | 0.51 (0.43 – 0.58) |
| ATRIA | 0.56 (0.44 – 0.68) | 0.51 (0.42 – 0.58) |
| ACCP Score | 0.57 (0.46 – 0.67) | 0.55 (0.47 – 0.63) |
| HEMORR ₂ HAGE | 0.66 (0.56 – 0.75) | 0.57 (0.49 – 0.64) |
| Kuijer | 0.48 (0.34 – 0.61)) | 0.45 (0.38 -0.53) |
| mOBRI | 0.41 (0.33 – 0.49) | 0.5 (0.43 – 0.56) |
| Shireman | 0.6 (0.49 – 0.71) | 0.54 (0.47 – 0.62) |
| RIETE | 0.55 (0.44 – 0.67) | 0.49 (0.41 – 0.56) |

| | | |
|--------------|--------------------|--------------------|
| GARFIELD-AF | 0.63 (0.5 – 0.76) | 0.58 (0.49 – 0.66) |
| ABH score | 0.53 (0.42 – 0.64) | 0.5 (0.43 – 0.57) |
| CHA2DS2-VASc | 0.49 (0.38 – 0.6) | 0.52 (0.44 – 0.61) |

Supplementary table 1: Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores for major bleeds (MB) and clinically relevant non-major bleeds (CRNM) at 1 year for non-valvular atrial fibrillation patients prescribed direct oral anticoagulants

| Bleeding risk scores | DOAC use bleeding risk categories in NVAF | | | | DOAC use bleeding risk categories in DVT-PE | | | |
|--------------------------|---|-------------------------|-----------------|----------------------|---|-------------------------|-----------------|----------------------|
| | Low risk n (%) | Intermediate risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) | Low – n (%) | Intermediate risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) |
| Rutherford | 256 (25.8) | 720 (71.4) | 18 (1.8) | | 97 (68.3) | 45 (31.7) | | |
| MB | 2 (0.8) | 16 (2.3) | 1 (5.6) | 0.51 (0.4 – 0.62) | | | | NE |
| All | 8 (3.1) | 35 (4.8) | 1 (5.6) | 0.52 (0.44 – 0.6) | 5 (5.2) | 2 (5.3) | 0 | 0.49 (0.24 – 0.75) |
| VTE-BLEED | 591 (59.5) | | 403 (40.5) | | 119 (83.8) | | 23 (16.2) | |
| MB | 12 (2) | | 7 (1.7) | 0.46 (0.33 – 0.6) | | | | NE |
| All | 28 (4.7) | | 16 (4) | 0.46 (0.38 – 0.54) | 6 (5) | | 1 (4.4) | 0.49 (0.27 – 0.7) |
| HASBLED | 627 (63.1) | 275 (27.7) | 92 (9.3) | | 109 (76.8) | 32 (22.5) | 1 (0.7) | |
| MB | 12 (1.6) | 5 (1.8) | 2 (2.2) | 0.51 (0.39-0.63) | | | | NE |
| All | 30 (4.8) | 9 (3.3) | 5 (5.4) | 0.49 (0.42 – 0.57) | 5 (4.6) | 2 (6.3) | 0 | 0.52 (0.29 – 0.74) |
| ORBIT | 853 (85.8) | 77 (7.8) | 64 (6.4) | | 132 (93) | 7 (4.9) | 3 (2.1) | |
| MB | 16 (1.9) | 1 (1.3) | 2 (3.2) | 0.57 (0.47 – 0.67) | | | | NE |
| All | 39 (4.6) | 3 (3.9) | 2 (3.2) | 0.51 (0.43 – 0.58) | 6 (4.6) | 1 (14.9) | 0 | 0.46 (0.26 – 0.66) |
| ATRIA | 863 (86.8) | 40 (4) | 91 (9.2) | | 131 (92.3) | 4 (2.8) | 7 (4.9) | |
| MB | 16 (1.9) | 0 | 3 (3.3) | 0.56 (0.44 – 0.68) | | | | NE |
| All | 40 (4.6) | 0 | 4 (4.4) | 0.51 (0.42 – 0.58) | 6 (4.6) | 0 | 1 (14.3) | 0.54 (0.33 – 0.75) |
| ACCP Score | 64 (6.4) | 165 (16.6) | 765 (79) | | 52 (36.6) | 34 (23.9) | 56 (39.4) | |
| MB | 0 | 1 (0.6) | 18 (2.4) | 0.57 (0.46 – 0.67) | | | | NE |
| All | 2 (3.2) | 5 (3) | 37 (4.8) | 0.55 (0.47 – 0.63) | 2 (3.9) | 2 (5.9) | 3 (5.4) | 0.51 (0.31 – 0.71) |
| HEMORR ₂ HAGE | 601 (60.5) | 349 (35.1) | 44 (4.4) | | 116 (81.7) | 25 (17.6) | 1 (0.7) | |
| MB | 6 (1) | 13 (3.7) | 0 | 0.66 (0.56 – 0.75) | | | | NE |
| All | 21 (3.5) | 22 (6.3) | 1 (2.3) | 0.57 (0.49 – 0.64) | 6 (5.2) | 1 (4) | 0 | 0.58 (0.4 – 0.76) |
| Kuijjer | 64 (6.4) | 906 (91.5) | 24 (2.4) | | 34 (23.9) | 105 (73.9) | 3 (2.1) | |
| MB | 3 (4.7) | 16 (1.8) | 0 | 0.48 (0.34 – 0.61)) | | | | NE |
| All | 4 (6.3) | 40 (4.4) | 0 | 0.45 (0.38 -0.53) | 1 (2.9) | 6 (5.7) | 0 | 0.53 (0.32 – 0.74) |
| mOBRI | 66 (6.6) | 888 (89.3) | 40 (4) | | 48 (33.8) | 94 (66.2) | | |
| MB | 0 | 19 (2) | 0 | 0.41 (0.33 – 0.49) | | | | NE |
| All | 0 | 43 (4.8) | 1 (2.5) | 0.5 (0.43 – 0.56) | 2 (4.2) | 5 (5.3) | 0 | 0.5 (0.3 – 0.7) |
| Shireman | 819 (82.4) | 172 (17.3) | 3 (0.3) | | 127 (89.4) | 15 (10.6) | | |
| MB | 16 (2) | 2 (1.7) | 0 | 0.6 (0.49 – 0.71) | | | | NE |
| All | 37 (4.5) | 7 (4.1) | 0 | 0.54 (0.47 – 0.62) | 6 (4.7) | 1 (6.7) | 0 | 0.54 (0.33 – 0.75) |
| RIETE | 843 (84.8) | 147 (14.8) | 4 (0.4) | | 131 (92.2) | 11 (7.8) | | |
| MB | 16 (1.9) | 3 (2) | 0 | 0.55 (0.44 – 0.67) | | | | NE |
| All | 40 (4.7) | 4 (2.7) | 0 | 0.49 (0.41 – 0.56) | 6 (4.6) | 1 (9.1) | 0 | 0.47 (0.27 – 0.68) |
| GARFIELD-AF | 297 (29.9) | 871 (67.5) | 26 (2.6) | | 93 (65.5) | 49 (34.5) | | |
| MB | 3 (1) | 16 (2.4) | 0 | 0.63 (0.5 – 0.76) | | | | NE |
| All | 7 (2.4) | 37 (5.5) | 0 | 0.58 (0.49 – 0.66) | 3 (3.2) | 4 (8.1) | 0 | 0.48 (0.22 – 0.74) |

| | | | | | | | | |
|--------------|---------------|------------|---------------|--------------------|---------------|-----------|---------|--------------------|
| ABH-Score | 415 (41.8) | 546 (54.9) | 33 (3.3) | | 102 (71.8) | 39 (27.5) | 1 (0.7) | |
| MB | 5 (1.2) | 14 (2.6) | 0 | 0.53 (0.42 – 0.64) | | | | NE |
| All | 16 (3.9) | 28 (5.1) | 0 | 0.5 (0.43 – 0.57) | 5 (4.9) | 2 (5.1) | 0 | 0.53 (0.31 – 0.73) |
| CHA2DS2-VASc | 36 (3.6) | 89 (9) | 869 (87.4) | | 59 (41.6) | 22 (15.5) | 61 (43) | |
| MB | 0 | 1 (1.1) | 18 (2.1) | 0.49 (0.38 – 0.6) | | | | NE |
| All | 1(2.8) | 2 (2.3) | 41 (4.7) | 0.52 (0.44 – 0.61) | 3 (5.1) | 0 | 4 (6.6) | 0.5 (0.29 – 0.72) |

All: Major Bleeding (MB) + Clinically-relevant non-major bleeding (CRNMB)

NE: not estimable.

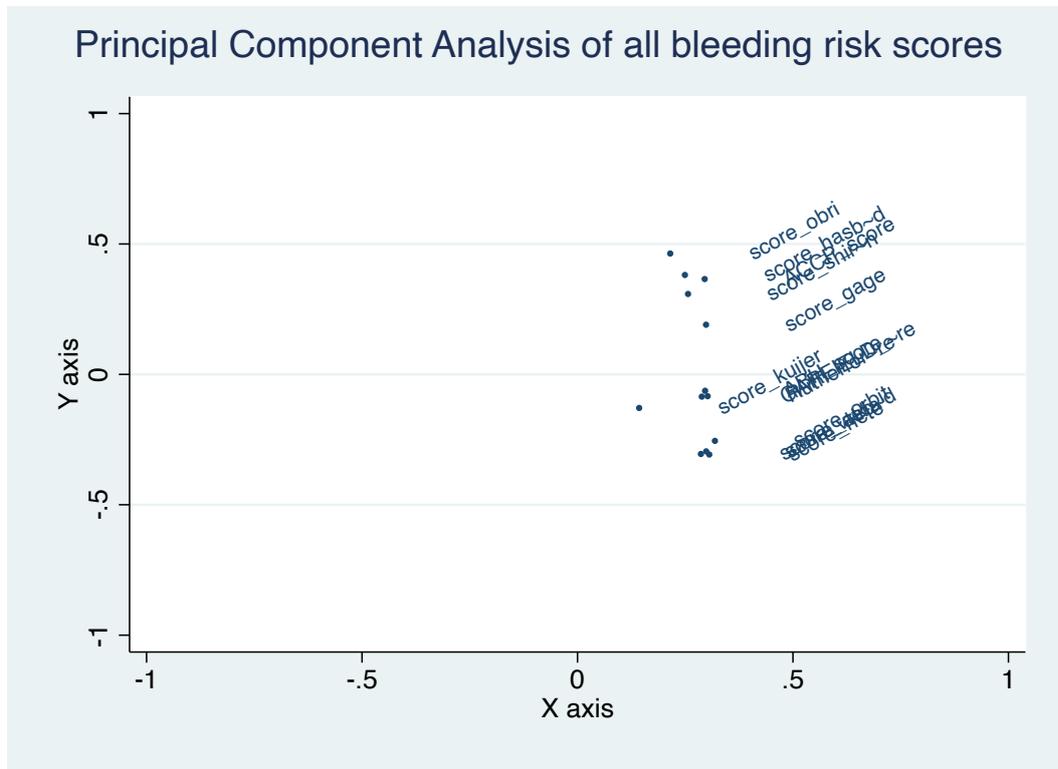
Nb: for VTE-BLEED, there is no intermediate risk category described.

Supplementary table 2: Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores for major bleeds (MB) and clinically relevant non-major bleeds (CRNM) at 1 year for patients prescribed with vitamin-K antagonists (VKA) for non-valvular atrial fibrillation (NVAf) or deep venous thrombosis – pulmonary embolism (DVT-PE)

| Bleeding risk scores | VKA use bleeding risk categories in NVAf | | | | VKA use bleeding risk categories in DVT-PE | | | |
|--------------------------|--|-------------------------|-----------------|----------------------|--|-------------------------|-----------------|----------------------|
| | Low risk n (%) | Intermediate risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) | Low – n (%) | Intermediate risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) |
| Rutherford | 289 (17.9) | 1,284 (79.3) | 46 (2.8) | | 174 (53.2) | 151 (52.2) | 2 (0.7) | |
| MB | 1 (0.4) | 17 (1.3) | 2 (4.3) | 0.64 (0.5 – 0.78) | 2 (1.6) | 5 (3.3) | 0 | 0.69 (0.43 – 0.94) |
| All | 4 (1.4) | 53 (4.1) | 3 (5) | 0.54 (0.47 – 0.61) | 4 (2.3) | 7 (4.6) | 0 | 0.61 (0.37 – 0.84) |
| VTE-BLEED | 857 (52.9) | 762 (47.1) | | | 221 (67.6) | 106 (32.4) | | |
| MB | 8 (0.9) | 12 (1.6) | | 0.62 (0.48 – 0.76) | 3 (1.4) | 4 (3.8) | | 0.71 (0.52 – 0.9) |
| All | 29 (3.4) | 31 (4.1) | | 0.54 (0.47 – 0.61) | 6 (2.7) | 5 (4.7) | | 0.59 (0.4 – 0.78) |
| HASBLED | 716 (44.4) | 590 (36.6) | 307 (19) | | 197 (2.5) | 91 (27.9) | 38 (11.7) | |
| MB | 6 (0.8) | 5 (0.9) | 9 (3) | 0.64 (0.51-0.77) | 3 (1.5) | 3 (3.3) | 1 (2.6) | 0.57 (0.35 – 0.8) |
| All | 23 (3.2) | 23 (3.9) | 14 (4.6) | 0.55 (0.48 - 0.61) | 5(2.5) | 5 (5.5) | 1 (2.6) | 0.51 (0.32 – 0.71) |
| ORBIT | 1,276 (78.8) | 161 (11.2) | 182 (11.2) | | 286 (87.5) | 27 (8.3) | 14 (4.3) | |
| MB | 10 (0.8) | 2 (1.2) | 8 (4.4) | 0.64 (0.49 – 0.79) | 4 (1.4) | 1 (3.7) | 2 (14.3) | 0.66 (0.41-0.9) |
| All | 43 (3.4) | 6 (3.7) | 11 (6) | 0.54 (0.47 – 0.62) | 8 (2.8) | 1 (3.7) | 2 (14.3) | 0.59 (0.4 – 0.78) |
| ATRIA | 1300 (80.3) | 94 (5.8) | 225 (13.9) | | 287 (87.8) | 12 (3.7) | 28 (8.6) | |
| MB | 11 (0.9) | 1 (1.1) | 8 (3.6) | 0.63 (0.48 – 0.78) | 4 (1.4) | 0 | 3 (10.7) | 0.68 (0.41 – 0.95) |
| All | 45 (3.5) | 2 (2.1) | 13 (5.8) | 0.53 (0.45-0.6) | 8 (2.8) | 12 (3.7) | 28 (8.6) | 0.6 (0.39 – 0.81) |
| ACCP Score | 44 (2.7) | 199 (12.3) | 1,376 (85) | | 55 (16.8) | 79 (24.1) | 193 (59) | |
| MB | 0 | 2 (1) | 18 (1.3) | 0.6 (0.46 – 0.74) | 0 | 1 (1.3) | 6 (3.1) | 0.64 (0.46 – 0.82) |
| All | 0 | 8 (4) | 52 (3.8) | 0.51 (0.43 – 0.59) | 2 (3.6) | 1 (1.3) | 8 (4.1) | 0.56 (0.38 – 0.74) |
| HEMORR ₂ HAGE | 840 (51.9) | 677 (41.8) | 102 (6.3) | | 217 (66.4) | 102 (31.2) | 8 (2.4) | |
| MB | 6 (0.7) | 10 (1.5) | 4 (3.9) | 0.66 (0.55 – 0.76) | 4 (1.8) | 1 (1) | 2 (25) | 0.7 (0.53 – 0.87) |
| All | 26 (3.1) | 30 (4.4) | 4 (3.9) | 0.54 (0.47 – 0.6) | 7 (3.2) | 2 (2) | 2 (25) | 0.63 (0.49 – 0.78) |
| Kuijjer | 74 (4.6) | 1,500 (92.7) | 45 (2.8) | | 50 (15.3) | 260 (79.5) | 17 (5.2) | |
| MB | 1 (1.4) | 19 (1.3) | 0 | 0.53 (0.42 – 0.65) | 0 | 6 (2.3) | 1 (5.9) | 0.56 (0.4 – 0.72) |
| All | 2 (2.7) | 56 (3.7) | 2 (4.4) | 0.5 (0.43 – 0.56) | 0 | 10 (3.9) | 1 (5.9) | 0.54 (0.4 – 0.68) |
| mOBR1 | 68 (4.2) | 1,441 (89) | 110 (6.8) | | 75 (22.9) | 245 (74.9) | 7 (2.1) | |
| MB | 1 (1.5) | 17 (1.2) | 2 (1.8) | 0.47 (0.35 – 0.6) | 1 (1.3) | 5 (2) | 1 (14.3) | 0.41 (0.33 – 0.49) |
| All | 1 (1.5) | 55 (3.8) | 4 (3.6) | 0.51 (0.45 – 0.58) | 3 (4) | 7 (2.9) | 1 (14.3) | 0.51 (0.32 – 0.7) |
| Shireman | 1,299 (80.2) | 316 (19.5) | 4 (0.3) | | 282 (86.2) | 45 (13.8) | | |
| MB | 12 (0.9) | 8 (2.5) | 0 | 0.64 (0.52 – 0.76) | 5 (1.8) | 2 (4.4) | 0 | 0.68 (0.49 – 0.88) |
| All | 47 (3.6) | 13 (4.1) | 0 | 0.52 (0.44 – 0.59) | 8 (2.8) | 3 (6.7) | 0 | 0.64 (0.48 – 0.8) |
| RIETE | 1,272 (78.6) | 344 (78.6) | 3 (0.2) | | 265 (81) | 61 (18.7) | 1 (0.3) | |
| MB | 11 (0.9) | 9 (2.6) | 0 | 0.62 (0.47 – 0.76) | 3 (1.1) | 4 (6.6) | 0 | 0.77 (0.57 – 0.96) |
| All | 43 (3.4) | 17 (4.9) | 0 | 0.53 (0.46 – 0.6) | 7 (2.6) | 4 (6.6) | 0 | 0.65 (0.48 – 0.82) |
| GARFIELD-AF | 126 (7.8) | 1,284 (79.3) | 209 (12.9) | | 116 (35.5) | 193 (59) | 18 (5.5) | |
| MB | 1 (0.8) | 11 (0.9) | 8 (3.8) | 0.63 (0.49 – 0.78) | 1 (0.9) | 4 (2.1) | 2 (11.1) | 0.63 (0.4 – 0.87) |
| All | 4 (3.2) | 46 (3.6) | 10 (4.8) | 0.54 (0.46 – 0.61) | 3 (2.6) | 6 (3.1) | 2 (11.1) | 0.59 (0.39 – 0.8) |
| ABH-Score | 568 (25.1) | 958 (59.2) | 93 (5.7) | | 194 (59.3) | 126 (38.3) | 7 (2.1) | |
| MB | 5 (0.9) | 12 (1.3) | 3 (3.2) | 0.58 (0.4 – 0.7) | 2 (1) | 3 (2.4) | 2 (28.6) | 0.71 (0.49 – 0.93) |
| All | 20 (3.5) | 37 (3.9) | 3 (3.2) | 0.51 (0.45 – 0.58) | 4 (2.1) | 5 (4) | 2 (28.6) | 0.63 (0.44 – 0.81) |
| CHA2DS2-VASc | 26 (1.6) | 126 (7.8) | 1,467 (92.9) | | 75 (22.9) | 55 (16.8) | 197 (60.2) | |
| MB | 0 | 0 | 20 (1.4) | 0.55 (0.43 – 0.68) | 1 (1.3) | 1 (1.8) | 5 (2.5) | 0.51 (0.34 – 0.68) |
| All | 0 | 3 (2.4) | 57 (3.9) | 0.5 (0.42 – 0.57) | 3 (4) | 1 (1.8) | 7 (3.6) | 0.51 (0.32 – 0.7) |

All: Major Bleeding (MB) + Clinically-relevant non-major bleeding (CRNMB)

Supplementary material Figure: Principal component analysis of all bleeding risk scores



3.1.2 Leçons de l'article évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO

Dans la Phase 1, menée en 2014, 444 MG ont recruté 7183 patients. Dans la phase 2, 3082 patients traité par AOD ou AVK ont été suivis pendant 1 an. Les données récoltées ont permis de proposer 3 articles, un publié, 2 autres en cours.

La population incluse était majoritairement traitée pour une FANV dans 85% des cas.

Les scores mOBRI, Shireman, Kuijer, HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED, RIETE, VTE-BLEED, ACCP score, Rutherford, ABH-Score, GARFIEL-AF et ORBIT ont été testés avec leur variables spécifiquement recueillies. Tous les scores n'ont montré qu'une capacité faible à modérée à prédire les hémorragies majeures ou les CRNM chez les patients traités pour FANV par OAD (c-statistique : 0,41 à 0,66 et 0,45 à 0,58) respectivement. Les résultats étaient à peine meilleurs pour les patients sous AVK (0,47 à 0,66 et 0,5 à 0,55, respectivement) dans cette indication. Les résultats n'étaient pas non plus satisfaisants chez les patients traités pour une TEV.

A partir de l'absence de preuve de validation par aucun des scores existants, nous avons cherché à explorer les variables significativement associées à l'hémorragie sévère en fonction de la classe thérapeutique utilisée mais aussi de l'indication. Pour cela, nous avons décidé de s'intéresser en premier lieu à la classe thérapeutique.

3.1.3 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD

Title: Functional decline provides an independent prognostic factor for major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients on Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, an ancillary study from the CACAO prospective general practice cohort

Running title: Functional decline and bleeding in NVAF patients

Abstract

Background: Several studies have sought to validate existing bleeding risk scores in populations treated with non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC), without success. Others have proposed new bleeding risk scores but these have only moderate discriminative abilities. Objectives: The objective of this study was to develop a new simple bleeding risk score in patients treated with NOAC.

Methods: The CACAO study was a multicenter prospective cohort of patients prescribed an oral anticoagulant by their GP as prophylactic due to non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and/or venous thromboembolism. Patient characteristics were collected at the inclusion visit

with the GP, who then followed them as per usual practice during one year. The main outcome was the occurrence of major (MB) or clinically relevant non-major (CRNM) bleeding.

Results: In the 994 (802 person-years - py) NVAF patients, the incidence of MB was 2.4/100 py, and 5.5/100 py for CRNM bleedings. In multivariate Cox analyses, only functional decline was strongly associated with MB and all bleeding (Hazard Ratio (HR): 3.52, 95% confidence interval (95%CI) 1.42 – 8.79) and HR: 2.12 (1.41-3.98) respectively.

Conclusion: This study suggests that screening functional decline by the simple TUG test (> 30 sec) and looking for heart failure (NYHA >1) is highly informative when assessing the risk of MB and CRNMB in all patients treated with NOAC. Severe anemia was a potential key factor associated with MB. It should be confirmed in a more powered study.

Keywords: Bleeding; Non-vitamin K oral anticoagulants; General practice; Prognosis; Risk assessment;

INTRODUCTION

The availability of anticoagulants has revolutionized the prognosis of patients suffering from diseases with a thrombotic or embolic mechanism such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), or stroke secondary to atrial fibrillation (AF) and has brought an indisputable benefit (1). However, together with their widespread use, the problem of the anti-thrombotic benefit to risk of bleeding ratio has been raised. After more than 20 years of research the assessment of bleeding risk has not yet been elucidated, particularly in the ambulatory care setting where anticoagulants continue to be implicated in 12% of suspected adverse drug reactions (2,3). Bleeding related to anticoagulant use is an event that patients would like to avoid (4) and is one of the main reasons for emergency room admissions (5,6). Due to the low level of external validation and lack of high quality impact studies, current guidelines half-heartedly recommend the use of the HAS-BLED score in AF, but no score in particular for DVT and/or PE (7,8). The use of bleeding risk scores is very heterogeneous in non-hospital settings, depending on the specialization of the physician (cardiologist, neurologist, GPs) and the country (UK, Europe, USA) (9–11). Physicians have a choice among the fifteen (or more) bleeding prediction scores that exist, to our knowledge. These were first developed at the end of the 90's using databases derived from clinical trials, then from registry data on selected populations (hospital networks), and subsequently using increasingly large nationwide databases of patients on vitamin K anticoagulant (VKA). While no bleeding risk score had been widely accepted for patients on VKA. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) arrived on the market upsetting the landscape of oral anticoagulation, particularly due to the explosion in their prescription. NOACs seem easy to use for patients, have equivalent efficacy and better safety than the reference treatment, in both indications, Non-valvular AF (NVAF) and DVT/PE (12,13). Consequently, NOAC are favoured by both physicians and patients (14). However, the frequency of bleeding events remains worrying, with an average incidence rate of 1.1% in patients taking them for DVT/PE, and 4.5% in AF (15,16). The assessment of bleeding risk is still an area of debate. Some studies have sought to validate existing bleeding scores in populations prescribed NOAC, without success (17–21). Some new scores have recently been proposed for NOAC in patients with NVAF or following DVT/PE, but these scores remain as disappointing as those developed for VKAs (22–24). Therefore, we set out to develop a new simple score to assess the risk of bleeding in patients prescribed a NOAC, based on real-life data collected from general practitioners (GPs), the majority of whom assume their patients' medical follow-up.

METHODS

Study design

The Comparison of Accidents and their Circumstances with Oral Anticoagulants (CACAO) study was a multicenter prospective observational cohort study, conducted by 463 GPs distributed over 47 different counties in France. Unselected ambulatory patients prescribed an oral anticoagulant due to NVAf or DVT/PE (between April 2014 and December 2015) were included. Patient enrolment and data collection have been previously described (25,26). Patient demographics, comorbidities, medication history, the indication for anticoagulant prescription and various biological laboratory parameters were collected at baseline. At the baseline visit all patients performed a functional mobility test, the timed “up and go” (TUG) test: how long it takes the patient to rise from a chair with access to their usual walking aid, walk 3 metres with no obstacle or interruption, turn, go back and then sit down again (27). The “functional decline” was defined in this study as a patient presenting a TUG > 30 sec and/or a symptomatic heart failure (NYHA \geq 2). Then, every three months over the following year the GPs collected all available data about bleeding events.

Outcomes

The primary outcome was the occurrence, over a one year period, of an on-treatment major bleeding (MB) event, defined by the following criteria: bleeding resulting in hemodynamic instability (systolic blood pressure <90 mmHg or a decrease of 40 mmHg or signs of shock), bleeding requiring haemostatic intervention, bleeding requiring blood transfusion (> 2 units of red blood cells), bleeding in a critical area or organ threatening the vital or functional prognosis, external bleeding that was uncontrollable by the usual means, or a decrease in haemoglobin > 20g/L (28). Clinically relevant no-major bleeding (CRNMB) was defined as bleeding that did not meet the criteria of major bleeding but one or more of the following criteria: required medical intervention by a healthcare professional, led to hospitalization or an increased level of care, or prompted a face to face evaluation (29). Major events were validated by an independent committee based on supporting documents. CRNMB events were collected but not examined by the validation committee.

Analysis

Characteristics of the study population are reported as numbers and percentage, mean and standard deviation. Comparisons were performed using Chi-squared or Fisher’s exact test for qualitative variables, and Student’s t-test for continuous variables. Imputation of missing data was performed using a multivariate logistic regression model associating the different clinical and biological laboratory variables that might be related to the probability of a patient having the characteristic of the variable to be explained. Cox proportional-hazards regression was used to analyse the time to the first MB episode taking in account censoring. To construct the “all bleeding” variable, which includes both major and non-major bleeding, we considered in priority MB events. When these did not occur, the first CRNMB episode was taken into account for censoring.

Following univariate analysis, a p-value of < 0.2 was used as a threshold to enter a predictive variable into a backwards elimination model. In this Cox model we used only the time of exposure of patients to NOAC during their first prescription of NOAC. As the censoring date patients we took the date of stopping NOAC or a switch of therapeutic class. The general principles from the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) statement were followed to construct our model (30). We

performed the analysis using Stata® version 15.0 (StataCorp, College Station, Texas). A two-sided $p < 0.05$ was considered as significant.

Funding and Ethics

The CACAO study was supported by the French government through the continuing education of healthcare workers program. The study was approved by the ethical committee of the University Hospital of Saint-Etienne (IRBN112014/CHUSTE). The protocol was registered in ClinicalTrials.gov (NCT02376777). All patients received written information about the study, emphasizing their right to refuse participation, or to withdraw at any time. No written informed consent was required for inclusion.

RESULTS

The CACAO cohort included 3,082 patients who had been followed for one year, of whom 54.8% were male and the mean age was 74.3 years. A total of 2,613 (84.8%) patients presented NVAf, 994 (30.4%) of whom were prescribed NOAC (498 rivaroxaban, 431 dabigatran, and 65 apixaban). Hypertension was the most common comorbidity, affecting 2,124 (68.9%) of patients, one quarter had diabetes or moderate renal dysfunction, one in six had coronary heart disease or a history of myocardial infarction, one in seven had symptomatic heart failure (Table 1). The CHA₂DS₂-VASc risk of stroke score was high (> 1 for male, > 2 for female) for 90% of followed patients. Compared to patients on VKA patients prescribed NOAC were younger, with fewer comorbidities, and more often achieved a normal Timed up and go test (< 14 sec). Out of 802 person-years (py), 19 patients experienced at least one MB (2.4/100 py), and 44 patients experienced at least one MB or CRNMB (5.5/100py).

The results following the imputation of missing data are presented in the supplementary material. In univariate analyses the strongest predictors of bleeding were: severe anemia, functional decline for MB; only functional decline was predictive of any type of bleeding (Table 2). A multiple regression analysis was performed on 19 MB and 44 bleedings of any type in the subgroup of 984 NVAf patients. Initially, a new bleeding risk score was to be constructed from the statistical analysis. Finally, our final multiple regression model found that only the presence of functional decline was strongly associated with MB (Hazard Ratio (HR): 3.52, 95% confidence interval (95%CI): 1.42 – 8.79). Considering all indications (NVAf + VTE), functional decline was independent key risk factors associated with MB in NOAC treated patients.

It is important to note that severe anemia was strongly associated with MB in NVAf + DVT-PE patients (HR: 7.78 ; 95%CI: 1.02- 59.2) but not with NVAf patients only (HR: 7.18 ; 95%CI: 0.95 – 54.5)

DISCUSSION

We show that the functional decline, a dimension assessing by TUG > 30 sec and/or symptomatic heart failure, has an unexpected strong predictive value of bleeding in patients taking NOAC, beyond that of all other variables or scores. This result goes against the grain of other risk scores which increasingly aim to refine their predictive strategy by multiplying the number of clinico-biological parameters, sometimes rendering them unsuitable for use in a general practice setting. On several occasions, the proponents of bleeding risk scores have battled and still try to convince clinicians of the discriminatory capacity of one score or another. The overall perception is that bleeding conditions can only be partially approximated and cannot be readily summed up by a well-defined set of criteria. The functional decline defies a strict analytic approach, is easy (and inexpensive) to perform and is a composite measure of functional mobility. The TUG is widely used to assess the risk of falls, although it has some

drawbacks (31). Firstly, the TUG test puts the clinical examination back at the heart of the assessment, whereas many scores are limited to collecting medical history, comorbidities and biological analysis abnormalities. Secondly, the multiple studies evaluating the test have shown that a poor result (> 14 sec) is associated with poor muscle strength, poor balance, slow gait speed, physical inactivity, impairment in performing basic and instrumental daily activities and diminished cognitive functions (32). It was initially developed for older people (> 65 which corresponds with the age range in cohorts of patients receiving anticoagulants (27). The TUG is used in normative references at all ages, even in young people, and always with a threshold of 14 sec. (33,34). High TUG times have been strongly associated with lower socio-economic status, greater body mass index, more medical comorbidities, and poor perceived physical and mental health (33). Finally, the TUG has become much more than a test to assess the risk of falls; it depends on dimensions other than those incorporated in conventional bleeding risk scores.

Coupling TUG test and Symptomatic heart failure (HF) in the functional decline may be surprising. Indeed, very few studies have looked at bleeding risk in HF patients, especially those in sinus rhythm, to assess the attributable risk without additional NVAf. European guidelines do not address this issue at all (35). However, symptomatic HF is indeed present in recent bleeding risk scores (22,23). In a Danish cohort, HF patients without NOAC or NVAf seemed to have a MB risk of about 4% at 1 year, 12% at 5 years (61% were treated with aspirin or thienopyridines) (36). In the few clinical trials available in HF patients with sinus rhythm receiving placebo, MB were almost non-existent (0 to 1.2/100 py) (37–39). In contrast, anticoagulant therapy appears to render patients particularly prone to MB. According to several retrospective cohort studies, NOAC were associated with 1.22 to 4.96 MB per 100 py in the presence of NVAf (40,41). The COMMANDER-HF study showed an excess of MB with rivaroxaban compared to placebo in non-NVAf HF patients (39). Finally, a meta-analysis calculated an excess risk for patients with HF taking NOAC (HR 1.88; 95%CI: 1.49-2.38) compared to the control group (antiplatelet or placebo) (42). One reason may be related to the widespread use of rivaroxaban, which is known to have increased bleeding effects compared to other NOACs. Another pathophysiological pathway that may be proposed was illustrated by Gobel et al. (41). In their study, they showed that the therapeutic range was progressively lower the higher the New York Heart Classification (NYHA) class in patients on VKA, with an increased risk of bleeding (HR: 1.40; 95%CI: 1.04-1.89). The underlying mechanism may involve a defect in factor V synthesis and prolongation of prothrombin time in situations of hepatocellular failure. The mechanisms of HF aggravation are proximal congestion due to right ventricular failure and distal hypoxic hepatitis. Studies and clinical trials are lacking, rarely characterize the intensity of the HF patient's symptoms, nevertheless we remain surprised at the differences in major bleeding incidence rates between different cohort databases despite the comparability of protocols.

Different limitations in this study are to be noted. We did not collect enough data on DVT-PE patients to propose an in-depth study in this population. The majority stopped their NOAC treatment after the expected duration of 6 months, only a few continued it. The low exposure to apixaban reported in this study is due to it becoming available a short time before the start of the study. We had a low number of bleeding events during follow-up, with an example being the absence of MB in patients treated for DVT-PE. A larger size study is needed, that could also be used to show the robustness of the functional decline in assessing bleeding risk for NVAf patients taking NOAC and to validate severe anemia as the other key factor to assess bleeding risk in primary care.

We chose to consider two 2 cut-offs for TUG: the 14 sec cut-off is currently commonly accepted as a pathological test whatever the age and the place of living. The 30 sec cut-off was collected to detect patients with a severe deterioration in their functional capacity, affecting most activities (27,43). A limitation of our study and its scope is the large amount of missing data for the TUG, which was not carried out in 10% of cases (see supplemental material). Either it is not routinely performed by GPs due to lack of time or space in their office or it is replaced by an assessment of strength, balance and walking parameters during the patient's movement from the waiting room to the doctor's office. However, if TUG is confirmed as being a better method coupled with symptomatic HF for assessing bleeding risk in patients on NOAC, practitioners will need to re-appropriate this simple and rapid test. Another limitation will be the future validation study, since it will have to collect the TUG data during a clinical activity that is not compatible with the data collected from registries and almost never collected in anticoagulant clinical trials. In our opinion, a reassessment of the best cut-off for bleeding risk in these indications should be made.

Conclusions

Functional decline, a new dimension shows its ability to predict bleeding (severe and all types) in patients treated with NOAC for NVAf or DVT-PE. Severe anemia confirms its potentials to be another key factor assessing MB. Further studies will be needed to confirm this promising clinical observation in the assessment of bleeding risk in primary care patients.

Funding

The CACAO study was supported by the French government through the continuing education of healthcare workers program.

Author contributions

Yoann Gaboreau: conceptualization, methodology, investigation, writing - original draft; Paul Frappé: conceptualization, methodology, supervision; C Vermorel: formal analysis; Alison Foote: writing – Review and Editing; Jean-Luc Bosson: formal analysis, writing - original draft; Gilles Pernod: writing - original draft

Conflicts of Interest

No author has conflict of interest with any of the manuscript

REFERENCES

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857-67.
2. Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother.* juin 2010;44(6):983-93.
3. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 24 nov 2011;365(21):2002-12.
4. Capiou A, Mehuys E, Van Tongelen I, Christiaens T, De Sutter A, Steurbaut S, et al. Community pharmacy-based study of adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart.* nov 2020;106(22):1740-6.

-
5. Ko YJ, Kim S, Park K, Kim M, Yang BR, Lee J, et al. Comparison of bleeding risks among non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Korea adverse event reporting system database. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. janv 2019;10:204209861987673.
 6. Caldeira D, Rodrigues R, Abreu D, Anes AM, Rosa MM, Ferreira JJ. Suspected adverse drug reaction reports with oral anticoagulants in Portugal: a pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf*. avr 2018;17(4):339-45.
 7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
 8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* [Internet]. 31 août 2019 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136>
 9. Ban JW, Perera R, Stevens R. GPs' familiarity with and use of cardiovascular clinical prediction rules: a UK survey study. *BJGP Open*. déc 2020;4(5):bjgpopen20X101081.
 10. Saeed H, Ovalle OG, Bokhary U, Jermihov A, Lepkowska K, Bauer V, et al. National Physician Survey for Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) Anticoagulation Comparing Knowledge, Attitudes and Practice of Cardiologist to PCPs. *Clin Appl Thromb Hemost*. déc 2020;26:1076029620952550.
 11. Heidbuchel H, Dagres N, Antz M, Kuck KH, Lazure P, Murray S, et al. Major knowledge gaps and system barriers to guideline implementation among European physicians treating patients with atrial fibrillation: a European Society of Cardiology international educational needs assessment. *Europace*. 1 déc 2018;20(12):1919-28.
 12. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Therapeutics*. juill 2017;39(7):1456-1478.e36.
 13. Zhuang Y, Dai LF, Chen MQ. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for venous thromboembolism: a meta-analysis. *JRSM Open*. juin 2021;12(6):20542704211010686.
 14. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 avr 2018;39(16):1330-93.
 15. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbøl EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular

- Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 14 févr 2017;6(2):e004517.
16. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320-8.
 17. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 1 nov 2017;120(9):1549-56.
 18. Tchen S, Ryba N, Patel V, Cavanaugh J, Sullivan JB. Validation of Bleeding Risk Prediction Scores for Patients With Major Bleeding on Direct Oral Anticoagulants. *Ann Pharmacother.* déc 2020;54(12):1175-84.
 19. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet.* juin 2016;387(10035):2302-11.
 20. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1369-76.
 21. Proietti M, Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Romiti GF, Marin F, Lip GYH. Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Comparison Between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores. *J Am Heart Assoc.* 18 sept 2018;7(18):e009766.
 22. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart.* déc 2018;5(2):e000931.
 23. AlAmmari M, Sultana K, Alturaiki A, Thomas A, AlBabtain M, AlAyoubi F, et al. The development and validation of a multivariable model to predict the bleeding risk score for patients with non-valvular atrial fibrillation using direct oral anticoagulants in the Arab population. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250502.
 24. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 29 sept 2015;ehv476.
 25. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175167.
 26. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* mars 2020;18(2):131-8.

-
27. Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* févr 1991;39(2):142-8.
 28. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* avr 2005;3(4):692-4.
 29. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* nov 2015;13(11):2119-26.
 30. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM, TRIPOD Group. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *The TRIPOD Group. Circulation.* 13 janv 2015;131(2):211-9.
 31. Schoene D, Wu SMS, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, et al. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* févr 2013;61(2):202-8.
 32. Rockwood K, Awalt E, Carver D, MacKnight C. Feasibility and measurement properties of the functional reach and the timed up and go tests in the Canadian study of health and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* févr 2000;55(2):M70-73.
 33. Kear BM, Guck TP, McGaha AL. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships With Physical and Mental Health Risk Factors. *J Prim Care Community Health.* janv 2017;8(1):9-13.
 34. Pondal M, del Ser T. Normative data and determinants for the timed « up and go » test in a population-based sample of elderly individuals without gait disturbances. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(2):57-63.
 35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
 36. Melgaard L, Overvad TF, Skjøth F, Christensen JH, Larsen TB, Lip GYH. Risk of stroke and bleeding in patients with heart failure and chronic kidney disease: a nationwide cohort study. *ESC Heart Fail.* avr 2018;5(2):319-26.
 37. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J.* juill 2004;148(1):157-64.

38. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK, HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail.* juin 2006;8(4):428-32.
39. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 4 oct 2018;379(14):1332-42.
40. Jackevicius CA, Lu L, Ghaznavi Z, Warner AL. Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Heart Failure And Atrial Fibrillation. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes* [Internet]. févr 2021 [cité 9 déc 2021];14(2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230>
41. Göbel S, Prochaska JH, Eggebrecht L, Schmitz R, Jünger C, Lamparter H, et al. Management of Oral Anti-Coagulation in Patients with Heart Failure-Insights from the ThrombEVAL Study. *Thromb Haemost.* nov 2018;118(11):1930-9.
42. Beggs SAS, Rørth R, Gardner RS, McMurray JJV. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* sept 2019;105(17):1325-34.
43. Thomas JI, Lane JV. A pilot study to explore the predictive validity of 4 measures of falls risk in frail elderly patients. *Arch Phys Med Rehabil.* août 2005;86(8):1636-40.

Table 1: Baseline characteristics of patients

| Characteristics, n (%)* | Total** | NVAf (n: 2 613 – 84.8%) | | | DVT-PE (n : 469 - 15.3%) | | |
|--|--------------|-------------------------|--------------|---------|--------------------------|-------------|---------|
| | | NOAC | VKA | P value | NOAC | VKA | P value |
| Patients | 3 082 | 994 (30.4) | 1 619 (69.6) | | 142 | 327 | |
| Age, years | | | | | | | |
| mean (SD) | 74.3 (0.2) | 75 (0.32) | 76.7 (0.23) | 0.009 | 61.2 (1.5) | 66.4 (0.9) | 0.04 |
| 18 - 64 | 522 (16.9) | 142 (14.3) | 183 (11.3) | | 72 (50.7) | 125 (38.2) | |
| 65-74 | 823 (26.7) | 292 (29.4) | 419 (25.9) | | 31 (21.8) | 81 (24.8) | |
| ≥ 75 | 1 737 (56.4) | 560 (56.3) | 1 017 (62.8) | | 39 (27.5) | 121 (37) | |
| Men physician-report | 1 689 (54.8) | 520 (52.3) | 941 (58.1) | 0.004 | 74 (51.1) | 154 (47.1) | 0.32 |
| Weight, mean (SD) , kg | 79.5 (0.31) | 78.5 (0.54) | 80.1 (0.43) | 0.41 | 81.3 (1.5) | 78.4 (0.95) | 0.72 |
| BMI | | | | | | | |
| mean (SD), kg/m ² | 28.6 (0.1) | 28.3 (0.19) | 28.9 (0.16) | 0.047 | 29 (0.6) | 28.3 (0.35) | 0.17 |
| > 30 | 912 (35.4) | 298 (35.4) | 486 (36.4) | 0.64 | 38 (31.7) | 90 (32.6) | 0.85 |
| Medical history | | | | | | | |
| Hypertension | 2 124 (68.9) | 709 (71.3) | 1 198 (74) | 0.14 | 48 (33.8) | 169 (51.7) | < 0.001 |
| DVT and/or PE | 653 (21.2) | 72 (7.2) | 165 (10.2) | 0.01 | 114 (80.3) | 302 (92.4) | < 0.001 |
| Diabetes | 722 (23.4) | 236 (23.7) | 406 (25.1) | 0.44 | 17 (12) | 63 (19.3) | 0.054 |
| Coronary heart disease and/or MI | 549 (17.8) | 146 (14.7) | 366 (22.6) | < 0.001 | 10 (7) | 27 (8.3) | 0.65 |
| Symptomatic heart failure | 477 (15.5) | 138 (13.9) | 313 (19.3) | < 0.001 | 3 (2.1) | 23 (7) | 0.03 |
| Stroke | 295 (9.6) | 93 (9.3) | 188 (11.6) | 0.07 | 3 (2.1) | 11 (3.4) | 0.46 |
| TIA | 244 (7.9) | 95 (9.6) | 135 (8.3) | 0.29 | 3 (2.1) | 11 (3.4) | 0.46 |
| Peripheral arterial disease | 321 (10.4) | 95 (9.6) | 196 (12.1) | 0.04 | 6 (4.2) | 24 (7.3) | 0.2 |
| Bleeding requiring hospitalization | 200 (6.5) | 52 (5.2) | 127 (7.8) | 0.01 | 2 (1.4) | 19 (5.8) | 0.03 |
| Anemia | 444 (16.2) | 113 (12) | 269 (17.9) | < 0.001 | 17 (12) | 45 (15) | 0.35 |
| Severe anemia | 31 (1.1) | 7 (0.7) | 20 (1.2) | | 0 | 4 (1.2) | |
| Alcoholism | 315 (10.2) | 103 (10.4) | 174 (10.8) | 0.76 | 14 (9.9) | 24 (7.3) | 0.36 |
| Cancer | 92 (3) | 24 (2.4) | 45 (2.8) | 0.57 | 3 (2.1) | 20 (6.1) | 0.06 |
| Timed up and go test as measured by GPs | | | | | | | |
| < 14 sec | 1 717 (55.7) | 588 (59.2) | 826 (51) | 0.001 | 107 (75.4) | 196 (59.9) | 0.008 |
| 14-30 sec | 711 (23.1) | 220 (22.1) | 412 (25.5) | | 18 (12.7) | 61 (18.7) | |
| > 30 sec | 337 (10.9) | 97 (9.8) | 196 (12.1) | | 11 (7.7) | 33 (10.1) | |
| Renal function | | | | | | | |
| No failure (clearance ≥ 60 mL/min) | 2 122 (72.7) | 688 (72.8) | 1073 (68.9) | 0.1 | 117 (94.3) | 244 (83.3) | 0.02 |
| Moderate (30 mL/min ≤ clearance < 60 mL/min) | 770 (26.4) | 250 (26.5) | 467 (30) | | 7 (5.7) | 46 (15.7) | |
| Severe and terminal (clearance < 30 mL/min) | 27 (0.9) | 7 (0.7) | 17 (1.1) | | 0 | 3 (1) | |
| Abnormal liver function | 14 (0.6) | 2 (0.3) | 12 (1) | 0.06 | 0 | 0 | |
| Antiplatelet use | 273 (8.9) | 76 (7.7) | 171 (10.6) | 0.01 | 8 (5.6) | 18 (5.5) | 0.96 |
| NSAIDs use | 37 (1.2) | 16 (1.6) | 17 (1/1) | 0.2 | 3 (2.1) | 1 (0.3) | 0.051 |
| Labile INR as perceived by GP | 444 (22.8) | / | 363 (22.4) | NE | / | 82 (24.8) | NE |
| Functional decline ⁺ | 687 (22.9) | 207 (21.7) | 430 (26.7) | 0.001 | 47 (14.5) | 13 (9.4) | 0.137 |
| Patient adherence as perceived by GP | | | | | | | |
| Not or not very adherent | 179 (5.9) | 65 (6.6) | 86 (5.4) | 0.19 | 11 (7.9) | 17 (5.2) | 0.26 |
| Rather or completely adherent | 2861 (94.1) | 913 (93.4) | 1511 (94.6) | | 128 (92.1) | 309 (94.8) | |
| Duration of anticoagulant treatment >1 year | 2028 (65.8) | 526 (53) | 1268 (78.4) | < 0.001 | 56 (39.4) | 178 (54.4) | 0.003 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | | | | | | | |
| 0 _m or 1 _f | 62 (2.4) | 36 (3.6) | 26 (1.6) | 0.002 | 59 (41.6) | 75 (22.9) | < 0.001 |
| 1 _m or 2 _f | 215 (8.2) | 89 (9) | 126 (7.8) | | 22 (15.5) | 55 (16.8) | |
| ≥ 2 _m or ≥ 3 _f | 2336 (89.4) | 869 (87.4) | 1467 (90.6) | | 61 (43) | 197 (60.4) | |
| HAS-BLED | | | | | | | |
| 0 – 1 | 1649 (53.3) | 627 (63.1) | 716 (44.4) | < 0.001 | 109 (76.8) | 197 (60.4) | < 0.001 |
| 2 | 988 (32.1) | 275 (27.7) | 590 (36.6) | | 32 (22.5) | 91 (27.9) | |
| ≥ 3 | 438 (14.2) | 92 (9.3) | 307 (19) | | 1 (0.7) | 38 (11.7) | |
| Major bleeding | | 21 (2.1) | 21 (1.3) | 0.1 | / | 7 (2.1) | 0.08 |

Méthodologies d'aide à la décision chez le patient traité par anticoagulant oral dans une maladie thromboembolique à partir d'études observationnelles

| | | | | | | | | |
|---------------|--|----------|----------|------|--|---------|---------|------|
| CRNM Bleeding | | 25 (2.5) | 40 (2.5) | 0.94 | | 7 (4.9) | 4 (1.2) | 0.02 |
|---------------|--|----------|----------|------|--|---------|---------|------|

NVAF: non-valvular atrial fibrillation, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, NOAC: Non vitamin K oral antagonists, VKA: vitamin-k antagonists, SD: standard deviation, BMI: body mass index, MI: myocardial infarction, TIA: transient ischemic attack, NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drug, INR: international normalized ratio, GP: general practitioners, CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure – Hypertension - Age ≥75 years - Diabetes Mellitus - Prior Stroke or TIA or thromboembolism - Vascular disease - Age 65–74 year - Sex category, HAS-BLED: Hypertension - Abnormal renal and liver function – Stroke – Bleeding - Labile INR – Elderly - Drugs or alcohol, CRNM: Clinically relevant non-major bleeding.

* Characteristics are number and percentage (n (%)), except from specific indicates (i.e. mean and standard deviation)

**Denominators may be lower than 3,082 due to missing data for some variables at inclusion.

+ Functional decline was defined as symptomatic heart failure or Timed up and go test > 30 sec

Table 2: Cox univariate analysis of individual risk factors for major bleeding (MB) and clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) in patients on non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) for non-valvular atrial fibrillation

| Risk Factors | NOAC (n : 994) | |
|--|------------------------------|---|
| | MB Hazard Ratio – (95%CI) | MB + CRNMB Hazard Ratio – (CI 95%CI) |
| Age, years (Ref : 18 – 64 years) | | |
| 65 -74 | 0.39 (0.065 – 2.35) | 0.9 (0.37 – 2.18) |
| > 75 | 1.52 (0.44 – 5.28) | 1.15 (0.53 – 2.5) |
| Female sex | 1.02 (0.51 – 2.49) | 0.85 (0.49 – 1.48) |
| BMI > 30 | 1.42 (0.53 – 3.82) | 1.22 (0.67 – 2.22) |
| Hypertension | 0.8 (0.31 – 2.02) | 0.1 (0.5 – 1.62) |
| Antecedent DVT and/or PE | 0.3 (0.04 – 2.26) | 0.83 (0.37 – 1.5) |
| Diabetes | 0.93 (0.3 – 2.8) | 1.15 (0.6 – 2.17) |
| Coronary heart disease and/or MI | 1.17 (0.34 – 4.02) | 0.94 (0.42 – 2.1) |
| Functional decline ⁺ | 3.78 (1.53 – 9.29)** | 2.07 (1.16 – 3.71)* |
| Stroke | / | 0.87 (0.31 – 2.42) |
| TIA | / | 0.48 (0.12 – 2) |
| Peripheral arterial disease | 0.55 (0.73 – 4.12) | 0.8 (0.29 – 2.22) |
| Bleeding requiring hospitalization | / | / |
| Anemia | 1.02 (0.23 – 4.42) | 0.7 (0.25 – 1.96) |
| Severe anemia | 9.73 (1.29 – 73.38) ** | 4.6 (0.63 – 33.54) |
| Alcoholism | 1.67 (0.48 – 5.7) | 0.94 (0.37 – 2.37) |
| Cancer | / | / |
| Renal function (Clearance; Ref ≥ 60 mL/mn) | | |
| 30 - 59 | 1.19 (0.43 – 3.35) | 0.88 (0.45 – 1.72) |
| < 30 | 1.5 (0.2 – 11.4) | 0.96 (0.23 – 3.98) |
| Abnormal liver function | / | / |
| Antiplatelet use | 2.36 (0.69 – 8.1) | 1.65 (0.7 – 3.9) |
| NSAIDs use | / | / |
| DVT- PE indication (Ref : NVAf) | / | 0.71 (0.32 – 1.57) |
| Patient adherence | 1.26 (0.17 – 9.42) | 1.1 (0.34 – 3.55) |
| Duration of anticoagulant therapy >1 year | 1.17 (0.47 – 2.9) | 0.7 (0.4 – 1.22) |

* p-value < 0.2

** p-value p-value < 0.05

⁺ Functional decline was defined as symptomatic heart failure or Timed up and go test > 30 sec

Table 3: Final multiple regression analysis explaining major bleeding or all bleeding (major and clinically relevant non-major bleedings) in patients prescribed non-vitamin K oral anticoagulant due to non-valvular atrial fibrillation (NVAF) or in all indications (NVAF + Deep Vein Thromboembolism – Pulmonary Embolism DVT - PE)

| Risk factor* | NVAF (n: 984) | | NVAF + DVT-PE (n: 1125) | |
|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|
| | Major bleeding (19) | All bleeding (44) | Major bleeding (19) | All bleeding (51) |
| Anemia | 0.76 (0.17 – 3.37) | | 0.75 (0.17 – 3.33) | |
| Severe anemia | 7.18 (0.95 – 54.53) | | 7.78 (1.02 – 59.17) | |
| Functional decline | 3.52 (1.42 – 8.79) | 2.12 (1.41 – 3.98) | 3.78 (1.51 – 9.4) | 2.17 (1.2 – 3.9) |

Supplementary materiel

Table S1: Distribution of missing data on characteristics at inclusion before and after multivariate logistic regression a. Timed up and go test; b. Renal impairment; c. anemia)

a.

| Major bleeding n (%) | Timed up and go test before imputation | | | | Total |
|----------------------|--|-------------|------------|------------|-------|
| | < 14 sec | 14 – 30 sec | > 30 sec | Missing | |
| No | 1704 (56.1) | 696 (22.9) | 324 (10.7) | 312 (10.3) | 3036 |
| Yes | 13 (28.3) | 15 (32.6) | 13 (28.3) | 5 (10.9) | 46 |
| Total | 1717 (55.7) | 711 (23.1) | 337 (10.9) | 317 (10.3) | 3082 |

| Major bleedings n (%) | Timed up and go test after statistical distribution | | | Total |
|-----------------------|---|-------------|------------|-------|
| | < 14 sec | 14 – 30 sec | > 30 sec | |
| No | 1919 (63.2) | 790 (26) | 327 (10.8) | 3036 |
| Yes | 14 (30.4) | 19 (41.3) | 13 (28.3) | 46 |
| Total | 1933 (62.7) | 809 (26.3) | 340 (11) | 3082 |

Variables taken into account to estimate the probability that an item of missing data belongs preferentially to one of the 3 classes: age, sex, stroke, transient ischemic attack, anemia, alcoholism, prior bleeding requiring hospitalization, abnormal liver function, renal impairment, cancer, hypertension, NSAIDs use, symptomatic heart failure, diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, peripheral arterial disease

b.

| Major bleeding n (%) | Renal impairment before imputation (Clearance mL/min) | | | | Total |
|-------------------------|---|------------|-------------|-----------|-------|
| | < 30 | 30 - 59 | ≥ 60 | Missing | |
| No | 24 (0.8) | 757 (24.9) | 2093 (68.9) | 162 (5.3) | 3036 |
| Yes | 3 (6.5) | 13 (28.3) | 29 (63) | 1 (2.2) | 46 |
| Total | 27 (0.8) | 770 (25) | 2122 (68.9) | 163 (5.3) | 3082 |

| Major bleeding n (%) | Renal impairment after statistical distribution | | | Total |
|-------------------------|---|------------|-------------|-------|
| | < 30 | 30 - 59 | ≥ 60 | |
| No | 106 (3.5) | 789 (26) | 2141 (70.5) | 3036 |
| Yes | 3 (6.6) | 14 (30.4) | 29 (63) | 46 |
| Total | 109 (3.5) | 803 (26.1) | 2170 (70.4) | 3082 |

Variables taken in account to estimate the probability that an item of missing data belongs preferentially to one of the 3 classes: age, sex, stroke, transient ischemic attack, anemia, cancer, hypertension, NSAIDs use, diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, peripheral arterial disease, prior deep venous thromboembolism – pulmonary embolism, body mass index, timed up and go test

c.

| Major bleeding n (%) | Anemia at inclusion | | | | Total |
|-------------------------|---------------------|------------|---------------|------------|-------|
| | Absence | Anemia | Severe anemia | Missing | |
| No | 2242 (73.9) | 433 (14.3) | 28 (0.9) | 333 (11) | 3036 |
| Yes | 28 (60.9) | 11 (23.9) | 3 (6.5) | 4 (8.7) | 46 |
| Total | 2270 (73.7) | 444 (14.4) | 31 (1) | 337 (10.9) | 3082 |

| Major bleedings n (%) | Anemia after statistical distribution | | | Total |
|--------------------------|---------------------------------------|------------|---------------|-------|
| | Absence | Anemia | Severe anemia | |
| No | 2570 (84.7) | 438 (14.4) | 28 (0.9) | 3036 |
| Yes | 32 (69.6) | 11 (23.9) | 3 (6.5) | 46 |
| Total | 2602 (84.4) | 449 (14.6) | 31 (1) | 3082 |

Variables taken in account to estimate the probability that an item of missing data belongs preferentially to one of the 3 classes: age, sex, stroke, transient ischemic attack, anemia, cancer, hypertension, NSAIDs use, diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, peripheral arterial disease, prior deep venous thromboembolism – pulmonary embolism, body mass index, timed up and go test

3.1.4 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD

Dans la population traitée par AOD, parmi les 994 (802 personnes-années) patients présentant une FANV, le taux d'incidence des hémorragies majeures (HM) était de 2,4/100 pa, et de 5,5/100 pa pour les hémorragies non majeures cliniquement pertinent (HNMCP). Dans les analyses multivariées de Cox, seul le *Timed Up and Go test* (TUG) (seuil > 14 secondes) était fortement associé à l'HM (HR = 6,95, IC95 = 1,9 - 3,2). Un TUG avec un seuil > 30 secondes

était fortement associé à l'HM (HR = 10,4, IC95 = 2,94 - 36,9) et à tous les saignements (HM + HNMCP) (HR = 3,23, IC95 = 1,52 - 6,86) chez les patients atteints de FANV.

Si l'on considère les deux indications (FANV et TVP-EP), un TUG > 14 secondes (HR = 5,7, IC95 = 1,7 - 18,6) et une insuffisance cardiaque symptomatique (HR = 2,7, IC95 = 1,04 - 7) étaient des facteurs indépendants clés associés à la MB chez les patients à qui l'on avait prescrit un OAD. Les temps de TUG > 30 secondes étaient associés à la MB (HR 8,7, 95%IC= 2,4 - 31,7) et à toutes les hémorragies (MB + CRNMB) (HR 3, 95%CI 1,5 - 6).

3.1.5 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK

Pre-existing anemia as an independent prognosis risk factor for major bleeding in Vitamin K Anticoagulant-treated NVAf or VTE patients in primary care: results of the CACAO prospective cohort by multivariable prediction model.

Abstract

Purpose: The ability of bleeding risk scores to predict major bleeding (MB) or clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) is debatable, especially in non-selected patients in primary care. In addition, the ability to predict bleeding risk of simple variables were reported

Objective: The primary objective of this study was to test the different bleeding scores. Secondary objectives were to validate that severe anemia is the most predictive factor for estimating bleeding risk in primary care and to assess the effect of functional decline (estimated by Timed Up and Go (TUG) test or symptomatic heart failure) on bleeding occurrence.

Methods: Our study is ancillary from the CACAO study. The CACAO study is a multicenter prospective cohort study, conducted among ambulatory patients taking an oral anticoagulant (non-vitamin K and vitamin K antagonists - VKA). Participants were treated for non-valvular atrial fibrillation (NVAf) or venous thromboembolism (VTE). They were followed as usual during one year by their general practitioners who collected available data. MB and CRNMB were the main outcome at one year. In this approach, the following scores were calculated: mOBRI, Shireman, Kuijer, HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED, RIETE, VTE-BLEED, ACCP score, Rutherford, ABH-Score, GARFIEL-AF and ORBIT. Cox model was used to realize univariate and multivariate logistic regression to determine the best model explaining major and CRNM bleed events only in patients treated patients with VKA.

Results: The incidence rate of MB was 1.46 (95% CI: 0.94 – 2.26) per 100 person-year at 1-year for patients treated for NVAf, 3.05 (95% CI 1.46 – 6.44) for VTE. All tested scores demonstrated a poor to moderate ability to predict major bleedings or CRNM in Vitamin K antagonist treated-patients. The C-statistics range respectively from 0.47 to 0.66 or 0.5 to 0.55 for NVAf, from 0.41 to 0.77 or 0.51 to 0.65 for VTE. Anemia was strongly associated with MB in the cohort: HR 2.77 (95% CI: 1.2 – 6.36), severe anemia even more so: HR 12.9 (95% CI: 2.76 – 60.35). Clinical signs of functional decline, easily identified by GPs (TUG or symptomatic heart failure) were also associated with bleeding.

Conclusions: All scores demonstrated a poor to moderate ability to predict major or all bleedings in patients with VKA. Pre-existing anaemia is a major prognostic factor associated with the occurrence of bleeding. Functional decline appears to be relevant to detect at-risk bleeding patients by GPs.

Keywords: Bleeding score; Prognosis; Risk assessment; Vitamin K antagonist; Bleeding;

INTRODUCTION

Oral anticoagulant treatment (OAC) was a major breakthrough in recent decades in the primary and secondary prevention of thromboembolic diseases. By contrast, OAC use is associated with an increased risk of major hemorrhages, approximately 1% per year up to 4.2% - 7% in AF-treated patients (1,2). Several predictive scores were proposed to evaluate bleeding risk, especially in vitamin-K antagonist (VKA)-treated patients (3–10). These scores were initially developed from cohorts of hospitalized patients or ancillary studies from clinical trials, with significant methodological differences between them. These had neither inclusion criteria nor definitions of the same variables of interest or the same outcome. Finally, some validation studies for extended use showed low predictive abilities in clinical practice in different populations, indications or study sites (11,12). More recently, nationwide registries were used to develop new bleeding scores especially in non-vitamin K oral anticoagulation (NOAC) treated patients, leaving those treated with VKAs in disuse (13–15). Indeed, to date, none has met with sufficient qualities for reliable use in clinical practice, especially in primary care. We have already shown that the choice of anticoagulant therapeutic class depends on the patient profile (16). We also previously showed that anaemia was the key factor independently associated with major bleedings (MB) and clinically relevant non-major bleedings (CRNMB) in selected VKA-treated patients (17,18). This ancillary study from the CACAO cohort (Comparison of Events and Circumstances with Oral Anticoagulants) proposed firstly to test the ability of different scores to predict bleeding in primary care patients and aim to derive a new putative score specific to this population. Secondly, we aim to confirm the hypothesis that prior severe anemia was the most predictive factor to be taken into account in the assessment of bleeding risk in this population. Thirdly, we explore discriminative capacity of functional status (defined by clinical variables Timed up and go test (TUG) and symptomatic heart failure) in assessing bleeding risk.

METHODS

Study design

Our study derived from the CACAO study, a multicenter prospective observational cohort, conducted by 463 GPs distributed over 47 different areas of France. In the CACAO study, unselected primary care patients having an oral anticoagulant (NOAC or VKA) were concerned when they were treated for NVAf (non-valvular atrial fibrillation) or VTE (venous thromboembolism) (16,19). Patient demographics, comorbidities, medication history, indication for anticoagulant use were collected at baseline. GPs prospectively collected available data about bleeding events every three months during 1 year. In the present approach, only patients treated by VKA were analyzed.

Score calculation

Anaemia was defined as haemoglobin below 130 g/l in men, 120 g/l in women, severe anemia was < 100 g/l for both sex. Functional status was evaluated using the TUG and symptomatic heart failure defined by a New York Heart Association functional classification ≥ 2 or reduced left ventricular ejection fraction <40% (20,21). The information collected at the inclusion was used to calculate CHA₂DS₂VASc (22) and the following bleeding risk scores: Shireman et al. (3), mOBRI (4), Kuijjer et al. (5), HEMMORR₂HAGES (6), HAS-BLED (7), ATRIA (8), ACCP score (9), ORBIT(23), RIETE (10), VTE-BLEED (24), Rutherford et al., ABH-Score (14), GARFIEL-AF (25). Each score was calculated according to the methods described in their

respective creation and validation studies, except for a few variables: alcohol consumption (HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, SHIREMAN) was defined as absence-normal or excessive without precision by GPs. Labile INR (HAS-BLED) was only declared by GPs feeling. Others variables like genetic variability of cytochrome P450 2C9 (HEMORR₂HAGES), or platelet account (RIETE and ACCP score) were not available. Abnormal prothrombin time (RIETE) at inclusion was not measured because all patients were already treated with VKAs. For news scores developed after CACAO data collection (ACCP score, Rutherford, VTE-BLEED or GARFIELD-AF scores), some variables were not collected, such as chronic obstructive pulmonary disease and hospitalisation in the past year (Rutherford), heart rate or carotid artery occlusion (GARFIELD-AF) or the presence of metastatic cancer (ACCP score). When information on a parameter was missing, no point was given. After reviewing all creation-validation original studies of the different scores, we determined threshold values for each score corresponding to a 5% incidence rate of MB and defined it as a high-risk category. Because of the RIETE outcome (for memory: occurrence of fatal bleeding), we decided to take for it a 2% cut-off, corresponding to his intermediate risk category. We kept only the scores with a c-statistic > 0.6 in our study.

Outcomes

The primary outcome was the occurrence, over a one year period observation, of an on-treatment major bleeding (MB) event, according to the ISTH: bleeding resulting in hemodynamic instability (systolic blood pressure <90 mmHg or a decrease of 40 mmHg or signs of shock), bleeding requiring haemostatic intervention, bleeding requiring blood transfusion (> 2 units red blood cells), bleeding in a critical area or organ threatening the vital or functional prognosis, external bleeding uncontrollable by the usual means, decreased in haemoglobin > 20g/l (26). Clinically relevant no-major bleedings (CRNMB) were defined by bleedings not met criteria of a major one but following criteria: requiring medical intervention by a healthcare professional or leading to hospitalization or increased level of care, prompting a face to face evaluation (27). Major events were validated by an independent committee based on supporting documents. CRNMB events were collected but not analysed by the validation committee.

Statistics

Characteristics of the study population were reported as numbers and percentage, mean and standard deviation. Comparisons were performed using Chi-squared or Fisher's exact test for qualitative variables, and Student's t-test for continuous variables. Score performance was determined by calculating the area under the ROC curve with its 95% confidence interval (CI). The discriminatory capacity of a score in the low, intermediate or high bleeding risk groups was evaluated by the c-statistic. The area under the curve (AUC) for each of the scores were compared using the approach described by DeLong et al. (28). Imputation of missing data was performed using a multivariate logistic regression model associating the different clinical and biological variables. These could be related to the probability of a patient having the characteristic of the variable to be explained. Cox proportional-hazards regression was used to analyse the time to the first MB episode taking in account censoring. To construct "all bleeds" variable, which includes both major and non-major bleeds, we considered in prior MB events. When these did not occur, the first CRNMB episode was taking in account censoring. Afterwards, From the univariate analysis, a p-value level of 0.2 was used as a threshold to enter a variable predictor into a backwards elimination model. We used in this Cox model only the time of exposure of patients during their first prescription of VKA. We took as censoring date patients who stopped their treatment or made a switch of therapeutic class. General principles

from the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) statement were followed to construct our model (29). We performed analysis using Stata® version 15.0 (StataCorp, College Station, Texas) on OSX software. A two sided $p < 0.05$ was considered significant.

Ethics

The CACAO study was supported by the French government via the continuing professional development of investigators. This study was approved by the ethical committee of the University Hospital of Saint-Etienne (IRBN112014/CHUSTE). Its protocol has been registered in ClinicalTrials.gov (NCT02376777). All patients received written information about the study, emphasizing their right to refuse participation, or to withdraw at any time. No written informed consent was required for inclusion.

RESULTS

Between April and December 2014, 1946 non-selected VKA treated patients were enrolled by their GPs. In NVAF group and in VTE group, 1369 person-year (py) and 228 py were followed, respectively. During 1-year follow-up study, 43 have switch VKA to NOAC therapeutic class and 134 have definitively stopped their oral anticoagulation, in most of cases because of the end of time treatment (for DVT-PE at 6 month) or the therapeutic indication was no longer maintained. The population baseline characteristics was detailed in table 1. According to their indication, patient's characteristics were often different with tendency of more ageing and comorbidities in NVAF group, except from weight, anemia, prior bleeding requiring hospitalization or labile INR for example. At one year of follow-up, 28 MB (21 in NVAF group) and 44 CRNMB (40 in NVAF) were occurred. The incidence rate of MB was 1.46/100py (95% CI: 0.94 – 2.26) at 1-year in NVAF group, 3.05/100py (95% CI: 1.46 – 6.44) per 100 py in VTE group. The incidence rate of all bleedings (MB + CRNMB) was 4.38/100py (95% CI: 3.4 – 5.6) in NVAF group, 4.81/100py (95% CI: 2.66 – 8.68) in VTE group.

According to the number of scores that categorize the patient as “high risk” (defined as MB >5% at 1 year), only 235 (12%) among the 1946 patients were not classified at high risk of MB (Table 2). Twenty-seven percent of patients were classified at high risk by at least 5 scores, of whom 15 MB occurred. The rate of MB was more than 2% only when a same patient was classified at high risk by at least 7 scoring models among the 9 tested. Table 2 shows a certain heterogeneity in the degree of agreement of all scores in classifying the same patients at high risk. Two scores appear to be more sensitive in detecting a high-risk patient profile: the Rutherford is the only one to classify the 2 bleeding patients at high-risk. When 2 scores together classified the same patient at risk, the ACCP participated for 4 of 5 patients, the Rutherford for 2 of 5. Shireman only detected 7 patients in high risk with no MB event. Therefore, a 3.54/100py (95% CI: 2.13 – 5.87) incidence of MB was observed at one year when a patient was classified as high risk by 5 or more scores (Table 3), with a higher incidence in VTE patients – 7.19/100py (95% CI: 2.31 – 22.29). Risk categorization for all scores for patients treated with VKAs, depending on the therapeutic indication (NVAF or VTE), was detailed in supplementary materiel. All of these predictive scores showed a low discriminative capacity for predicting haemorrhagic risk in NFAV patients. In VTE patients, four of the 15 exceeded a c-statistic > 0.7 but < 0.8.

Table 4 showed that anemia, prior bleeding requiring hospitalization and functional decline were strongly associated with MB in univariate analysis. For all bleed events, only patient adherence according to GPs was strongly associated. The multivariate analysis detailed in table 5 confirm that anemia was stronger associated with MB in all indications: HR 2.77 (95% CI: 1.2 – 6.36), severe anemia even more so: HR 12.9 (95% CI: 2.76 – 60.35). Patient adherence

was a protection factor: HR 0.44 (95% CI 0.2 – 0.97). As pre-existing anemia, functional decline is also a strong predictor of MB. Subsequently, in this specifically primary care cohort, we tried to construct a new bleeding risk score, particularly in NVAF, with 1 point for each variable except for severe anemia, to which we assigned 2 points. In this score we defined 2 risk categories with a cut-off point of ≥ 2 (Table 6). However, the AUC was moderately interesting with a c-statistic=0.68 (95% CI: 0.55 – 0.8) to predict MB. To predict all bleedings, a c-statistic=0.54 (95% CI: 0.47 – 0.6) was calculated. .

DISCUSSION

Main results

We report the results of a national prospective cohort study of primary care patients under VKA, followed up by general practitioners. This study confirms that the presence of anaemia during VKA treatment, especially if it is severe, is strongly associated with the occurrence of MB whatever the therapeutic indication. Altered functional status, represented by severe TUG or symptomatic heart failure, deserve particular attention. The various clinical scores reported in the literature were tested on this unselected population consulting their GP. All of theirs have a c-statistic < 0.7 in NVAF patients. Therefore, in our CACAO-derived study, HAS-BLED score, recommended by ESC Guidelines (Grade IIa, Level B) does not meet sufficient discriminatory capabilities (0.64 (95% CI 0.51-0.77) to be use by GPs in clinical practice (30,31). The available predictive scores, and also our simplified measurement score, for bleeding risk are not convincing despite all the efforts to validate them in primary care since four decades.

Comparison with the existing literature

Symptomatic heart failure (HF) is not yet recognized as a potential modifiable bleeding risk by Guidelines but it recently appears in 2 recent bleeding scores in direct oral anticoagulant treated patients (i.e. dabigatran, rivaroxan, apixaban) (14,31,32). Furthermore, the median prevalence estimated for all type HF in elderly was relatively high: 11.8% (95% CI: 4.7–13.3). One reason could be that this variable reflects an indicator of reduced functional status. Functional capacity can be defined as "the ability to perform activities of daily living that require sustained submaximal aerobic metabolism" (33). Patients with heart failure have an impaired functional status caused by skeletal muscle dysfunction, reduced pulmonary and cardiac reserves, associated with exercise intolerance (34,35). Denfeld et al. showed in a recent meta-analysis that HF was further associated with frailty in 44% of cases (95% CI: 36.2%-52.8%) (36). This functional decline appears to be closely correlated with age, NYHA III/IV and clinical outcomes such as impaired quality of life, hospitalization and death in HF patients. (35,37) These results, together with the interest of TUG as a marker of functional decline and its predictive link with MB, suggest further research in the area of functional status as an easy-to-use parameter in primary care (20).

A formal evaluation strategy using a bleeding risk score was proposed by the ESC, taking into account the different risk factors and the interaction between non-modifiable and modifiable risk factors (30). After that, the guideline developed by ESC suggest focusing on modifiable risk factors at initiation of VKA-treatment and ensuring that changes in the bleeding risk profile are identified (i.e: a intermediate risk profile upgraded into a severe one) in follow-up period. In this way, Chao et al. confirmed the link between the occurrence of a new modifiable bleeding risk factors and severe bleeding, hence the interest of detecting a change in the risk profile (30,38). He showed a 3.5-fold higher risk of MB in the first 3 months amongst patients who had a change in their bleeding risk profile. To date, no good quality clinical trial exists to show

that the management of a modifiable risk factor leading to a reduction in a bleeding risk profile effectively reduces the occurrence of major bleeding in patients at high risk of bleeding (39,40).

Strengths and limits

There are several limitations to this study: the first is the low number of bleeding events identified in patients consulting their GP, 27 MB in total. As patients were not selected, majority of them were already treated with VKA at the time of inclusion, reducing the excess risk of bleeding in the first trimester (41). This low number of bleeding events could make the robustness of our multivariate analyses fragile, and perhaps weaken the discriminatory quality of the different scores tested. This data nevertheless confirms that from a primary care perspective, MB is fortunately rare. We can generalize our data to all patients treated with VKA in France since the population was not selected, covered the whole country and the majority of them consult their GPs for treatment renewal. The second limitation is the lack of power to confirm with certainty that severe anemia is the variable most strongly associated with the occurrence of MB in patients treated for NVAf. However, by increasing the power by merging data from the 2 selected therapeutic indications, severe anemia confirms its major predictive role. The third is the low reproducibility of the “labile INR” variable, which is found in our final model. Indeed, it only corresponds to the perception of GPs but its definition is changing over time and the time spent in the target zone is not available in daily practice (7,40). The fourth is due to the design of the study proposing to attach a continuing medical education program to this study, it is possible that the participating physicians are more sensitive to training, medical information and/or the subject of anticoagulants than the average GP. The fifth is due to a statistical bias related to the fact that diabetes would be a protective parameter against bleeding (OR: 0.29; 95% CI: 0.08 - 0.98). On the contrary, it has long been known to be a risk factor in multiple studies (3,4,9,25).

Conclusions

This derived study of CACAO cohort validates the hypothesis of a major association between anemia, especially severe anemia, and severe bleeding in primary care in patients treated with VKA. It also confirms the low relevance of existing bleeding risk scores that can be used by GPs based on available practice data. This study suggests further research into the identification of easy-to-use markers of functional decline in primary care. Thus, we suggest a pragmatic approach: at the initiation of VKA therapy whatever the indication, GPs can simply assess the MB risk by measuring hemoglobin and looking for functional decline, both of which are potentially modifiable factors. They could focus at regular intervals these 2 parameters with labile INR detection. Promoting patient adherence could prevent all types of bleeding. Even if we do not yet have proof that the correction of these factors reduces the risk of bleeding, it remains interesting for the GP in a patient-centered approach

References

1. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. déc 2011;106(6):997-1011.
2. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):257S-298S.

3. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. nov 2006;130(5):1390-6.
4. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American Journal of Medicine*. août 1998;105(2):91-9.
5. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 8 mars 1999;159(5):457-60.
6. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. mars 2006;151(3):713-9.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
8. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 juill 2011;58(4):395-401.
9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. févr 2016;149(2):315-52.
10. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. août 2013;132(2):175-9.
11. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Annals of hematology*. oct 2011;90(10):1191-200.
12. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken E V, Lip GYH, van der Meer FJM, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PloS one*. 2015;10(4):e0122520.
13. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 29 sept 2015;ehv476.
14. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart*. déc 2018;5(2):e000931.

-
15. Proietti M, Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Romiti GF, Marin F, Lip GYH. Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Comparison Between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores. *J Am Heart Assoc.* 18 sept 2018;7(18):e009766.
 16. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenham N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175167.
 17. Gaboreau Y, Zenatti N, Vermorel C, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment. *J Thromb Thrombolysis.* juill 2018;46(1):84-7.
 18. Zenati N, Gaboreau Y, Provencher CB, Albaladejo P, Bosson JL, Pernod G. Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: Results of the SCORE prospective cohort. *Thrombosis Research.* mars 2017;151:83-8.
 19. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenham N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* mars 2020;18(2):131-8.
 20. Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* févr 1991;39(2):142-8.
 21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
 22. 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.* 13 juin 2001;285(22):2864-70.
 23. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European heart journal.* 7 déc 2015;36(46):3258-64.
 24. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1369-76.
 25. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 21 déc 2017;7(12):e017157.
 26. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* avr 2005;3(4):692-4.

27. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. nov 2015;13(11):2119-26.
28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. sept 1988;44(3):837-45.
29. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM, TRIPOD Group. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *The TRIPOD Group. Circulation*. 13 janv 2015;131(2):211-9.
30. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 1 mars 2018;254:157-61.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
32. AlAmmari M, Sultana K, Alturaiki A, Thomas A, AlBabtain M, AlAyoubi F, et al. The development and validation of a multivariable model to predict the bleeding risk score for patients with non-valvular atrial fibrillation using direct oral anticoagulants in the Arab population. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250502.
33. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 17 juill 2007;116(3):329-43.
34. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2019;73(17):2209-25.
35. Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L, et al. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study: 6MWT in heart failure. *Eur J Heart Fail*. févr 2019;21(2):218-26.
36. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 1 juin 2017;236:283-9.

-
37. Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Cuesta-Vargas AI. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2020;20(1):512.
 38. Chao TF, Lip G, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* avr 2018;47(04):768-77.
 39. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: The mAFA (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract.* juill 2019;73(7):e13352.
 40. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med.* oct 2020;133(10):1195-1202.e2.
 41. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet.* août 1996;348(9025):423-8.

Table 1: Baseline characteristics of patients treated with VKA (n: 1946)

| Characteristics, n (%)* | Total** | NVAF | DVT-PE | P value |
|--|--------------|-------------|-------------|---------|
| Patients | 1946 | 1619 (83.2) | 327 (16.8) | |
| Age, years | | | | |
| mean (SD) | 75.0 (0.26) | 76.7 (0.23) | 66.4 (0.89) | < 0.001 |
| 18 - 64 | 308 (15.8) | 183 (11.3) | 125 (48.2) | |
| 65-74 | 500 (25.7) | 419 (25.9) | 81 (24.8) | |
| ≥ 75 | 1138 (58.5) | 1017 (62.8) | 121 (37) | |
| Male | 1095 (56.3) | 941 (58.1) | 154 (47.1) | < 0.001 |
| Weight. mean (SD), kg | 79.9 (0.4) | 80.2 (17.4) | 78.4 (17.3) | 0.81 |
| BMI | | | | |
| mean (SD), kg/m ² | 28.7 (0.15) | 28.9 (0.16) | 28.3 (0.35) | 0.74 |
| > 30 | 576 (35.7) | 486 (36.4) | 90 (32.6) | 0.23 |
| Personal history | | | | |
| Hypertension | 1367 (70.3) | 1198 (74) | 169 (51.7) | < 0.001 |
| DVT and/or PE | 467 (24.0) | 165 (10.2) | 302 (92.4) | < 0.001 |
| Diabetes | 469 (24.1) | 406 (25.1) | 63 (19.3) | 0.03 |
| Coronary heart disease and/or MI | 393 (20.2) | 366 (22.6) | 27 (8.3) | < 0.001 |
| Symptomatic heart failure | 336 (17.3) | 313 (19.3) | 23 (7) | < 0.001 |
| Stroke | 199 (10.2) | 188 (11.6) | 11 (3.4) | < 0.001 |
| TIA | 146 (7.5) | 135 (8.3) | 11 (3.4) | 0.01 |
| Peripheral arterial disease | 220 (11.3) | 196 (12.1) | 24 (7.3) | 0.01 |
| Bleeding requiring hospitalization | 146 (7.5) | 127 (7.8) | 19 (5.8) | 0.2 |
| Anemia | 338 (17.4) | 289 (17.9) | 49 (15) | 0.212 |
| Severe anemia | 24 (1.2) | 20 (12.2) | 4 (1.2) | 0.986 |
| Alcoholism | 198 (10.2) | 174 (10.8) | 24 (7.3) | 0.06 |
| Cancer | 65 (3.3) | 45 (2.8) | 20 (6.1) | 0.01 |
| Timed up and go test | | | | |
| < 14 sec | 1 022 (52.5) | 826 (51) | 196 (59.9) | 0.02 |
| 14-30 sec | 473 (24.3) | 412 (25.5) | 61 (18.7) | |
| > 30 sec | 229 (11.8) | 196 (12.1) | 33 (10.1) | |
| Renal function | | | | |
| No failure (clearance ≥ 60 mL/min) | 1 317 (67.7) | 1073 (66.3) | 244 (74.6) | < 0.001 |
| Moderate (30 mL/min ≤ clearance < 60 mL/min) | 513 (26.4) | 467 (28.8) | 46 (14.1) | |
| Severe and terminal (clearance < 30 mL/min) | 20 (1.0) | 17 (1) | 3 (1) | |
| Abnormal liver function | 12 (0.6) | 12 (1) | 0 | 0.12 |
| Antiplatelet use | 189 (9.7) | 171 (10.6) | 18 (5.5) | 0.01 |
| NSAIDs use | 18 (0.9) | 17 (1.1) | 1 (0.3) | 0.2 |
| Labile INR as perceived by GP | 444 (22.8) | 363 (22.4) | 81 (24.8) | 0.36 |
| Patient adherence as perceived by GP | | | | |
| Not or not very adherent | 103 (5.4) | 86 (5.4) | 17 (5.2) | 0.9 |
| Rather or completely adherent | 1 820 (94.6) | 1511 (94.6) | 309 (94.8) | |
| Duration of anticoagulant treatment >1 year | 1 446 (74.3) | 1268 (78.4) | 178 (54.4) | < 0.001 |

| CHA ₂ DS ₂ -VASc | | | | |
|--|-------------|-------------|------------|---------|
| 0 _m or 1 _f | 101 (5.2) | 26 (1.6) | 75 (22.9) | < 0.001 |
| 1 _m or 2 _f | 181 (9.3) | 126 (7.8) | 55 (16.8) | |
| ≥ 2 _m or ≥ 3 _f | 1664 (85.5) | 1467 (90.6) | 197 (60.2) | |
| HAS-BLED | | | | |
| 0 – 1 | 109 (5.6) | 60 (3.7) | 49 (15) | < 0.001 |
| 2 | 1485 (76.6) | 1246 (77.3) | 239 (73.3) | |
| ≥ 3 | 345 (17.8) | 307 (19) | 38 (11.7) | |
| Major bleedings | 28 (1.4) | 21 (1.3) | 7 (2.1) | 0.24 |
| CRNM Bleedings | 44 (2.3) | 40 (2.5) | 4 (1.2) | 0.17 |

NVAF: non-valvular atrial fibrillation, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, VKA: vitamin-k antagonists, SD: standard deviation, BMI: body mass index, MI: myocardial infarction, TIA: transient ischemic attack, NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drug, INR: international normalized ratio, GP: general practitioners, CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure – Hypertension - Age ≥75 years - Diabetes Mellitus - Prior Stroke or TIA or thromboembolism - Vascular disease - Age 65–74 year - Sex category, HAS-BLED: Hypertension - Abnormal renal and liver function – Stroke – Bleeding - Labile INR – Elderly - Drugs or alcohol, CRNM: Clinically relevant non-major bleeding.

* Characteristics are number and percentage (n (%)), except from specific indicates (i.e. mean and standard deviation)

**Denominators may be lower than 3082 due to missing data for some variables at inclusion.

Table 2: Major bleeding (MB) and all (major and clinically relevant non-major) bleeding rates at one year according to the number of scores that categorize the patient as “high risk” (defined as MB >5% at 1 year)

| No. of scores classifying patients at “high risk” | Major hemorrhage N/n classified patients (%) | Major hemorrhage N/n classified patients (%) | All hemorrhage N/n classified patients (%) | All hemorrhage N/n classified patients (%) |
|---|--|--|--|--|
| 0 | 0/235 | 12/1417 (0.85%) | 3/235 (1.28%) | 44/1417 (3.11%) |
| 1 | 2/135 (1.48%) | | 5/135 (3.7%) | |
| 2 | 5/337 (1.48%) | | 13/337 (3.86%) | |
| 3 | 3/348 (0.86%) | | 11/348 (3.16%) | |
| 4 | 2/362 (0.55%) | | 12/362 (3.31%) | |
| 5 | 3/163 (1.84%) | 15 /529 (2.84%) | 8/163 (4.91%) | 27/529 (5.1%) |
| 6 | 2/116 (1.72%) | | 5/116 (4.31%) | |
| 7 | 3/111 (2.7%) | | 4/111 (3.6%) | |
| 8 | 7/136 (5.15%) | | 10/136 (7.35%) | |
| 9 | 0/3 | | 0/3 | |

Table 3: Incidence Rate (/100 py and 95% CI) of severe haemorrhages based on the number of scores (< 5 or ≥ 5) classifying patients at high risk (>5% of MB, for the entire cohort, and according to the VKA indication)

| | No. of scores classifying patients at “high risk” | |
|------------------|---|---------------------|
| | < 5 | ≥ 5 |
| Cohort (1597py) | 1.02 (0.58 – 1.8) | 3.54 (2.13 – 5.87) |
| NVAF (1369 py) | 0.81 (0.4 – 1.62) | 3.14 (1.78 – 5.53) |
| DVT- PE (228 py) | 2.15 (0.8 – 5.71) | 7.19 (2.31 – 22.29) |

NVAF: non-valvular atrial fibrillation, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism

Table 4: Cox univariate analysis of individual risk factor for major bleeding and CRNMB in VKA treated patients

| Risk Factors | VKA (n: 1929) | |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| | MB HR – (95%CI) | MB + CRNMB HR – (95% CI) |
| Age, years (Ref : 18 – 64 years) | | |
| 65 -74 | 1.41 (0.27 – 0.25) | 1.85 (0.74 – 4.61) * |
| > 75 | 2.47 (0.58 – 10.55) | 1.74 (0.75 – 4.1)* |
| Femal | 1.05 (0.49 – 2.25) | 0.94 (0.59 – 1.51) |
| BMI > 30 | 0.43 (0.15 – 1.3) | 0.56 (0.3 – 1.02) |
| Hypertension | 0.78 (0.35 – 1.74) | 0.79 (0.48 – 1.3) |
| Past of DVT and/or PE | 1.24 (0.53 – 2.93) | 0.75 (0.4 – 1.39) |
| Diabetes | 0.38 (0.11 – 1.28) * | 0.74 (0.41 – 1.33) |
| Coronary heart disease and/or MI | 1.12 (0.45 – 2.78) | 0.71 (0.37 – 1.35) |
| Functional decline ⁺ | 2.91 (1.37 – 6.2) ** | 1.56 (0.95 – 2.56) * |
| Stroke | 0.68 (0.16 – 2.87) | 0.78 (0.34 – 1.8) |
| TIA | 0.91 (0.22 – 3.85) | 1.18 (0.54 – 2.57) |
| Peripheral arterial disease | 0.3 (0.04 – 2.19) | 0.81 (0.37 – 1.77) |
| Bleeding requiring hospitalization | 2.92 (1.11 – 7.71) ** | 1.45 (0.67 – 3.17) |
| Anemia | 3.1 (1.37 – 7.04) ** | 1.68 (0.96 – 2.94) * |
| Severe anemia | 10.7 (2.46 – 46.6) ** | 3.55 (0.86 – 14.57) * |
| Alcoholism | 1.52 (0.53 – 4.4) | 0.96 (0.43 – 2.09) |
| Cancer | 1.2 (0.16 – 8.82) | 1.33 (0.42 – 4.23) |
| Renal function (Clairance – ; Ref ≥ 60 mL/mn) | | |
| 30 - 59 | 1.8 (0.83 – 3.88) * | 1.48 (0.91 – 2.42) * |
| < 30 | / | 0.67 (0.09 – 4.83) |
| Abnormal liver function | / | / |
| Antiplatelet use | 1.13 (0.34 – 3.74) | 1.36 (0.67 – 2.73) |
| NSAIDs use | / | / |
| Labile INR | 2.1 (0.96 – 4.58) * | 1.35 (0.8 – 2.29) |
| DVT- PE indication (Ref : NVAf) | 0.48 (0.2 – 1.13) | 0.84 (0.44 – 1.6) |
| Patient adherence | 0.66 (0.16 – 2.79) | 0.45 (0.2 – 0.97) ** |
| Duration of anticoagulant treatment >1 year | 1.33 (0.5 – 3.51) | 1.25 (0.68 – 2.28) |

MB: Major bleeding, CRNMB: Clinically relevant non major bleeding, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, VKA: vitamin-k antagonists, SD: standard deviation, BMI: body mass index, MI: myocardial infarction, TIA: transient ischemic attack, NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drug, INR: international normalized ratio, NVAf: non-valvular atrial fibrillation.

⁺ Functional decline was defined as symptomatic heart failure or Timed up and go test > 30 sec

* are p-value < 0.2

** are p-value p-value < 0.05

Table 5: final multiple regression analysis explaining major bleedings or all bleedings (major and clinically relevant non-major bleedings) in VKA treated patient in NVAF or in all indications (NVAF + VTE)

| Risk factor* | NVAF (n: 1585) | | All indications (n: 1928) | |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| | Major bleedings (20) | All bleedings (60) | Major bleedings (27) | All bleedings (71) |
| Anemia | 2.9 (1.14 – 7.46) | | 2.77 (1.2 – 6.36) | |
| Severe anemia | 5.27 (0.7 – 40.8) | | 12.9 (2.76 – 60.36) | |
| Functional decline | 2.94 (1.2 – 7.4) | | 2.45 (1.13 – 5.31) | |
| Diabetes | | | 0.29 (0.08 – 0.98) | |
| Labile INR | 2.9 (1.2 – 7) | | | |
| Bleeding requiring hospitalization | | | | |
| Patient adherence | | 0.41 (0.18 – 0.96) | | 0.45 (0.2 – 0.97) |

* statistical analyses were not presented in VTE treated patients because of major outcome laking.

Table 6: Distribution in patients within new predictive model in NVAF patients and cumulative risk at 1-year.

| Score* | Total | MB | | MB + CRNMB | |
|--------|-------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|
| | | N. of events | 1-year cumulative risk | N. of events | 1-year cumulative risk |
| 0 | 1012 | 7 | 0.7 | 35 | 3.5 |
| 1 | 479 | 6 | 2.8 | 15 | 3.1 |
| 2 | 117 | 7 | 6 | 10 | 8.5 |
| 3 | 11 | 0 | | 0 | |

* variables included in a new predictive model in NVAF treated patients with VKA: anemia (1 point) or severe anemia (2 points), functional decline (1 point), labile INR (1 point). Anemia was defined by a heamoglobin < 13 g/dl in male, 12 g/dl in female, severe anemia < 10 g/dL, functional decline was defined by symptomatic heart failure as a NYHA classification ≥2 or left ventricular ejection fraction ≤ 40% or Timed up and go test > 30 sec, and labile INR was defined by GPs themselves

Supplementary material: Risk categorisation and predictive ability of bleeding risk scores (and CHA2DS2-VASc) for major bleeds (MB) and clinically relevant non-major bleeds (CRNM) at 1 year for patients treated with VKAs in NVAf or DVT-PE

| Bleeding risk scores | VKA used bleeding risk categories in NVAf | | | | VKA used bleeding risk categories in DVT-PE | | | |
|--------------------------|---|-------------------|-----------------|----------------------|---|-------------------|-----------------|----------------------|
| | Low risk n (%) | Interm risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) | Low - n (%) | Interm risk n (%) | High risk n (%) | C-statistics (95%CI) |
| Rutherford | 289 (17.9) | 1,284 (79.3) | 46 (2.8) | | 174 (53.2) | 151 (52.2) | 2 (0.7) | |
| MB | 1 (0.4) | 17 (1.3) | 2 (4.3) | 0.64 (0.5 – 0.78) | 2 (1.6) | 5 (3.3) | 0 | 0.69 (0.43 – 0.94) |
| All | 4 (1.4) | 53 (4.1) | 3 (5) | 0.54 (0.47 – 0.61) | 4 (2.3) | 7 (4.6) | 0 | 0.61 (0.37 – 0.84) |
| VTE-BLEED | 857 (52.9) | NA | 762 (47.1) | | 221 (67.6) | NA | 106 (32.4) | |
| MB | 8 (0.9) | | 12 (1.6) | 0.62 (0.48 – 0.76) | 3 (1.4) | | 4 (3.8) | 0.71 (0.52 – 0.9) |
| All | 29 (3.4) | | 31 (4.1) | 0.54 (0.47 – 0.61) | 6 (2.7) | | 5 (4.7) | 0.59 (0.4 – 0.78) |
| HASBLED | 716 (44.4) | 590 (36.6) | 307 (19) | | 197 (2.5) | 91 (27.9) | 38 (11.7) | |
| MB | 6 (0.8) | 5 (0.9) | 9 (3) | 0.64 (0.51-0.77) | 3 (1.5) | 3 (3.3) | 1 (2.6) | 0.57 (0.35 – 0.8) |
| All | 23 (3.2) | 23 (3.9) | 14 (4.6) | 0.55 (0.48 - 0.61) | 5(2.5) | 5 (5.5) | 1 (2.6) | 0.51 (0.32 – 0.71) |
| ORBIT | 1,276 (78.8) | 161 (11.2) | 182 (11.2) | | 286 (87.5) | 27 (8.3) | 14 (4.3) | |
| MB | 10 (0.8) | 2 (1.2) | 8 (4.4) | 0.64 (0.49 – 0.79) | 4 (1.4) | 1 (3.7) | 2 (14.3) | 0.66 (0.41-0.9) |
| All | 43 (3.4) | 6 (3.7) | 11 (6) | 0.54 (0.47 – 0.62) | 8 (2.8) | 1 (3.7) | 2 (14.3) | 0.59 (0.4 – 0.78) |
| ATRIA | 1300 (80.3) | 94 (5.8) | 225 (13.9) | | 287 (87.8) | 12 (3.7) | 28 (8.6) | |
| MB | 11 (0.9) | 1 (1.1) | 8 (3.6) | 0.63 (0.48 – 0.78) | 4 (1.4) | 0 | 3 (10.7) | 0.68 (0.41 – 0.95) |
| All | 45 (3.5) | 2 (2.1) | 13 (5.8) | 0.53 (0.45-0.6) | 8 (2.8) | 12 (3.7) | 28 (8.6) | 0.6 (0.39 – 0.81) |
| ACCP Score | 44 (2.7) | 199 (12.3) | 1,376 (85) | | 55 (16.8) | 79 (24.1) | 193 (59) | |
| MB | 0 | 2 (1) | 18 (1.3) | 0.6 (0.46 – 0.74) | 0 | 1 (1.3) | 6 (3.1) | 0.64 (0.46 – 0.82) |
| All | 0 | 8 (4) | 52 (3.8) | 0.51 (0.43 – 0.59) | 2 (3.6) | 1 (1.3) | 8 (4.1) | 0.56 (0.38 – 0.74) |
| HEMORR ₂ HAGE | 840 (51.9) | 677 (41.8) | 102 (6.3) | | 217 (66.4) | 102 (31.2) | 8 (2.4) | |
| MB | 6 (0.7) | 10 (1.5) | 4 (3.9) | 0.66 (0.55 – 0.76) | 4 (1.8) | 1 (1) | 2 (2.5) | 0.7 (0.53 – 0.87) |
| All | 26 (3.1) | 30 (4.4) | 4 (3.9) | 0.54 (0.47 – 0.6) | 7 (3.2) | 2 (2) | 2 (2.5) | 0.63 (0.49 – 0.78) |
| Kuijer | 74 (4.6) | 1,500 (92.7) | 45 (2.8) | | 50 (15.3) | 260 (79.5) | 17 (5.2) | |
| MB | 1 (1.4) | 19 (1.3) | 0 | 0.53 (0.42 – 0.65) | 0 | 6 (2.3) | 1 (5.9) | 0.56 (0.4 – 0.72) |
| All | 2 (2.7) | 56 (3.7) | 2 (4.4) | 0.5 (0.43 – 0.56) | 0 | 10 (3.9) | 1 (5.9) | 0.54 (0.4 – 0.68) |
| mOBRI | 68 (4.2) | 1,441 (89) | 110 (6.8) | | 75 (22.9) | 245 (74.9) | 7 (2.1) | |
| MB | 1 (1.5) | 17 (1.2) | 2 (1.8) | 0.47 (0.35 – 0.6) | 1 (1.3) | 5 (2) | 1 (14.3) | 0.41 (0.33 – 0.49) |
| All | 1 (1.5) | 55 (3.8) | 4 (3.6) | 0.51 (0.45 – 0.58) | 3 (4) | 7 (2.9) | 1 (14.3) | 0.51 (0.32 – 0.7) |
| Shireman | 1,299 (80.2) | 316 (19.5) | 4 (0.3) | | 282 (86.2) | 45 (13.8) | | |
| MB | 12 (0.9) | 8 (2.5) | 0 | 0.64 (0.52 – 0.76) | 5 (1.8) | 2 (4.4) | 0 | 0.68 (0.49 – 0.88) |
| All | 47 (3.6) | 13 (4.1) | 0 | 0.52 (0.44 – 0.59) | 8 (2.8) | 3 (6.7) | 0 | 0.64 (0.48 – 0.8) |
| RIETE | 1,272 (78.6) | 344 (78.6) | 3 (0.2) | | 265 (81) | 61 (18.7) | 1 (0.3) | |
| MB | 11 (0.9) | 9 (2.6) | 0 | 0.62 (0.47 – 0.76) | 3 (1.1) | 4 (6.6) | 0 | 0.77 (0.57 – 0.96) |
| All | 43 (3.4) | 17 (4.9) | 0 | 0.53 (0.46 – 0.6) | 7 (2.6) | 4 (6.6) | 0 | 0.65 (0.48 – 0.82) |
| GARFIELD-AF | 126 (7.8) | 1,284 (79.3) | 209 (12.9) | | 116 (35.5) | 193 (59) | 18 (5.5) | |
| MB | 1 (0.8) | 11 (0.9) | 8 (3.8) | 0.64 (0.49 – 0.78) | 1 (0.9) | 4 (2.1) | 2 (11.1) | 0.63 (0.4 – 0.87) |
| All | 4 (3.2) | 46 (3.6) | 10 (4.8) | 0.54 (0.46 – 0.61) | 3 (2.6) | 6 (3.1) | 2 (11.1) | 0.59 (0.39 – 0.8) |
| ABH-Score | 568 (25.1) | 958 (59.2) | 93 (5.7) | | 194 (59.3) | 126 (38.3) | 7 (2.1) | |
| MB | 5 (0.9) | 12 (1.3) | 3 (3.2) | 0.58 (0.4 – 0.7) | 2 (1) | 3 (2.4) | 2 (28.6) | 0.71 (0.49 – 0.93) |
| All | 20 (3.5) | 37 (3.9) | 3 (3.2) | 0.51 (0.45 – 0.58) | 4 (2.1) | 5 (4) | 2 (28.6) | 0.63 (0.44 – 0.81) |
| CHA2DS2-VASc | 26 (1.6) | 126 (7.8) | 1,467 (92.9) | | 75 (22.9) | 55 (16.8) | 197 (60.2) | |
| MB | 0 | 0 | 20 (1.4) | 0.55 (0.43 – 0.68) | 1 (1.3) | 1 (1.8) | 5 (2.5) | 0.51 (0.34 – 0.68) |
| All | 0 | 3 (2.4) | 57 (3.9) | 0.5 (0.42 – 0.57) | 3 (4) | 1 (1.8) | 7 (3.6) | 0.51 (0.32 – 0.7) |

All: Major Bleeding (MB) + Clinically-relevant non-major bleeding (CRNMB)

3.1.6 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK

Dans la population traitée par AVK, le taux d'incidence de l'HM était de 1,46 (IC 95 % : 0,94 - 2,26) pour 100 pa à un an chez les patients traités pour une FANV, de 3,05 (IC à 95 % : 1,46 - 6,44) pour une MTEV. L'anémie était fortement associée à l'HM dans la cohorte : HR 2,77 (IC95% : 1,2 - 6,36), l'anémie sévère l'étant encore plus : HR 12,9 (IC95% : 2,76 - 60,35). Des signes cliniques de déclin fonctionnel, facilement identifiables par les médecins généralistes

(TUG ou insuffisance cardiaque symptomatique) étaient également associés aux saignements HR 2,45, (1,13 – 5,31).

Ces 2 dernières études n'ont pas permis de confirmer l'anémie comme marqueur majeur unique de prédiction du risque hémorragique en soins primaires. Un effet dose était attendu : plus l'anémie était sévère, plus le lien était fort. Ce dernier n'a pu être montré par un défaut d'évènement hémorragique. Pour autant, l'hypothèse reste plausible et à confirmer ultérieurement. Ces 2 études ont permis de mettre en évidence le déclin fonctionnel comme une autre approche de l'évaluation du risque hémorragique. Nous n'avons pas fusionné les variables TUG et insuffisance cardiaque symptomatique dans l'étude chez les patients sous AOD car l'insuffisance cardiaque symptomatique apparaissait qu'uniquement associée à l'HM pour tout type d'indication thérapeutique, alors que le TUG était fortement associé à l'ensemble des conditions cliniques.

La prochaine étape serait de proposer une nouvelle étude de cohorte testant l'hypothèse que le déclin fonctionnel et l'anémie soit l'un ou l'autre, les 2 paramètres explicatifs du haut risque hémorragique des patients sous anticoagulants oraux.

En synthèse, un poster commenté a été présenté au Congrès francophone de pathologie vasculaire en 2023.

Comment estimer le risque d'hémorragies graves chez les patients traités par anticoagulants oraux en soins premiers ? Une étude ancillaire de la cohorte CACAO

Y Gaboreau^{1,2}, P Frappé³, C Vermorel¹, C Rolland¹, JL Bosson¹, G Pernod^{1,4}

1 - Laboratoire TIMC Université Grenoble Alpes CNRS, Grenoble

2 - Département de médecine générale, Université Grenoble-Alpes

3 - Département de médecine générale, Université Saint Etienne

4 - Service de médecine vasculaire, CHU Grenoble-Alpes

Aucun score existant performant ; Déclin fonctionnel = nouvelle variable d'intérêt

Sous AOD : Déclin fonctionnel* → unique variable prédictive

Anémie sévère comme variable d'intérêt à confirmer

Sous AVK : Déclin fonctionnel*, anémie dont sévère, INR labile d'intérêt clinique

Adhérence du patient : ne prévient que des hémorragies non majeures

***Déclin fonctionnel = Insuffisance cardiaque avec NYHA > 1 ou FEVG < 40% ou Timed Up and Go Test > 30 sec**



Déterminer la meilleure évaluation du risque hémorragique du patient traité par anticoagulant oral suivi en soins premiers à 1 an en France

Suivi de cohorte prospective multicentrique nationale, recueil prospectif
444 MG - Suivi 1 an par MT et traités par AVK ou AOD
Indication : FANV ou MTEV.
mOBRI, Shireman, Kuijer, Kearon, HEMORR2HAGES, ATRIA, HAS-BLED, ORBIT, RIETE, Rutherford, VTE-BLEED, ACCP score, GARFIELD-AF, ABH score.
CJP : survenue d'une hémorragie majeure (comité d'adjudication) et recueil des hémorragies non majeures cliniquement significatives
Statistiques : Aire sous la courbe ROC (AUC ROC) puis analyse de survie par modèle de Cox

3082 patients inclus :
63,1% sous AVK, 36,9% sous AOD
Âge moyen (SD) : 74,3(+/- 11,8), 45,2% femmes
Indications ttt : MTE 15,2% - FANV 84,8%
Comorbidités :
HTA : 68,9% ATCD Hg majeure : 6,5%
Diabète : 23,4% Insuff cardiaque : 15,5%
Anémie Sévère : 1% AVC : 15,4%

106 décès (4,1%) –
47 (1,7%) hémorragies majeures
70 (2,8%) hémorragies non majeures

Capacité discriminative des différents scores dans la détection d'hémorragies majeures, selon la classe et l'indication thérapeutique

| | AVK | | AOD | |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | AUC min | AUC max | AUC min | AUC max |
| FANV | 0,47 (0,35 – 0,6) (mOBRI) | 0,66 (0,55 – 0,76) (HEMORR2HAGES) | 0,41 (0,33 – 0,49) (mOBRI) | 0,66 (0,56 – 0,75) (HEMORR2HAGES) |
| MTE | 0,41 (0,33 – 0,49) (mOBRI) | 0,77 (0,57 – 0,96) (RIETE) | | |

Facteurs de risque d'hémorragies majeures (HM) et non majeures cliniquement pertinente (HNM), selon la classe et l'indication thérapeutique. Modèle prédictif final par le hazard ratio (IC95%)

| Facteurs de risque patients AVK | FANV (n : 1585) | | | | FANV + MTEV (n : 1928) | | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|----------------------|-------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | HM(20) | HM + HNM (60) | HM (27) | HM + HNM (71) | HM (19) | HM + HNM (44) | HM (19) | HM + HNM (51) |
| Anémie | 2,9 (1,1 – 7,5) | | 2,8 (1,2 – 6,4) | | 0,8 (0,2 – 3,4) | | 0,75 (0,2 – 3,3) | |
| Anémie sévère | 5,3 (0,7 – 40,8) | | 12,9 (2,8 – 60,4) | | 7,2 (0,95 – 54,5) | | 7,8 (1,02 – 59,2) | |
| Déclin fonctionnel* | 2,9 (1,2 – 7,4) | | 2,45 (1,1 – 5,3) | | 3,5 (1,4 – 8,8) | 2,1 (1,4 – 4) | 3,8 (1,5 – 9,4) | 2,2 (1,2 – 4) |
| Diabète | | | 0,3 (0,1 – 0,98) | | | | | |
| INR labile | 2,9 (1,2 – 7) | | | | | | | |
| adhérence du patient | | 0,4 (0,2 – 0,6) | | 0,45 (0,2 – 0,97) | | | | |

* Déclin fonctionnel = Timed Up and Go Test > 30 sec ou Insuffisance cardiaque avec NYHA > 1 ou FEVG < 40%

Thrombose et Covid-19

Le déroulement de la thèse a été perturbé par l'arrivée d'une pandémie responsable d'une déstabilisation des systèmes sanitaires et des sociétés à partir de mars 2020. L'ensemble des efforts de recherche s'est rapidement concentré sur l'étude de cette nouvelle maladie, la comprendre pour pouvoir mieux contrôler ses répercussions. Parmi les multiples champs d'investigation, l'augmentation de la fréquence des évènements thrombotiques en lien avec l'infection au SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) a été l'occasion d'étudier ce nouveau champ, de questionner le modèle physiopathologique de la thrombose dans le cadre de l'infection virale ainsi que de mesurer sa prévalence en soins primaires.

4. Mécanismes physiopathologiques de la Covid-19 aiguë

4.1 Généralités

Depuis mars 2020, les études visaient à mieux caractériser cette nouvelle maladie infectieuse. D'abord, la description clinique de la maladie et ses complications a été une préoccupation collective alors même que les décès s'accumulaient par détresse respiratoire aiguë sans mesure de protection individuelle, sans aucun test de diagnostic biologique disponible et la saturation des centres hospitaliers en général, des services de réanimation en particulier. L'étude histopathologique sur de petites séries de cas a permis de cartographier les différentes lésions d'organes. Parmi ces études, le premier fait marquant était la découverte dans les autopsies de nombreux microthrombi artériels, veineux et capillaires. Le deuxième fait marquant était la présence d'une atteinte sévère, mais aspécifique du virus, des alvéoles pulmonaires présentant un caractère inflammatoire et une accumulation de fibrine (142–144).

A l'issue des autopsies réalisées, les décès étaient attribués à de multiples facteurs : les mécanismes thromboemboliques sévères, les réactions inflammatoires diffuses non contrôlées centrées sur les poumons mais aussi sur d'autres organes (le rein, le foie, le cœur ...) aboutissant à une défaillance d'organes par état de choc. Diverses comorbidités étaient associées comme facteur de risque.

Dans les suites immédiates, la compréhension des mécanismes lésionnels sous-jacents a permis d'élaborer des stratégies thérapeutiques empiriques : la thromboprophylaxie, le traitement anti-inflammatoire, l'oxygénothérapie voire la ventilation mécanique lorsqu'elle est indiquée.

Dans le même temps, la compréhension des mécanismes d'infection de l'hôte par la souche virale a fait lever plusieurs hypothèses thérapeutiques spécifiques. L'objectif était de limiter l'évolution vers une forme clinique sévère. Dans cette optique, plusieurs médicaments ont été dérivés de leur indications initiales et proposés dans le traitement de la phase aiguë de la maladie de par la connaissance de leur propriété anti-inflammatoire ou anti-virale comme la colchicine, l'hydroxychloroquine pour ses propriétés immunomodulatrices et antivirales in vitro, la metformine, l'azithromycine, le remdesivir pour ne citer qu'eux. Devant leur absence de preuve d'efficacité, le développement d'approches thérapeutiques spécifiques a permis de faire naître plusieurs stratégies par prévention vaccinale, par traitement anti-rétroviral ou par une immunothérapie.

4.2 Mécanismes physiopathologiques

Plusieurs mécanismes d'activation de la cascade pro-coagulante ont été mis en lumière au cours de l'infection Covid-19 :

Le premier serait un état d'hypercoagulabilité liée à l'inflammation et aux lésions endothéliales et non au virus lui-même. D'autres infections virales apportent d'ailleurs ce même état d'activation comme le virus grippal H₁N₁ ou le SARS-CoV. L'analyse histochimique des tissus retrouve des inclusions virales dans les cellules endothéliales, un effet cytotoxique avec une rupture des membranes de ces dernières mettant en évidence du facteur tissulaire et des multimères de facteur von Willebrand, de collagène en contact de la circulation sanguine. Le recrutement plaquettaire opérant, leur activation participe au maillage fibrinaire et au recrutement leucocytaire. La description de l'initiation de la cascade thrombotique illustrée dans la figure 1 se retrouve ici.

L'état inflammatoire causé par les lésions endothéliales, tissulaires ou un sepsis génère une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF α), à leurs tours génératrices d'expression du facteur tissulaire et du fibrinogène. Le facteur tissulaire circulant ou sous endothélial active à son tour la voie pro-coagulante extrinsèque (145).

4.2.1 Atteinte microvasculaire

Dès les premiers stades de la maladie Covid-19, des microthrombi pulmonaires ont été détectés sur séries autopsiques de patients décédés (146). Ces microthrombi ont également été détectés chez nombres de patients ayant présenté des formes respiratoires sévères de type syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Différents mécanismes semblent être en jeu dans le processus procoagulant :

4.2.1.1 Interaction polynucléaires neutrophyles et plaquettes

Middleton a permis de mettre en évidence la forte interaction PNN activés et plaquettes à partir d'une petite série autopsique et d'étude du plasma de plusieurs patients présentant une forme sévère de Covid-19 (147). Cette interaction se réalise dans un environnement inflammatoire particulièrement pourvoyeur de NETose (IL-6 et IL-8) et pro-thrombogène (présence de PF4 et vWF) pouvant aboutir aux microthrombi constatés. L'analyse histochimique et anatomopathologique des microthrombi ont montré l'existence d'un maillage étroit de fibrine avec des thrombocytes dégradés, situation attendue, mais avec très peu d'érythrocytes et beaucoup de polynucléaires activés. De plus un profil particulier d'activation conjointe plaquettes-polynucléaires était dépendant de la sévérité de la maladie s'est confirmée (148). Dans cette interaction renforcée, les polynucléaires semblaient être davantage initiateurs d'une NETose, second processus procoagulant dans la Covid-19.

4.2.1.2 La NETose

Ce processus immunitaire est complexe et de découverte récente. Il positionne le PNN au centre de la réaction. Plusieurs pathogènes peuvent en être les initiateurs comme des virus, bactéries, champignons ou protozoaires. D'autres processus ont été identifiés par l'intermédiaire des plaquettes activées, les lipopolysaccharides (constituant majeur de bacilles gram négatif), des complexes immuns circulants et certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-8 (149). Deux types de NET (*neutrophil extracellular traps*) sont alors possibles : une forme induisant la lyse du PNN et une forme laissant le PNN vivant. Dans sa forme lytique, après la mise en œuvre d'un signal de transduction complexe, le PNN modifie son comportement par 4 étapes actuellement connues : la fabrication d'espèces réactives de l'oxygène, un transport d'élastase et de myéloperoxydase à la membrane cytoplasmique, une modification des histones aboutissant à la dissociation de l'ADN. La rupture des membranes cytoplasmique et nucléaire aboutissent à l'exposition extracellulaire des agents piégeant et détruisant des micro-organismes pathogènes (150). Le polynucléaire entre alors en NETose, une phase de lyse cellulaire différente de l'apoptose ou de la nécrose. La voie non lytique est une voie plus rapide, différente du processus de fabrication d'espèces réactives liées à l'oxygène et met en évidence histones et ADN à sa surface cellulaire. Ces fibres d'ADN et d'histones sont également activatrices de la cascade pro-coagulante par les plaquettes à faible concentration. Fuchs et al. montrait déjà en 2010 le lien entre NETs et plaquettes dans le constitution d'un thrombus rouge (151). Ils ont pu également montrés in vitro l'efficacité de l'héparinothérapie dans le démantèlement du lien NETs-Plaquettes. Mais d'autres facteurs d'interaction sembleraient exister comme le suggèraient Elaskalani et al. en 2018. En effet, ces auteurs mettaient en évidence une activation plaquettaire malgré l'inhibition expérimentale de la voie ADN – histones (152). Après l'exploration moléculaire, une nouvelle voie moléculaire par la cathepsine G a été découverte. Il semble donc exister une interaction étroite de type co-activation entre plaquette et PNN : la plaquette activée induit une entrée en NETose du PNN qui, à son tour, active les plaquettes environnantes, favorisant le processus inflammatoire locale, le recrutement des leucocytes et une situation pro-coagulante par aggrégation plaquettaire (149).

Le SARS-CoV-2 semble particulièrement pourvoyeur d'une activation des PNN vers une NETose avec production de radicaux libres dérivés d'oxygène associée à une réponse de l'hôte en partie en lien avec une susceptibilité individuelle (d'origine génétique) (153,154). La fabrication de NET permet ainsi de jouer un rôle antimicrobien en favorisant un environnement local bactéricide et virucide, un rôle de barrière physique afin d'éviter la propagation des agents pathogènes, invite au recrutement de lymphocytes T, B et NK. Dans cette cascade, les NET constituent donc une défense contre les agents pathogènes et sont des promoteurs inflammatoires. Ils sont dans ce contexte activateurs des thrombocytes permettant de comprendre la forte interaction présente entre plaquettes et leucocytes accompagnés des hématies piégées sur les séries d'autopsie. L'élastase possède comme autre propriété l'inactivation de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.

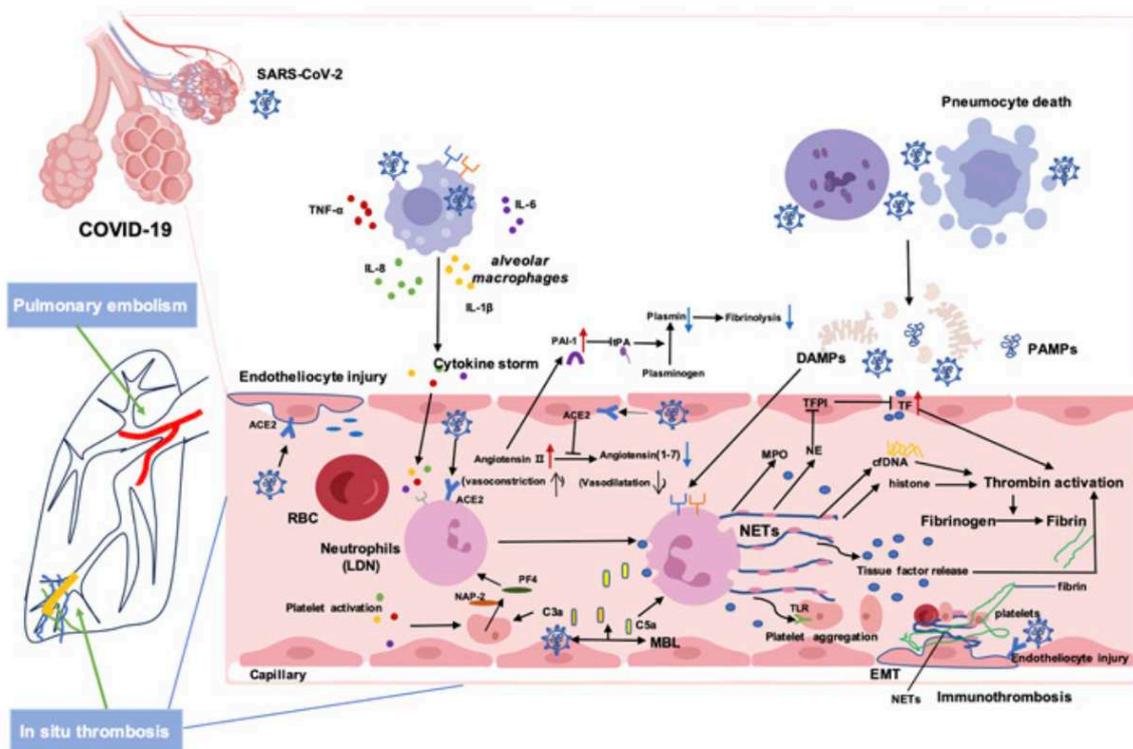


Figure 6 : Mécanismes proposés des NETs (Neutrophil extracellular traps) dans la thrombose pulmonaire au cours de la Covid-19 (tirée de S. Li 2023, *Immunity Inflammation and Disease* 2023;11(8):e949)

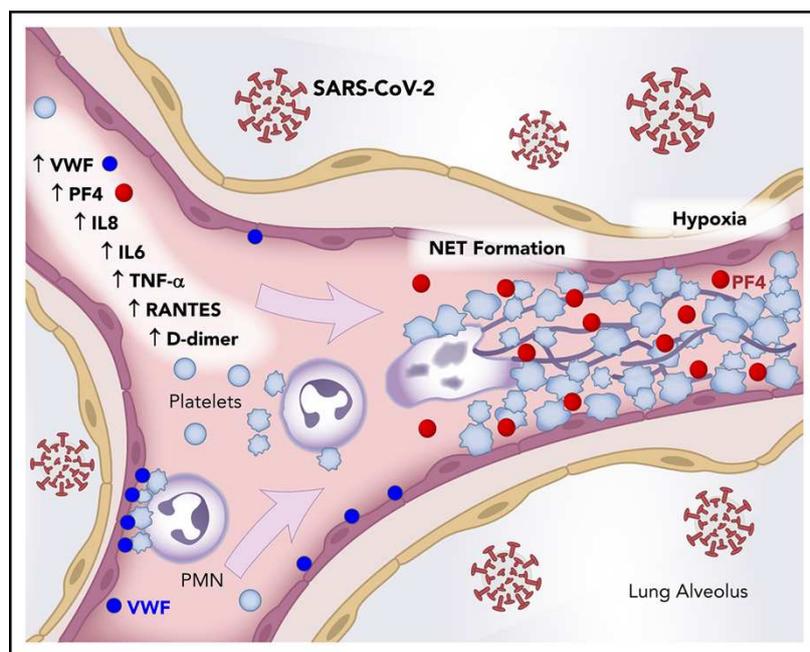


Figure 7 : processus de formation d'un thrombus d'origine immunitaire dans la covid-19 sévère associée à une NETose (tirée de Middleton et al. *Blood* 2020;36(10):1169-1179)

4.2.1.3 Interaction SARS-CoV2 – plaquettes

Un troisième mécanisme initial procoagulant interviendrait dans le processus physiopathologique spécifique Covid-19 – thrombose. L'interaction directe SARS-CoV2 – Plaquettes serait responsable d'une activation de ces dernières associée à leur dégranulation. L'activation de la voie intrinsèque par le facteur XII serait réalisée par une libération de polyphosphate. Des hypothèses sur le mécanisme d'interaction est encore à l'étude, passant par les récepteurs TLR7, ou bien l'interaction de la protéine spike du SARS-CoV et du sialoglycane (155). Le processus de NETose semble quant à lui bien présent (147).

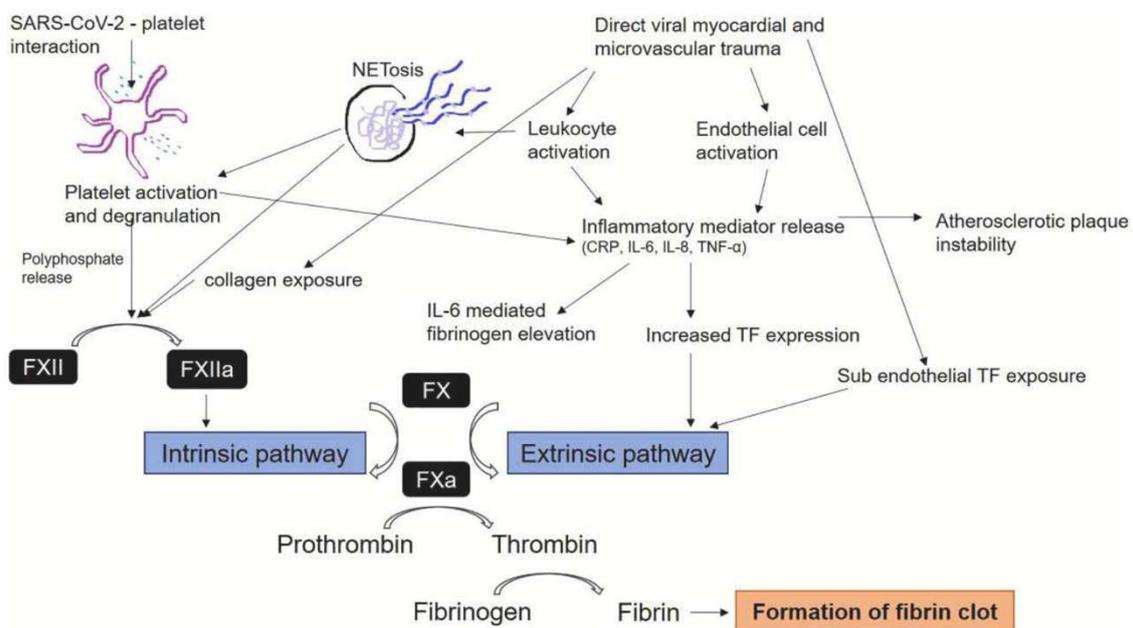


Figure 8 : Mécanismes proposés d'immunothrombose dans la Covid-19 et interactions des systèmes d'inflammation et de coagulation (tiré de Page EM et al., *Thrombosis Research* 2021 Apr;200:1-8)

4.2.1.4 Apoptose cellulaire dans le cadre du SARS-CoV2

Une autre voie de catalyse thrombogénique est proposée. Elle passerait par le fort potentiel apoptotique des cellules épithéliales pulmonaires et endothéliales induites par les NETs dans le cadre spécifique du SARS-CoV2. En effet, Verras et al. ont pu démontrer sur cultures cellulaires épithéliales pulmonaires que les neutrophiles activés in vitro à eux seuls ne suffisaient pas à être inducteur apoptotique mais qu'ils devaient être activés par le SARS-CoV2 (154). La transduction du signal transcellulaire conduisant vers l'induction de NETs devait passer par le recrutement de l'ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine II) particulièrement présent dans ce tissu et d'une serine protéase (TMPRSS2). Ils ont pu

également mettre en évidence que les NETs en étaient le médiateur inducteur de l'apoptose cellulaire. Ce fort potentiel apoptotique devient à son tour activateur de la cascade de la coagulation (146,156). Elle peut ainsi expliquer le tropisme particulier de la thrombose pulmonaire constaté au cours de la Covid-19 dans les formes sévères et sur pièces autopsiques.

4.2.1.5 Rôle des histones dans le processus thrombogénique

Une autre voie de catalyse thrombogénique serait médiée par les histones. Les histones sont des molécules autour desquelles l'ADN s'enroule et se condense pour former la chromatine à l'intérieur du nucléus cytoplasmique. Elles possèdent des propriétés antimicrobiennes et cytotoxiques (157). En effet, parmi les mécanismes mis en œuvre, ils peuvent faire rompre la paroi cytoplasmique comme pénétrer dans le noyau et s'accrocher à l'ADN de l'agent infectieux (158). Sa mise en évidence dans le milieu circulant au cours des processus de destruction cellulaire (NETose, nécrose ...) serait un puissant activateur des plaquettes, des cellules endothéliales et inhibiteur de la fibrinolyse. Plusieurs actions des histones sur les plaquettes ont été découvertes : une action d'activation directe par l'intermédiaire de récepteurs, une aggrégation plaquettaire conduisant à une thrombopénie sévère, une action de coagulopathie par gonflement des thrombocytes. Une activation indirecte semble également exister par l'intermédiaire des cellules endothéliales et par modification de la cascade coagulante et de la fibrinolyse (159). En effet, l'activation cellulaire endothéliale par les histones conduit une exposition du facteur Von Willebrand, permettant le recrutement et l'activation plaquettaire. De plus, les histones circulants, en forte concentration capillaire durant certains processus inflammatoires et infectieux, viennent se lier au facteur Von Willebrand, au fibrinogène et à la fibrine permettant une stabilisation du processus procoagulant. Les cellules endothéliales activées pouvant à leur tour être à l'origine d'un processus de NETose, la coopération plaquettes-NETose-cellules endothéliales permettent de soutenir un milieu de thrombo-inflammation.

4.2.2 Atteintes macrovasculaires – épidémiologie

De nombreuses études ont été publiées témoignant des complications liées à Covid-19.

Les thromboembolies artérielles ont été constatées dès les premières semaines de la pandémie. Celles semblaient prévalentes avec un surrisque sur la 1^{ère} semaine de 6,55 (IC95 = 6,12 à 7,02), sur la 2nd semaine de 4,52 (4,19 à 4,88), sur la 3^{ème} semaine de 2,02 (1,82 à 2,24), sur la 4^{ème} semaine de 1,26, (1,11 à 1,43) (160). Elles étaient de diverses localisations : AVC, syndrome coronarien aigu, ischémie aiguë de membres, infarctus mésentériques, rénaux et spléniques (161–165). Les patients atteints de Covid-19 présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST étaient plus susceptibles de présenter une thrombose coronaire multivaisseaux ou une thrombose de stent (166). Les AVC ischémiques ont également été documentés dès le début de la pandémie avec un taux d'incidence oscillant entre 2 et 6 % pour les patients hospitalisés (167,168). Un sur-risque semble persister chez les survivants, aussi bien dans les complications ischémiques cardiologiques que cérébrovasculaires,

respectivement de HR = 1,66 (IC95 = 1,52 - 1,8) et de 1,53% (IC95 = 1,45 - 1,61) (169). L'ensemble des évènements cardiovasculaires étaient d'autant plus fréquentes que le patient était dans une forme sévère voire critique.

Les thromboembolies veineuses ont été notées avec une prévalence inhabituellement élevée de chez les patients hospitalisés avec une Covid-19 (162,170–172). Les patients hospitalisés avec une Covid-19 semblaient plus à risque que chez les patients ambulatoires (172). Une première méta-analyse portant sur le premier semestre de la pandémie avait pu identifier 48 études. Chez les 18 093 patients inclus, le taux d'incidence globale de la TEV, de la TVP et de l'EP était respectivement de 17 % (IC95 = 13,4 - 20,9), 12,1 % (IC95 = 8,4 - 16,4) et 7,1 % (IC95 = 5,3 %-9,1 %) (173).

Une autre étude en population sur base de données avait montré chez les patients Covid-19 un sur-risque de MTEV de 13,8 (12,66 à 14,99) entre J1 et J7, 13,86 (12,76 à 15,05) entre J8 et J14, 7,88 (7,18 à 8,64) entre J15 et J21 ; 3,38 (3 à 3,81) entre J22 et J28) (160). L'incidence de la TEV est significativement plus élevée chez les patients soignés en unité de soins intensifs que dans un service de médecine (27,9 % contre 7,1 %). La mortalité hospitalière était 2,74 (1,66–4,51) fois plus élevée dans une étude cas-témoin rétrospective espagnole chez les patients présentant Covid-19 + EP que chez les patients avec une EP sans Covid-19 malgré un traitement anticoagulant optimisé (174). D'autres sites de thromboses veineuses ont été rapportées. Le taux d'incidence de la TEV était plus élevé lorsqu'elle était évaluée par un dépistage que par l'existence de signes cliniques (33,1 % contre 9,8 %), par un recueil prospectif plutôt que rétrospectif (175).

La prévalence estimée des hémorragies a été observée chez 7,8 % des 1 411 patients (IC95 = 2,6 - 15,3) avec une forte hétérogénéité ($i^2 = 95\%$ $p < 0,001$). Le taux d'hémorragie majeure rapportée a été de 3,8 % (IC95 = 1,2 - 7,9). Elle a été sensible à l'utilisation de doses croissantes d'anticoagulants (jusqu'à 21,4% en cas de traitement curatif) et à la nature de la collecte des données. La dose d'anticoagulants s'est confirmée être un paramètre à prendre en compte puisqu'un seconde méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés montrait d'une TEV est apparue chez 94 patients hospitalisés sur 873 dans le groupe prophylactique contre 63 patients sur 850 dans le groupe thérapeutique (RR = 1,45 ; IC95 = 1,07 - 1,97 ; $I^2 = 0\%$), au prix d'une majoration des hémorragies graves, respectivement 20 et 46 évènements (RR = 2,38 ; IC95 = 1,08 - 5,26 ; $I^2 = 58\%$) (175).

Les dernières méta-analyses font état chez les patients covid-19 non hospitalisés comparés à un groupe contrôle d'un RR = 1,98 (IC95 = 1,03–3,83) pour la TVP et RR = 4,44 (IC95% = 1,98–9,99) pour l'EP (176). Alonso-Beato et al. montrait sur une étude de cohorte que le risque de récurrence à 3 mois était faible, de l'ordre de 1,25 pour 100 personnes-mois, sans différence par rapport à des patients en situation en post-opératoire (177).

Devant ces informations cliniques issues de données hospitalières ou de bases de données, il nous a semblé intéressant de faire l'analyse des complications cardiovasculaires chez des patients atteints par un covid-19 à forme légère à modéré autorisant un traitement à domicile et

suivi durant 1 an : l'étude Hydro-Covid-MTE. C'est l'objet de ce dernier chapitre à partir de données issues de l'étude Hydro-Covid.

5. Étude Hydro-Covid-MTE

5.1 Étude Hydro-Covid

L'étude Hydro-Covid avait pour objectif principal de montrer que l'hydrogène moléculaire pouvait prévenir la survenue des formes sévères de covid-19 lorsqu'il était administré par voie orale dès les premiers jours de l'infection. Parmi ses objectifs secondaires, l'étude visait :

- Une limitation de l'intensité des symptômes,
- Une meilleure rapidité de récupération durant la phase aiguë,
- Une limitation de la persistance des symptômes persistants post infectieux.

Cette étude a été promue par l'association AGIR à dom, en partie financée par le promoteur, Drink HRW, entreprise fournissant les comprimés d'hydrogène moléculaire et leurs placebo, par la fondation Université-Grenoble-Alpes et sur fonds propres. Un essai contrôlé randomisé de phase 3 en triple aveugle contre placebo, international a été mené. Il s'est déroulé sur cinq départements français et dans un département en Serbie. Sept-cents patients ont été inclus et suivis durant 1 an. Les événements d'intérêts ont été recueillis ainsi que les complications thromboemboliques.

Mon rôle dans cette étude Hydro-Covid a été d'être l'investigateur principal.

5.2 Étude Hydro-Covid-MTE : une étude ancillaire de l'étude HydroCovid

Titre : Hydro-Covid_MTE : Événements thromboemboliques chez des patients Covid-19 au cours de l'essai clinique HydroCovid.

Résumé :

Introduction : Les complications thromboemboliques, cardiovasculaires et veineuses, apparaissent particulièrement fréquentes au cours d'une Covid-19. Ces données ont été principalement étudiées auprès de patients hospitalisés, ou à partir de bases de données. Des données issues d'un recueil prospectif en soins primaires permettraient d'apporter une connaissance complémentaire pour les médecins généralistes. Cette étude proposait d'étudier la survenue des événements thromboemboliques chez des patients atteints par une Covid-19 et suivis en soins primaires.

Méthode : Une étude de suivi de cohorte nichée dans un essai contrôlé randomisé international de phase 3 a été menée. Les patients devaient être inclus dès les premiers symptômes d'une Covid-19 et présenter des facteurs de risques (FDR) d'évolution vers une forme sévère. Le recrutement s'est déroulé par téléconsultation en France ou par consultation en poste avancé d'un centre hospitalier en Serbie. Les données socio-démographiques et cliniques ont été collectés à l'inclusion. La gravité de la Covid-19 a été déterminé selon les critères OMS. Les critères de jugements ont été la survenue durant l'année suivante d'un événement cardiovasculaire majeur (ECVM) ou thromboembolique veineux (TEV). Une étude de la force d'association des FDR d'évolution vers une forme sévère de Covid-19 a également été menée.

Résultats : Sur 700 patients inclus, 675 ont pu être analysés sur 555 personnes-année (PA). Le taux d'incidence a été estimé pour 100 PA à 1,06 (Intervalle de confiance 95% = 0,48 – 2,36) pour les TEV, prédominante sur les embolies pulmonaires à la phase aiguë de la covid-19. Celui des ECVM a été de 0,54 (0,17 – 1,66). Le taux d'hospitalisation était de 4,02 (2,65 – 6,11). Deux FDR ont été déterminants : l'âge avancé (Odds ratio (OR) respectivement de 1,79 (1,09 – 2,93) et 4,98 (1,88 – 13,2) pour les 65 - 74 ans et les ≥ 75 ans), l'obésité (OR = 1,97 ; IC 95% 26 – 3,06). La vaccination semblait être protectrice OR = 0,61 (0,39 – 0,94).

Conclusion : Dans le contexte d'une persistance des infections Covid-19, une augmentation de la prévalence des manifestations thromboemboliques est attendue en soins primaires

Abstract:

Introduction: Thromboembolic complications, both cardiovascular and venous, appear to be particularly frequent during Covid-19. These data have mainly been collected from hospitalized patients, or from databases. Data collected prospectively in general practice would provide additional information for GPs. The aim of this study was to investigate the burden of thromboembolic events in patients with Covid-19 followed up in general practice.

Method: A cohort follow-up study nested within a phase 3 international randomized controlled trial was conducted. Patients had to be included from first symptoms of Covid-19 and have risk factors (RF) for progression to a severe form. Patients were recruited by teleconsultation in France or by outpatient consultation at a hospital in Serbia. Socio-demographic and clinical data were collected at inclusion. The Covid-19 spectrum was determined according to WHO criteria. Outcomes were the occurrence in the following year of a major cardiovascular event (MACE) or venous thromboembolism (VTE). A study of the strength of association of the RFs for progression to a severe form of Covid-19 was also carried out.

Results: Of 700 patients included, 675 could be analyzed out of 555 person-years (PY). The estimated incidence rate per 100 PA was 1.06 (95% confidence interval = 0.48 - 2.36) for VTE, predominantly pulmonary embolism in the acute phase of Covid-19. The ECVI rate was 0.54 (0.17 - 1.66). The hospitalization rate was 4.02 (2.65 - 6.11). Two DRFs were decisive: advanced age (Odds ratio (OR) respectively 1.79 (1.09 - 2.93) and 4.98 (1.88 - 13.2) for those aged 65 - 74 and ≥ 75 years), obesity (OR = 1.97; 95% CI 26 - 3.06). Vaccination appeared to be protective OR = 0.61 (0.39 - 0.94).

Conclusion: In the context of persistent Covid-19 infections, an increase in the prevalence of thromboembolic events is expected in primary care.

Introduction :

La Covid-19 est une infection causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) détectée chez plus de 760 millions de patients contaminés à travers le monde. Son taux de mortalité avoisine les 1% (1). Les complications cardiovasculaires sont désormais bien connues durant la phase aiguë de la maladie chez les patients hospitalisés : pathologies ischémique, inflammatoire, rythmique, mais aussi accident vasculaire cérébral ou embolie systémique (2). Les premières études notaient un taux d'incidence d'événements thrombotiques allant de 14,7 % à 31 % chez les patients hospitalisés atteints de forme sévère à critique (3–5). Cette variabilité était dépendante de la sévérité de la Covid-19. Ces données se confirment avec des éléments plus récents : de l'ordre de 20,7% sur patients hospitalisés, avoisinant les 27,5% sur séries autopsiques et responsables du décès dans 1 cas sur 5 (6,7). En service d'urgence, le taux d'incidence était 9 fois supérieur par rapport aux patients non covid-19 (310/100 000 personnes-année) (8). Ces complications étaient d'autant plus sévères qu'une comorbidité cardiovasculaire était préexistante (9).

Durant la période post-Covid-19 aiguë (1 - 3 mois), Katsoularis et al. ont calculé à partir du registre national des auto-déclarations de Covid-19 et suivis de cohorte sur bases de données le risque thromboembolique. Les taux d'incidence étaient significativement plus élevés 70 jours après la covid-19 pour la TVP, 110 jours pour l'EP, plus de 30 fois supérieur au groupe contrôle à l'issue du premier mois (10).

Des données de suivi sur le long terme (3 – 12 mois) témoignent de la persistance des atteintes cardiovasculaires et semblent à nouveau être liés à la sévérité de la maladie initiale (9,11). Zuin et al., par exemple, estimait à partir d'une méta-analyse sur bases de données rétrospectives un taux d'incidence de 1,2% pour l'EP, 2,3% pour la TVP à 8,5 mois de suivi moyen chez patients survivants à la Covid-19. Le sur-risque dans cette population a été estimé avec un hazard ratio (HR) = 3,6 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) = 2,63 – 3,79) pour l'EP et de 2,55 (IC 95% = 2,09 – 3,11) pour la TVP (9).

Massoud et Al. proposait une méta-analyse sur 10 études observationnelles en soins primaires auprès de patients non-hospitalisés. Celle-ci calculait un sur-risque de TVP avec un risque relatif (RR) = 1,98 (IC 95% = 1,03 - 3,83) et d'EP avec RR = 4,44 (IC 95% = 1,98 – 9,99). Le risque d'infarctus du myocarde a été estimé avec un OR = 1,91 (IC 95% = 0,89 – 4,09) (12). Ces données sont à prendre avec précaution par le faible nombre d'études incluses, la grande hétérogénéité de ces dernières au cours des méta-analyses et leur caractère majoritairement rétrospectifs sur bases de données. D'autres revues systématiques ont tentés de faire une synthèse mais nombreuses se sont heurtées aux manques de données et leur qualité (3,9,12,13).

Cette étude proposait d'apporter un éclairage supplémentaire sur la survenue des événements thromboemboliques chez des patients atteints par une Covid-19 et suivis en soins primaires.

Matériel et méthodes :

Conception de l'étude

Cette étude était un suivi de cohorte nichée dans un essai randomisé et contrôlé par placebo de phase 3, à triple insu, multicentrique, international, à groupes parallèles. L'essai clinique évaluait l'innocuité et l'efficacité de l'hydrogène moléculaire chez des adultes en soins primaires ayant contracté une covid-19, à risque d'évoluer vers une forme sévère.

Population étudiée

Les patients pouvaient être inclus s'il présentait l'ensemble de ces critères : Infection par le SARS-CoV-2 confirmée biologiquement au maximum 4 jours plus tôt par test antigénique ou RT-PCR, apparition de signes ou de symptômes au maximum 4 jours plus tôt, au moins un signe ou symptôme de Covid-19, et au moins un facteur de risque d'évoluer vers une Covid-19 sévère selon le Haut Conseil de la Santé Publique (14). Les patients présentant au moins trois pathologies mineures cumulées (surpoids, vulnérabilités sociales, hypothyroïdie, maladie immunitaire ou inflammatoire non listée) pouvaient également être éligibles selon l'investigateur. En cas d'absence de prélèvement nasopharyngé biologiquement confirmé (saturation des sites de prélèvements naso-pharyngés), un patient était éligible s'il présentait au moins 3 signes cliniques parmi 11 (fièvre > 37,5°C depuis au moins 3 jours ; toux ; maux de gorge/froid ; céphalées ; anosmie, dysgueusie ; myalgies, arthralgies, douleurs osseuses ; difficultés respiratoires [sensation de dyspnée au repos] ; douleurs thoraciques [sternales] ; troubles digestifs [diarrhée, nausées, vomissements] ; tachycardie [palpitations] ; conjonctivite

[yeux rouges]), et notion de contact (avec un patient COVID+ certain ou probable) datant de moins de 10 jours. Dans cette situation, les patients pouvaient être inclus à condition d'obtenir un résultat positif dans les jours suivants.

Les critères d'exclusion étaient un test RT-PCR négatif, l'absence de médecin traitant ou référent, une saturation en oxygène < 95 % au départ, tout signe de gravité incompatible avec les soins à domicile, une insuffisance rénale chronique sévère ou nécessitant une dialyse, une cardiopathie non contrôlée et cliniquement significative, une grossesse, un patient sous tutelle ou curatelle. Tout traitement nécessaire à la prise en charge des affections aiguës ou chroniques du patient était autorisé. Il a été demandé à tous les sujets de conserver le même mode de vie tout au long de l'étude. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Recueil de données

Hydro-Covid a débuté le 22 janvier 2021 en France, le 28 mai 2021 en Serbie, date à laquelle le premier participant a été sélectionné dans chacun des pays. Le dernier participant a été recruté le 24 mars 2022. L'ensemble des patients ont été suivis durant 1 an. L'inclusion a été réalisée en téléconsultation en France, en consultation dans un centre hospitalier en Serbie de par l'organisation sanitaire différente des 2 pays face à la pandémie. Des données auto-déclarées ont été collectées quotidiennement pendant le premier mois à l'aide d'un cahier de recueil. Les données de suivi ont été collectées à 12-14 jours par téléconsultation ou téléphone par les médecins investigateurs en France, par téléphone ou visite à l'hôpital en Serbie. Les suivis à 1, 3 et 12 mois ont été assurés par questionnaire postal et appel téléphonique par l'équipe de recherche.

Les variables recueillies à l'inclusion étaient des données démographiques, cliniques, la présence de comorbidités ou de facteur de risques de covid-19 sévère. Le statut vaccinal contre le SARS-CoV-2, la souche infectante et les traitements à l'inclusion ont été recueillis. L'état de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) a été évalué à l'aide d'un oxymètre de pouls. Durant le premier mois, les caractéristiques cliniques recueillies ont permis de déterminer la gravité de l'épisode de covid-19 selon l'OMS : léger, modéré, sévère et critique (15). Le seuil d'une SpO₂ < 94% mesurée au moins 2 fois a été retenue comme étant un critère de covid-19 sévère compte-tenu de la normalité de celle-ci à l'inclusion et de la précision de mesure par l'oxymètre de pouls et des recommandations de prise en charge d'un patient en soins primaires (16). Le parcours de soins, les thérapies administrées durant la phase aiguë ont été recueillies.

Critères de jugements

La survenue de maladie thromboembolique artérielle ou veineuse a été déterminée par la description clinique de l'évènement index ou du parcours diagnostique, confirmée par une prise en charge thérapeutique adéquate au cours du suivi. Les évènements d'intérêt ont été la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse comprenant une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP). Les évènements cardiovasculaires majeurs comprenaient la survenue au cours du suivi d'un accident vasculaire cérébral (AVC),

d'un syndrome coronarien aiguë, d'une insuffisance cardiaque, d'un trouble du rythme sévère, d'un événement thrombotique artériel, d'un décès d'origine cardiovasculaire. Ces événements ne faisaient pas partis des antécédents ou comorbidités du patient à l'inclusion.

Analyses des données (tests et logiciels)

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages, de moyenne et d'écart-type. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du chi carré ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et du test F d'analyse de variance pour les variables continues. Les données manquantes n'ont pas été remplacées. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour calculer les taux d'événements au cours du suivi et tracer les courbes d'analyse au cours du temps jusqu'à l'événement d'intérêt. Les patients non éligibles pour le suivi ont été considérés comme étant à risque jusqu'à la date du dernier contact, date à laquelle ils ont été censurés. Une analyse par modèle de Cox a été menée afin de déterminer les hazards ratio. La puissance d'association des facteurs de risque cliniques à l'évolution vers une Covid-19 sévère ont été recherché par l'étude des odds ratio par modèle de régression logistique multivariée incluant dans ce dernier les variables ayant une p-valeur < 0,2.

L'analyse a été réalisée à l'aide de Stata® version 15.0 (StataCorp, College Station, Texas). Un $p < 0,05$ bilatéral a été considéré comme significatif.

Éthique et règlementaire

L'étude Hydro-Covid a été conduite conformément aux recommandations de l'International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice. Elle a été soutenue par Drink HRW, la Fondation Université Grenoble-Alpes, l'association Agiradom. Le protocole a été déclaré sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT04716985. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II a été obtenu le 15/01/2021, enregistré sous le numéro 2020-A03137-32. L'agence nationale de sécurité du médicament a été informée le 19/01/2021. Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-001 a été réalisée et enregistrée sous le numéro 2035702 v 0.

Résultats :

Sept cents patients ont été inclus en 14 mois. Vingt-cinq patients ont été exclus : 12 pour des symptômes infectieux de plus de 5 jours, 9 pour retrait de consentement, 3 pour $SpO_2 < 95\%$ à l'inclusion, 1 patient randomisé le jour de l'avis suspensif de l'ANSM. Parmi les 675 patients analysés, 62% ont été inclus en France. Ils étaient majoritairement féminins (61,5%), avait en moyenne 55,6 ans (Tableau 1). L'inclusion s'est déroulée à 3 jours médians du début des symptômes de la Covid-19 (intervalle interquartile = 1). Ils étaient vaccinés pour 71,7% par au moins 1 dose, présentaient en moyenne 4 symptômes, contaminé par le variant Delta pour plus de la moitié des patients, pour 37% des cas par le variant Omicron. Les patients inclus étaient

plutôt en bonne santé, témoigné par la faible prévalence des comorbidités cardiovasculaire, respiratoire ou rénale. Une différence entre les 2 pays au regard de l'âge à l'inclusion, la présence d'une obésité et d'un tabagisme actif se remarquait. Les patients français étaient plus jeunes de 4 ans (54,1 contre 58 ; $p < 0,001$), présentaient une prévalence de l'obésité plus faible (22,5% contre 41% ; $p < 0,001$) et fumaient moins (12,6 % contre 26,1% ; $p < 0,001$).

Durant la phase aiguë, les patients ont été faiblement exposés aux traitements antiviraux. Parmi les 119 Covid-19 aiguës de formes sévères (17,6%), 4 étaient en situation critique. Quatorze d'entre eux ont bénéficié d'une bithérapie associant corticothérapie et thromboprophylaxie.

Le suivi des patients s'est déroulé sur 555 personnes-année (PA). Le taux d'incidence des thromboembolies veineuses a été estimé à $1,06 \cdot 10^{-2}$ PA (IC. 95% = 0,48 – 2,36) comprenant 4 EP et 2 TVP inaugurales (Graphique 1). Le taux d'incidence était neuf fois supérieur chez les patients présentant une forme sévère que chez les patients à forme légère à modérée (Tableau 2). Un sur-risque d'EP chez les patients à forme sévère a été rencontré : toutes ont été diagnostiquées au cours de la Covid-19 aiguë chez des patients à forme sévère. Les TVP ont quant à elles été diagnostiquées en phase post-aiguë. Aucun événement thromboembolique n'a été diagnostiqué chez les patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie ou d'une anticoagulation curative à la phase aiguë.

Les événements cardiovasculaires majeurs ont été rares, le taux d'incidence était de $0,54 \cdot 10^{-2}$ PA (IC 95% = 0,17 – 1,66) : 2 patients ont manifesté une cardiopathie ischémique, 1 patient est devenu insuffisant cardiaque. Trois décès ont été constatés, tous à la phase aiguë et attribués à la Covid-19, portant à un taux de mortalité respectivement de $0,53 \cdot 10^{-2}$ PA (0,17 – 1,66) pour un patient atteint par la Covid-19 à l'inclusion, $3,11 \cdot 10^{-2}$ PA (IC 95% = 1 – 9,6) pour une forme sévère. Le taux d'incidence des hospitalisations a été estimé à $4,02 \cdot 10^{-2}$ PA (IC 95% = 2,65 – 6,11).

Deux facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère ont pu être identifiés (Tableau 3) : l'âge avancé et l'obésité. Deux facteurs protecteurs ont été identifiés : avoir reçu au moins une dose vaccinale à l'inclusion et la prise de molnupinavir dès les premiers jours de l'infection.

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion selon la sévérité de l'infection Covid-19, n = 675

| Caractéristiques, n (%)* | Total | Covid-19** | | | p-valeur |
|----------------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------|
| | | Léger | Modéré | Sévère | |
| Patients | 675 | 309 (45,8) | 247 (36,7) | 119 (17,6) | |
| Age, moy (ET), année | 55,6 (11,6) | 55,4 (11,4) | 53,9 (12,1) | 59,1 (10,4) | < 0,001 |
| 18 - 64 | 515 (76,3) | 243 (47,2) | 195 (37,9) | 77 (14,9) | |
| 65-74 | 140 (20,7) | 58 (41,4) | 50 (34,3) | 34 (24,3) | |
| ≥ 75 | 20 (3) | 8 (40) | 4 (20) | 8 (40) | |
| Femme | 415 (61,5) | 169 (40,7) | 175 (42,2) | 71 (11,1) | < 0,001 |
| Homme | 260 (38,5) | 140 (53,8) | 72 (27,7) | 48 (18,5) | |
| Poids, moy (ET), kg | 79,2 (18,5) | 78,4 (17,2) | 78 (19,6) | 83,8 (18,9) | 0,01 |
| IMC, moy (ET), kg/m ² | 27,3 (5,5) | 26,7 (4,7) | 27,5 (6,1) | 28,8 (5,7) | 0,02 |
| > 30 | 193 (28,6) | 74 (38,3) | 72 (37,3) | 47 (24,3) | 0,006 |

| | | | | | |
|--|------------|---------------|---------------|-----------|---------|
| Tabagisme actif | 118 (17,5) | 61 (51,7) | 43 (36,4) | 14 (11,9) | 0,15 |
| Nombre de symptômes de Covid-19, moy (ET) | 4 (1,6) | 3,6 (1,45) | 4,4 (1,63) | 4 (0,66) | < 0,001 |
| Vaccination à l'inclusion, au moins 1 dose | 484 (71,7) | 226 (46,7) | 180 (37,2) | 78 (16,1) | 0,26 |
| Variant théorique du SARS-CoV-2 | | | | | |
| Alpha | 56 (8,3) | 13(23,2) | 29 (51,8) | 14 (25) | 0,012 |
| Delta | 358 (53) | 173 (48,3) | 123 (34,4) | 62 (17,3) | |
| Omicron | 261 (38,7) | 123 (47,1) | 95 (36,4) | 43 (16,5) | |
| Antécédents | | | | | |
| Maladie cardiovasculaire sévère | 25 (3,7) | 14 (56) | 4 (16) | 7 (28) | 0,075 |
| SCC et/ou IDM | 19 (2,8) | 11 (57,9) | 1 (5,3) | 7 (36,8) | 0,007 |
| AVC et/ou AIT | 7 (1) | 0 | 3 (42,9) | 4 (57,1) | 0,008 |
| Insuffisance cardiaque | 15 (2,2) | 8 (53,3) | 5 (33,3) | 2 (13,3) | 0,82 |

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|-------|
| TVP et/ou EP | 7 (1) | 2 (28,6) | 3 (42,9) | 2 (28,6) | 0,6 |
| HTA | 277 (41) | 128 (46,2) | 87 (31,4) | 62 (22,4) | 0,009 |
| Diabete | 66 (9,8) | 29 (43,9) | 18 (27,3) | 19 (28,8) | 0,03 |
| Immunodéficience | 2 (0,3) | 1 | 1 | | 0,8 |
| Maladie respiratoire | 54 (8) | 12 (22,2) | 29 (53,7) | 13 (24,1) | 0,001 |
| BPCO et/ou asthme | 50 (7,4) | 11 (22) | 27 (54) | 12 (24) | 0,002 |
| SAOS | 29 (4,3) | 12 (41,4) | 11 (37,9) | 6 (20,7) | 0,86 |
| Fonction rénale | | | | | |
| Normale (Clearance \geq 60 mL/min) | 669 (99,1) | 307 (45,9) | 247 (36,9) | 115 (17,2) | 0,98 |
| Insuffisance rénale modérée (30 mL/min \leq clairance < 60 mL/min) | 6 (0,9) | 3 (50) | 2 (33,3) | 1 (16,7) | |
| Cancer actif | 7 (1) | 3 (42,7) | 2 (28,6) | 2 (28,6) | 0,73 |
| Anticoagulation curative | 23 (3,4) | 10 (43,5) | 8 (34,8) | 5 (21,7) | 0,87 |

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|-----------|---------|
| Corticothérapie | 19 (2,8) | 4 (21) | 10 (52,6) | 5 (30) | 0,09 |
| France | 420 (62,2) | 174 (41,4) | 185 (44,1) | 61 (14,5) | < 0,001 |
| Serbia | 255 (37,8) | 135 (52,9) | 62 (24,3) | 58 (22,8) | |
| Traitement initié durant la Covid-19 aigüe | | | | | |
| Thromboprophylaxie | 23 (3,4) | 2 (8,7) | 3 (13) | 18 (78,3) | < 0,001 |
| Corticothérapie | 55 (8,2) | 17 (30,9) | 14 (25,5) | 24 (43,6) | < 0,001 |
| Traitement antiviral | 38 (5,6) | 24 (63,2) | 10 (26,3) | 4 (10,5) | 0,09 |
| Molnupinavir | 23 (3,4) | 15 (65,2) | 7 (30,4) | 1 (4,4) | 0,11 |

* Les caractéristiques sont présentées par le nombre et le pourcentage, sauf mention contraire

** Les personnes atteintes d'une Covid-19 bénigne peuvent présenter divers signes et symptômes, elles ne présentent pas d'essoufflement, de dyspnée à l'effort. La Covid-19 modérée est une atteinte des voies respiratoires inférieures lors de l'évaluation clinique avec une SpO2 \geq 94% en air ambiant. La Covid-19 sévère est une atteinte des voies respiratoires inférieures avec une SpO2 < 94% en air ambiant ou une décompensation de pathologie existante

moy (ET) = moyenne (écart-type) ; IMC = indice de masse corporelle ; SCC = syndrome coronarien chronique ; IDM = infarctus du myocarde ; AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire ; TVP = thrombose veineuse profonde ; EP = embolie pulmonaire ; HTA = hypertension artérielle ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; SAOS = syndrome d'apnée obstructive du sommeil

Tableau 2 : taux d'incidence des événements thromboemboliques d'intérêt 1 an après la covid-19

| Évènements cliniques | Taux d'incidence (IC 95%) | Covid-19 léger ou modéré, n (%) | Covid-19 sévère, n(%) | Hazard Ratio (IC 95%)** |
|--|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Maladie thromboembolique | 1,08 (0,49 - 2,4) | 0,43 (0,11 – 1,72) | 4,32 (1,62 – 11,5) | 9,51 (1,74 – 51,9) |
| Embolie pulmonaire | 0,72 (0,27 – 1,91) | 0 | 4,32 (1,62 – 11,5) | |
| Thrombose veineuse profonde | 0,52 (0,17 – 1,64) | 0,43 (0,11 – 1,72) | 1,05 (0,15 – 7,43) | 2,34 (0,21 – 25,8) |
| Evènements cardiovasculaires majeurs* | 0,54 (0,17 – 1,66) | 0,65 (0,21 – 2) | 0 | |
| Décès ou hospitalisations à la phase aigüe | 4,02(2,65 – 6,11) | 0 | 26,8 (17,6 – 40,6) | |
| Décès | 0,53 (0,17 – 1,66) | 0 | 3,11 (1 – 9,6) | |
| Hospitalisation | 4,02(2,65 – 6,11) | 0 | 26,8 (17,6 – 40,6) | |

* Les évènements cardiovasculaires majeurs regroupaient la mortalité cardiovasculaire, la survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'une cardiopathie ischémique, d'un trouble du rythme sévère, d'une insuffisance cardiaque

** Certains hazards ratio n'ont pas pu être calculer par manque d'évènements cliniques.

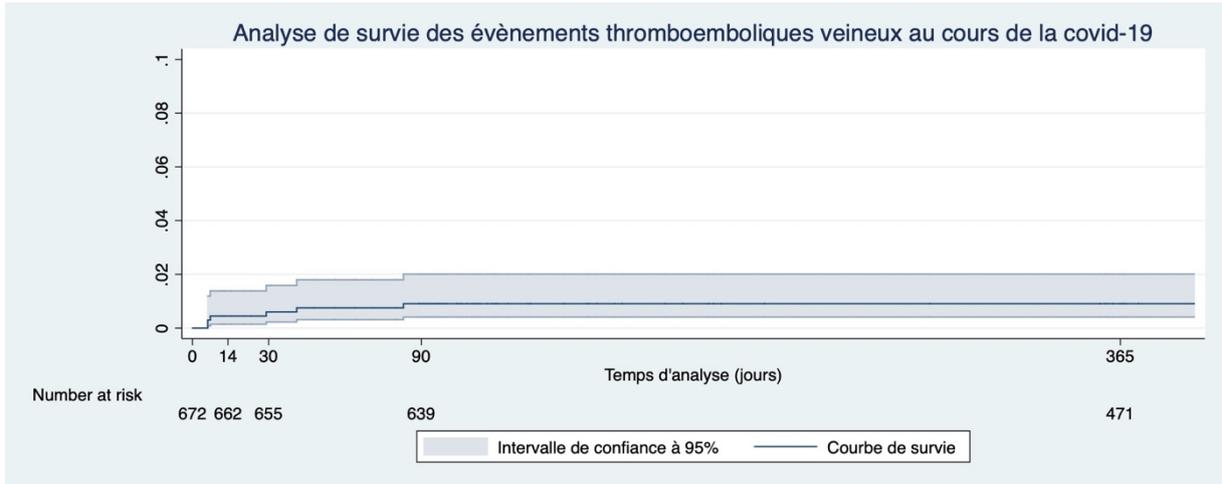


Tableau 3 : Facteurs de risque à l'inclusion associés à l'évolution vers une Covid-19 sévère

| Caractéristiques, n (%) | Odds Ratio (IC 95 %) | |
|--|----------------------|---------------------|
| | Analyse univariée | Analyse multivariée |
| Patients | 675 | |
| Age | | |
| 18 - 64 | Ref | Ref |
| 65-74 | 1,82 (1,15 – 2,89)* | 1,79 (1,09 – 2,93) |
| ≥ 75 | 3,79 (1,49 – 9,67)* | 4,98 (1,88 – 13,2) |
| Femme | Ref | Ref |
| Homme | 1,1 (0,76 – 1,64) | 1,05 (0,57 – 1,6) |
| Obésité | 1,83 (1,21 – 2,78)* | 1,97 (1,26 – 3,06)* |
| Tabagisme actif | 0,58 (0,32 – 1,05)** | 0,61 (0,33 – 1,14) |
| Vaccination à l'inclusion, au moins 1 dose | 0,7 (0,7 – 1,07)** | 0,61 (0,39 – 0,94)* |
| Variant théorique du SARS-CoV-2 | | |
| Alpha | Ref | |
| Delta | 0,63 (0,32 – 1,22) | |
| Omicron | 0,59 (0,3 – 1,18) | |

| | | |
|--|-----------------------|--------------------|
| Antécédents | | |
| Maladie cardiovasculaire sévère | 1,87 (0,76 – 4,59)** | 1,74 (0,65 – 4,69) |
| SCC et/ou IDM | 2,83 (1,09 – 7,39)* | |
| AVC et/ou AIT | 6,41 (1,4 – 29,3)* | |
| Insuffisance cardiaque | 0,71 (0,16 – 3,21) | |
| TVP et/ou EP | 1,88 (0,36 – 9,85) | |
| HTA | 2,03 (0,94 - 4,39)** | 1,77 (0,78 – 4,02) |
| Diabète | 2,06 (1,16 – 3,67)* | 1,46 (0,78 – 2,74) |
| Immunodéficience | Non applicable | |
| Maladie respiratoire | 1,54 (0,8 – 2,98)** | 1,6 (0,8 – 3,21) |
| BPCO et/ou asthme | 1,53 (0,78 – 3,03) | |
| SAOS | 1,23 (0,49 – 3,09) | |
| Fonction rénale | | |
| Normale (Clearance \geq 60 mL/min) | Ref | |
| Insuffisance rénale modérée (30 mL/min \leq clairance < 60 mL/min) | 0,93 (0,11 – 8,08) | |
| Cancer actif | 1,88 (0,36 – 9,84) | |

| | | |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|
| Anticoagulation curative | 1,31 (0,47 – 3,6) | |
| Corticothérapie à l'inclusion | 1,7 (0,6 – 4,8) | |
| Traitement antiviral | 0,53 (0,19 – 1,53) | |
| Molnupinavir | 0,2 (0,27 – 1,55)** | 0,12 (0,02 – 0,997)* |

* p-valeur < 0,05 ** p-valeur < 0,2

IMC = indice de masse corporelle ; SCC = syndrome coronarien chronique ; IDM = infarctus du myocarde ; AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire ; TVP = thrombose veineuse profonde ; EP = embolie pulmonaire ; HTA = hypertension artérielle ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; SAOS = syndrome d'apnée obstructive du sommeil, Ref = référence.

Discussions :

Résultats principaux :

Cette étude observationnelle analytique apporte des données originales de suivi de patients recrutés en soins primaires à la phase aiguë d'une Covid-19. Parmi les patients inclus, 96,5% ont été suivi pour une durée de 555 PA. Les taux d'incidence pour 100 PA étaient de 1,08 (0,49 - 2,4) pour la MTEV, de 0,54 (0,17 – 1,66) pour les ECVM, de 0,53 (0,17 – 1,66) pour les décès, de 4,02(2,65 – 6,11) pour les hospitalisations. Les facteurs de risque cliniques d'évolution vers une forme sévère étaient l'âge l'avancé, l'obésité, l'existence de comorbidités cardiovasculaires tel que cardiopathie ischémique, AVC et/ou AIT et le diabète.

Comparaison avec la littérature :

Pour l'heure, environ 40 000 000 de test PCR Sars-CoV-2 positifs ont été enregistrés en France, 1,05 million d'hospitalisations a été comptabilisé, 137 680 décès décomptés (Données Santé Publique France). Le taux d'hospitalisation en lien avec la Covid-19 approche ainsi les 3,8%, le taux de mortalité hospitalière brut avoisine les 13,1%. Les estimations dans cette étude s'en approchent. Elles sont confirmées par d'autres données françaises : Gabet et al. décrivaient une prévalence de 3,6% d'EP et 1,6% de TVP chez des patients hospitalisés pour Covid-19 (17). Xie et al. en 2022 estimait un taux d'incidence de l'EP à 1 an chez les patients pris en charge respectivement en soins primaires et en hospitalisation de $0,58.10^{-2}$ PA (IC 95% = 0,53 – 0,63) et $2,68.10^{-2}$ PA (2,31 – 3,12).(11) La TVP quant à elle était estimée respectivement à $0,63^{-2}$ PA

(5,82 – 6,85) et $1,72 \cdot 10^{-2}$ PA (1,37 – 2,2). Mansory et al. avait quant à eux déterminé un taux d'incidence de de la MTV à $2,6 \cdot 10^{-2}$ PA pour les patient traités en soins primaires, $5,2 \cdot 10^{-2}$ PA pour les patients en post-hospitalier (18). Bien qu'attendu, ces taux restent très élevés par rapport aux données en population générale. En effet, le taux d'incidence moyen de la MTE veineuse se situe entre 0,1 et $0,26 \cdot 10^{-2}$ PA dans les pays occidentaux (19).

L'identification des évènements cardiovasculaires sévères étaient proches des données de la littérature pour les patients pris en charge en soins primaires mais aucun évènement n'a été détecté au cours des formes sévères : ceci peut être expliqué par différentes hypothèses : en dehors des limites de l'étude, notre population ne présentait qu'une faible prévalence de comorbidités cardiovasculaires, décrites comme facteurs de risque de complications du même système durant la Covid-19 (2). Ces facteurs de risque ont par ailleurs été identifié dans cette étude, tout comme l'âge avancé, le diabète et l'obésité. Le taux de complications cardiovasculaire était initialement proche pour 10% des patients hospitalisés lors de la première vague en 2020. Cette tendance se confirme avec pour les patients traités en soins primaires ou hospitalisés un taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs respectivement de 5 à 10% (11,18,20).

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme de Covid-19 sévère sont déjà connus dans la littérature, ces données permettent de le confirmer (14). L'interprétation de la protection conférée par la prise de molnupinavir et la vaccination sont à prendre avec caution. Pour le premier, l'exposition dans notre population d'étude est faible, de 3,4%, exclusivement prescrit en Serbie. De plus, cette molécule n'a pas eu accès au marché français et n'est pas recommandée dans la pratique clinique (21). Pour le second, les données de littérature sont en faveur d'un effet protecteur de la vaccination contre le SARS-CoV-2 empêchant l'évolution vers une forme sévère lorsqu'un schéma vaccinal à 2 doses était réalisé (22). Hors, dans cette étude, le statut vaccinal complet à l'inclusion n'est pas connu, laissant une incertitude sur ce point entre l'effet réellement protecteur de la vaccination ou le témoin de comportement de santé vertueux.

Forces et limites :

Cette étude a été entièrement menée en soins primaires avec une méthodologie adaptative originale. La variété des régions d'inclusion (l'arc alpin, la métropole dijonnaise et de Sremska Kamenica (Serbie), les modalités d'information des patients (média, réseaux sociaux, professionnels de santé, laboratoires d'analyse biomédicale), les modalités de recrutement (téléconsultation en France ou consultation en poste avancé hospitalier en Serbie) ont permis de rendre compte de la diversité des patients inclus. De plus, le mode d'inclusion par téléconsultation, originalité méthodologique, a ouvert l'opportunité à des populations éloignées des centres hospitaliers de participer à un essai clinique contrôlé randomisé testant un complément alimentaire en phase aiguë de la Covid-19.

L'avis suspensif de l'ANSM a été émis le 16/02/2021 afin de vérifier le statut (médicament ou complément alimentaire) et la sécurité de l'hydrogène moléculaire testé. Les inclusions ont pu reprendre 4 semaines plus tard. Ce travail est une étude ancillaire, il n'a pas été conçu

spécifiquement pour estimer la prévalence des évènements thromboemboliques durant la Covid-19. Néanmoins la qualité du recueil des évènements indésirables graves par les comptes-rendus hospitaliers permettent de minimiser cet écueil. L'ensemble des 700 patients n'ont pas été intégralement suivi durant 1 an. Ceci peut expliquer une sous détection des évènements index durant l'année. Enfin cette étude ne compte pas de groupe témoin, ne permettant pas de contrôler les paramètres environnementaux (évolution des stratégies sanitaires nationales, mise à disposition des traitements antiviraux anti-Covid-19 et de la vaccination).

Perspectives :

Cette étude observationnelle analytique nichée dans un essai clinique complète les connaissances autour de la Covid-19 et de ses complications. Elle témoigne du sur-risque thromboembolique chez les patients traités en soins primaires accompagnée d'une prévalence remarquable. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés et apparaissent complexes, conduisant vers un état prothrombotique (état inflammatoire, activation de la coagulation, diminution de la fibrinolyse, activation endothéliale, activation plaquettaire associés à des phénomènes de microthromboses multiorganiques) (23,24). Cette compréhension participera à la validation du lien de causalité entre Covid-19 et lésion cardiovasculaire. A ce titre, certains auteurs attribue à la covid-19 le titre de facteur de risque cardiovasculaire (10). Pour le praticien, au vu de la fréquence de l'infection par le Sars-Cov-2 et ses récurrences, une augmentation de la prévalence de maladie thromboembolique est attendue et nécessiterait une confirmation. La poursuite des stratégies diagnostiques de la Covid-19 en soins primaires se justifie d'un point de vue collectif à visée épidémiologique mais aussi individuel. Il permet de personnaliser l'information délivrée au patient, d'être particulièrement vigilant sur les symptômes évocateurs d'une maladie thromboembolique. Pour l'heure, la thromboprophylaxie durant un épisode de covid-19 en soins primaires n'apparaît pas bénéfique pour le patient en dehors, peut-être, d'une situation d'hospitalisation à domicile avec oxygénothérapie et alitement prolongée (21,25,26).

Références

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization, 2021 (<https://covid19.who.int>).
2. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J*. 14 mars 2022;43(11):1033-58.

-
3. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. oct 2021;76(10):970-9.
 4. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. juill 2020;191:145-7.
 5. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. déc 2020;29:100639.
 6. Agarwal G, Hajra A, Chakraborty S, Patel N, Biswas S, Adler MK, et al. Predictors and mortality risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2022;16:17539447221105013.
 7. Zuin M, Engelen MM, Bilato C, Vanassche T, Rigatelli G, Verhamme P, et al. Prevalence of Acute Pulmonary Embolism at Autopsy in Patients With COVID-19. *Am J Cardiol*. 15 mai 2022;171:159-64.
 8. Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J*. 31 août 2021;42(33):3127-42.
 9. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM, Hobohm L, Valerio L, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. avr 2023;55(3):490-8.
 10. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 6 avr 2022;e069590.
 11. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. mars 2022;28(3):583-90.
 12. Massoud GP, Hazimeh DH, Amin G, Mekary W, Khabsa J, Araji T, et al. Risk of thromboembolic events in non-hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 15 févr 2023;941:175501.
 13. Tolu-Akinnawo O, Adusei Poku F, Elimihlele T, League M, Adkins CF, Okafor H. Acute Cardiovascular Complications of COVID-19: A Systematic Review. *Cureus*. mai 2023;15(5):e38576.

14. Haut Conseil de la santé publique, éditeur. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942>
15. Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations évolutives, 13 janvier 2023 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2023 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366649/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1-fre.pdf>
16. Haute Autorité de Santé. Suivi des patients Covid-19 en ambulatoire – Place de l'oxymètre de pouls. Saint-Denis La Plaine: HAS; [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021 avr [cité 25 juill 2023] p. 10. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260815/fr/suivi-des-patients-covid-19-en-ambulatoire-place-de-l-oxymetre-de-pouls
17. Gabet A, Grave C, Tuppin P, Olié V, Emmerich J. One Year Prevalence of Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients in France: Patients' Characteristics, Time Trends, and Outcomes. *Thromb Haemost.* sept 2022;122(9):1532-41.
18. Mansory EM, Abu-Farhaneh M, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Venous and Arterial Thrombosis in Ambulatory and Discharged COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open.* juill 2022;6(3):e276-82.
19. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circulation Research.* 29 avr 2016;118(9):1340-7.
20. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Heart Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 11 mars 2021 [cité 25 juill 2023];2022(4). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013879>
21. Haute autorité de santé. Traitement de la Covid-19 [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 20/062023 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447571/fr/traitement-de-la-covid-19
22. Bouillon K, Baricault B, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Semenzato L, et al. Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *bmjmed.* juin 2022;1(1):e000104.
23. Levy JH, Iba T, Olson LB, Corey KM, Ghadimi K, Connors JM. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. *Int J Lab Hematol.* juill 2021;43 Suppl 1(Suppl 1):29-35.

-
24. Kankaria R, Sanina C, Gabr M, Wiley J, Bortnick AE. Extracardiac Prothrombotic Effects of COVID-19. *Heart Fail Clin.* avr 2023;19(2):213-20.
 25. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* oct 2022;20(10):2214-25.
 26. Spyropoulos AC, Connors JM, Douketis JD, Goldin M, Hunt BJ, Kotila TR, et al. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* oct 2022;20(10):2226-36.

5.2.1 Leçons à tirer de l'étude HydroCovid-MTE

Cette étude a été exemplaire en plusieurs points et a permis de tester un nouveau modèle de recherche clinique en soins primaires.

D'un point de vue méthodologique, le premier apprentissage est la structuration et le maillage nécessaire pour mener et réussir un essai clinique en soins primaires. La difficulté a résidé en une véritable course contre la montre entre la détection d'un patient potentiellement contaminé au SARS-CoV2 et son inclusion afin de débiter le traitement à l'essai le plus rapidement possible. Il a fallu s'appuyer sur des relais dans les territoires parmi les médecins de premier recours, les infirmières libérales et les laboratoires d'analyses biomédicales. Tisser des conventions entre les laboratoires et l'équipe de recherche afin de bénéficier de la liste des patients contaminés. Contacter ces derniers en présélection pour les informer de l'étude, vérifier les critères d'inclusions et programmer une visite d'inclusion avec le médecin investigateur. Une fois l'inclusion effective, le patient était randomisé et un effecteur sur le territoire couvert était chargé de se rendre à son domicile pour vérifier l'absence de contre-indication clinique et procéder à l'inclusion définitive du patient restant isolé à domicile. Il s'est ajouté à cette organisation de proximité les nombreux obstacles qu'il a fallu franchir afin de terminer le recrutement des patients : mise à jour du protocole de recherche en fonction des dernières recommandations nationales, lever le blocage de l'Agence National de Sécurité du Médicament au début de l'étude, maintenir la dynamique d'inclusion au gré des différentes vagues d'infection, de la saturation des centres de prélèvements, des différentes directives sanitaires, puis de l'internationalisation de l'étude nécessaire.

Le second apprentissage concerne la visite d'inclusion médicale : celle-ci a pu se faire en téléconsultation avec l'autorisation des autorités compétentes. Cette particularité, première en France à notre connaissance, a été facilitée par la crise Covid. Les rapports sociaux étaient limités au maximum. La télémédecine, de par ses particularités, a pu répondre aux besoins des soignants et des patients d'alors. En effet, le parcours patient à l'époque était d'abord de surveiller l'apparition de symptômes. Le cas échéant, les patients étaient invités à se faire

prélever dans des centres de prélèvement ou en laboratoire. Ils étaient ensuite isolés à domicile le temps de recevoir les consignes de soins et de surveillance par l'assurance maladie à travers un contact téléphonique ou par consultation – téléconsultation – conseil téléphonique avec leur médecin traitant. Enfin, les patients atteints par la Covid-19 étaient alors invités à s'isoler à leur domicile sans rencontrer de professionnel de santé hors critères de gravité.

Le troisième apprentissage concerne le résultat de l'étude lui-même : Le taux d'incidence de TVP – EP est bien supérieur au cours d'une covid-19 aiguë (1,06 % ; IC95 = 0,48 – 2,36) comparée aux valeurs attendues dans la population générale (entre 0,1 et 0,26 %). De plus, le taux d'incidence était neuf fois supérieur chez les patients présentant une forme sévère que chez les patients à forme légère à modérée, principalement associé à un sur-risque d'EP. Les événements cardiovasculaires majeurs quant à eux ont été rares, le taux d'incidence était de 0,54.10% (IC 95 = 0,17 – 1,66).

Discussion générale

Les maladies thromboemboliques sont une des premières causes de morbidité pour l'être humain, ubiquitaire. Ce travail permet de (re)découvrir que la vision simpliste d'un caillot sanguin constitué de plaquettes réticulés par le fibrinogène n'est plus d'actualité. De la triade de Virchow décrite comme mécanisme initiateur de la cascade thrombogène au XIX^{ème} siècle, les études immunohistochimiques de ces dernières années sur différents thrombi révèlent petit à petit la complexité du phénomène thrombotique en découvrant les différentes variabilités de constitution de ces derniers et des contextes de survenue. Ce travail n'a passé en revue que les constitutions des thrombi veineux (modèle de description initiale), dans le cadre d'une FA, d'un AVC ischémique, d'athérosclérose ou d'un covid-19. Pourtant, à partir de ces modèles, il est surprenant de constater la multiplicité des acteurs cellulaires et molécules impliqués, de leur complexité d'interaction. La place du mécanisme inflammatoire, du rôle central des polynucléaires neutrophiles et ses interactions avec les plaquettes semblent être un point central, en tout cas, dans un mécanisme thromboinflammatoire dominant. Cette notion peut être illustrée par l'absence d'efficacité d'une approche thérapeutique antiagrégante dans certains modèles alors qu'ils le sont dans d'autres. Par exemple, les résultats de l'essai RECOVERY vont dans ce sens (178). Dans cette étude, l'aspirine a été testé pour réduire de mortalité toute cause en critère principal, sans effet par rapport au placebo (RR = 0,96 ; IC95 = 0,89 – 1,04). Dans les critères secondaires, aucun effet protecteur de l'aspirine n'a été montré dans les cardiopathies ischémiques, les événements cérébrovasculaires ou veineux. L'étude COVID-PACT montre quant à elle la supériorité de l'anticoagulation quelque soit sa dose sur une antiagrégation plaquettaire par clopidogrel chez patients hospitalisés en unités de soins intensifs (179). Dans un autre registre, celui des AVC cryptogéniques (non liés à une FA), les AOD n'ont pas fait preuve de leur supériorité par rapport à l'aspirine faible dose, avec parfois l'interruption des essais cliniques de phase 3 (exemple : RESONATE ESUS) alors que dans le cadre de la FANV, les AOD ont su montrer au moins leur équivalence par rapport au traitement de référence et un meilleur profil de sécurité. L'une des explications physiopathologiques pouvant expliquer des résultats discordants dans ces essais cliniques pourrait être la prépondérance d'un mécanisme thrombogène par rapport à un autre. D'un point de vue conceptuel, on peut tout à fait proposer une nouvelle approche dans le classement des maladies thromboemboliques basées non pas sur l'origine organique du thrombus mais sur l'identité cellulaire comme médiateur central de la réaction pathologique.

D'autres pistes de recherche se développent comme en témoignent plusieurs essais cliniques ayant pris pour cible des molécules pro-inflammatoires comme IL-1 β par un anticorps monoclonal (étude CANTOS - *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study*) ou bien l'utilisation d'un autre anticorps monoclonal, le crizanlizumab, ciblant la P-selectine, une autre protéine mise en jeu dans l'activation plaquettaire dans le covid-19 ou la drépanocytose (180). Ces éléments reflètent un domaine de recherche particulièrement actif avec plusieurs programmes de recherche et pistes thérapeutiques.

Dans l'attente des avancées scientifiques, il reste des patients et des cliniciens face à la maladie thromboembolique et au dilemme de la balance bénéfique - risque des traitements anticoagulants. Le socle de ce travail visait à accompagner la décision médicale partagée dans des indications thérapeutiques précises - la TVP-EP et la FANV - au cours d'un exercice clinique. Les indications thérapeutiques et l'efficacité des traitements anticoagulants ne font plus débat. Par contre, du point de vue de la sécurité d'utilisation, aucun consensus ne se dégage. Les travaux proposés ici montrent que dans la « vraie vie », les patients traités en soins primaires restent à risque d'évènements hémorragiques graves : il a été mesuré à 2,86 % dans l'étude SCORE et à 2,4 % chez les patients traités par AOD, de 1,46 à 3,05 % pour les patients traités par AVK dans l'étude CACAO à 1 an. La qualité des scores prédictifs des hémorragies sévères ne permettent pas de confirmer la supériorité d'un score d'évaluation par rapport à un autre en pratique clinique. Si bien que nous proposons de focaliser l'attention du prescripteur sur de nouveaux facteurs de risque à l'approche simplifiée : celle de la recherche d'une anémie, d'autant plus liée à l'évènement qu'elle est sévère (données retrouvées chez l'étude en sous population traitée par AVK, mais non retrouvée chez les patients traités par AOD par manque de puissance) et le déclin fonctionnel (approché par la mesure du *Timed up and go test* au seuil 30 secondes et la stadification d'une insuffisance cardiaque ≥ 2 selon la NYHA ou la présence d'une fraction d'éjection du ventricule gauche $< 40\%$). Ces 2 variables apparaissent séduisantes puisqu'elles sont faciles d'évaluation pour le clinicien et potentiellement réversibles par une prise en charge adaptée.

Dans les perspectives issues de ce travail, la poursuite des investigations en pratique clinique se dessine selon plusieurs axes : celui de valider notre hypothèse selon laquelle l'anémie sévère est un facteur de risque prépondérant à prendre en compte dans l'estimation du risque hémorragique. Pour cela, nous aurions besoin d'accéder à une large base de données comportant la consommation des traitements anticoagulants oraux, la survenue d'une hémorragie sévère et le taux d'hémoglobine à différents temps de suivi chez des patients traités dans des indications spécifiques. Le projet P4PD (*Platform for data in primary care*), base de données française en soins primaires chaînée au SNDS (Système national des données de santé) est en cours de déploiement et apparaît une piste prometteuse. Le deuxième axe serait de valider l'approche selon laquelle l'évaluation du déclin fonctionnel mesuré par le TUG et la présence d'une insuffisance cardiaque soit une approche fiable. Pour cela, plusieurs études se dessinent en soins primaires avec une étude de cohorte spécifique puisque ces variables ne sont bien souvent pas mesurées et non renseignées dans le dossier médical. En tout état de cause le lien entre ces variables et l'évaluation du risque hémorragique n'est pas encore fait. Enfin d'un point de vue physiopathologique et conceptuel, on pourrait réfléchir à une nouvelle perspective de classification des origines thrombotiques en fonction du rôle des éléments cellulaires impliqués.

Conclusion

Les maladies thromboemboliques sont une préoccupation en santé et restent un évènement marquant pour l'individu. Le fardeau associé à cette présentation clinique témoigne de sa gravité et de la nécessité de poursuivre les recherches dans ce champ.

Ce travail s'est attaché dans un premier temps à faire une synthèse compréhensive des mécanismes physiopathologiques de différentes présentations cliniques, dont historiquement, les cadres nosologiques étaient séparées. Cette distinction se poursuit encore aujourd'hui avec comme exemple le maintien des indications thérapeutiques dans la communication des résultats scientifiques. Nous avons vu que cette dichotomie peut être remise en question avec une analyse sous un nouveau prisme à partir de la compréhension des mécanismes mis en jeu et de l'efficacité de certaines stratégies thérapeutiques par rapport à d'autres.

Ensuite nous avons voulu apporter des éléments de validation afin de pouvoir utiliser en pratique clinique des scores d'évaluation du risque hémorragique des patients traités par anticoagulants en soins primaires. Pour cela, nous nous sommes d'abord appuyés sur une étude locale auprès de patients traités exclusivement par AVK éduqués à leur gestion et suivi durant 1 an. Puis nous avons pu recueillir et analyser les données hémorragiques sur une cohorte nationale de patients traités par anticoagulants oraux. Nos études n'ont pas permis de vérifier cette hypothèse de validité. Nos travaux suggèrent une nouvelle approche, plus simple et adaptée à la pratique du médecin clinicien. Elle nécessite à son tour d'être vérifiée dans de futures études.

Enfin, la crise liée au Covid-19 est venue s'insérer dans le déroulement de ce travail. Il a été l'occasion de questionner les mécanismes physiopathologiques de la thrombose en présence d'un agent infectieux à partir d'une nouvelle synthèse compréhensive de la littérature et d'évaluer les conséquences cliniques à partir de ce nouveau modèle en soins primaires. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les données d'un essai clinique conduit par nous-mêmes avec un suivi de patients durant 1 an.

Ce projet poursuit son développement, plusieurs articles sont dans les processus de relecture – édition avant de pouvoir être portés à la connaissance générale. Il invite à initier d'autres travaux scientifiques dans ce domaine clinique.

Annexes

Annexe 1 – Le patient atteint de maladies cardio-vasculaires : insuffisance coronarienne, cardiaque, troubles du rythme, thrombose

Yoann Gaboreau, Philippe Vorilhon, Elodie Charruel, Paul Frappé

Le patient en situation d'insuffisance coronarienne

Introduction

Malgré les efforts réalisés dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'insuffisance coronarienne durant ces dernières décennies, les pathologies cardiovasculaires (CV) restent la première cause de mortalité dans le monde, en Europe ou aux États-Unis mais également dans les pays en voie de développement (1). Les facteurs favorisants semblent durablement installés, les projections montreraient le maintien des maladies CV comme première cause de mortalité dans le monde dans les quinze prochaines années. La prévalence de la maladie coronaire reste élevée, 9,2% de la population en Europe, 7,2% en France. Trois syndromes la caractérisent : l'angor et le syndrome coronarien aigu (SCA) à la phase aiguë, le syndrome coronarien chronique (SCC - anciennement dénommé maladie coronarienne stable). Dans la grande majorité des cas, ces syndromes se caractérisent par une étiologie commune : la maladie athéromateuse parfois en association avec des spasmes coronariens et une dysfonction microcirculatoire. Au niveau coronarien, la lésion primaire est une dysfonction endothéliale avec brèche de l'intima favorisée par les facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV) : tabagisme, hypertension artérielle (HTA), diabète, hypercholestérolémie à low Density Lipoprotéines (LDL) élevés, vieillissement ... Une cascade de réaction inflammatoire dans la paroi artérielle conduit progressivement à son épaissement, conduisant à une souffrance myocardique par hypoxie, généralement à partir de 70% d'occlusion de la lumière intimale. A ce long processus s'ajoutent des phases d'instabilité produites par des réactions inflammatoires surajoutées au niveau de la plaque athéromateuse. Cette dernière se fissurant, une cascade

thrombogène par activation plaquettaire s'initie et conduit à l'obstruction partielle ou totale de la lumière intinale. Cliniquement, l'instabilité se traduit par les SCA aigües sans sus-décalage du segment ST ou avec sus-décalage.

Les patients coronariens sont des patients à considérer comme à haut risque d'évènements CV, d'autant plus en cas de symptômes. L'insuffisance cardiaque et la mort subite en sont les complications principales. A 3 ans du diagnostic, près d'un tiers des patients auront présenté un décès d'origine CV, un SCA, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une hospitalisation pour un autre évènement vasculaire.

La réduction des évènements CV et la réduction des symptômes pourront guider la prise en charge vers une amélioration de leur qualité de vie.

Le patient Insuffisant coronarien : repérage et diagnostic en médecine générale

Repérer les patients à risque

Les facteurs de risque de survenue d'une insuffisance coronarienne sont identiques aux FDRCV non modifiables : l'âge élevé (> 50 ans chez l'homme, 60 ans chez la femme, le sexe masculin (avant 60 ans), les antécédents familiaux (antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou AVC < 55 ans chez l'homme, < 65 ans chez la femme), et les facteurs modifiables : l'obésité, le tabagisme, la dyslipidémie, l'HTA, le diabète, la sédentarité, l'insuffisance rénale chronique. D'autres déterminants non encore reconnus comme FDR viennent potentialiser ceux existants : le stress, les conditions psycho-sociales.

Le repérage des patients à risque passe par l'évaluation du risque CV global, jugé faible (< 1%), modéré (1-5%), élevé (5-10%) ou très élevé (> 10% d'évènements CV à 10 ans). Différentes échelles d'évaluation existent pour le MG comme le diagramme de l'OMS, l'échelle de Framingham avec l'équation correctrice de Laurier ou le *Heart Score*. Chacune d'entre elles ont leurs points forts et points faibles.

Si, pour un patient, son risque d'évènements CV est estimé comme modéré ou plus, alors une évaluation complémentaire de la maladie athéromateuse apparaît être pertinente par une étude des troncs supra-aortiques, des artères des membres inférieurs et des artères coronariennes.

Faire le diagnostic

L'importance de l'entretien

Savoir évoquer un syndrome coronarien devant une situation clinique de douleur thoracique souvent de présentation atypique associée à de nombreux diagnostics différentiels constitue la

première étape. S'en suit sa caractérisation : chronique (avec l'angor) ou aiguë, puis sa sévérité et l'étendue de la maladie athéromateuse.

Le médecin généraliste sera attentif pour discriminer les hypothèses diagnostiques par ordre de prévalence en MG, parmi lesquels certaines sont des urgences vitales :

- La douleur chondrocostale
- Inflammation ou spasme œsophagien, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien
- Embolie pulmonaire
- Trouble anxio-dépressif
- Pneumopathie infectieuse, pleurésie
- Zona précoce
- Péricardite
- Pneumothorax
- Dissection aortique

La description clinique par le patient, très variable d'un individu à l'autre, apparaît être un temps primordial : La douleur myocardique ischémique est décrite classiquement par une apparition brutale, souvent de nature sévère, écrasante, lourde ou « en barre » et peu affectée par la respiration ou un changement de position. Elle se place dans la région rétro-sternale et se propage éventuellement en rayonnant vers les bras (généralement le bras gauche), le dos, le cou ou la mâchoire. La douleur est souvent provoquée par l'effort ou l'émotion. Elle cesse à l'arrêt de ces derniers en quelques minutes ou à la prise de dérivés nitrés (exception faite du SCA).

Chez certains patients, les douleurs peuvent ressembler aux symptômes d'abdomen aigu (la douleur commence dans l'abdomen supérieur et s'accompagne de nausées). Certains SCA sont décrits comme silencieux et la dyspnée d'effort peut être considérée comme un équivalent de douleur myocardique en l'absence d'autre cause. La douleur évocatrice d'un IDM se prolonge, persiste pendant plus de 20 minutes et présente généralement une intensité constante.

Le patient insuffisant coronarien présente un angor certain dit « typique » s'il réunit ces 3 critères : douleur myocardique, provoquée par l'effort, résolutive après quelques minutes.

L'angor est probable ou « atypique » s'il présente 2 des 3 critères, il est incertain dans les autres circonstances.

L'angor instable se manifeste par des douleurs ischémiques qui réapparaissent à une intensité croissante pour le même effort ou une fréquence plus importante à mesure que l'intensité de l'effort s'amenuise et en un temps court (moins de 2 semaines) et cessant quelques minutes après l'effort. L'ECG peut montrer un sous-décalage du segment ST durant la crise angineuse et le dosage sanguin des enzymes cardiaques de nécrose est normale.

Ainsi, dès l'entretien, le MG pourra estimer une probabilité clinique de syndrome coronarien aigu ou chronique en recueillant les circonstances et les caractéristiques de survenue de la douleur,

Les FDRCV personnels, ses antécédents CV personnels (angor, maladie coronarienne, AVC ...) et familiaux (mort subite inexpliquée de l'adulte jeune, des facteurs provoquants (modification thérapeutique, intervention chirurgicale, stress ...))

L'examen clinique

L'examen clinique recherche des signes de gravité cliniques habituels, l'état général du patient, ses comorbidités et sa qualité de vie. Ils sont des facteurs permettant d'adapter la stratégie diagnostique et de prise en charge par évaluation du rapport bénéfices-risques et acceptabilité du patient. La pierre angulaire du diagnostic de SCA repose sur l'ECG 12 dérivations (idéalement 18 incluant les dérivations droites et postérieures) réalisé le plus tôt possible. Les anomalies systématisées doivent toucher au moins 2 dérivations contiguës concernant un territoire : D1-aVL (dérivations latérales) ; DII, DIII, aVF (dérivations inférieures) ; V1-V6 (dérivations antérieures). Les signes ECG à rechercher sont un sus-décalage du segment ST (il est ≥ 1 mV en dérivations frontales, ≥ 2 mV en précordiales, sur au moins 2 dérivations précordiales contiguës), un sous-ST (même $> 0,5$ mV transitoire dans 2 dérivations contiguës est suspect), une anomalie de l'onde T (onde T positive, ample, pointue et symétrique) ou son inversion (lésion sous épocardique), l'apparition d'un bloc de branche gauche complet. La présence d'une onde Q pathologique de « nécrose » est un signe d'ischémie en cours ou ancien, se caractérisant par une onde de longue durée ($\geq 0,03$ sec) et/ou profonde ($> 1/3$ de l'onde R), ou un aspect QS en V2-V3. Un ECG normal réalisé en dehors d'une période douloureuse ne permet pas d'exclure le diagnostic de SCA ni de SCC même sévère (cf. définition). En cas de doute, le partage de l'interprétation avec le cardiologue est souhaitable.

Quels examens complémentaires ?

Parmi les examens complémentaires préconisés, aucun n'est à proposer au cours d'une prise en charge pré-hospitalière devant une suspicion de SCA. Le dosage de la troponine I ou de la

troponine ultrasensible se réalise en urgence en service d'accueil et d'urgence afin de vérifier la cinétique de cette dernière sur les heures suivants le début de la prise en charge. Cette stratégie permet d'éviter une perte de chance dans la prise en charge des patients présentant un réel SCA. En cas de suspicion de SCC, quelques examens peuvent être réalisés afin d'écartier des diagnostics différentiels (radiographie pulmonaire, D-Dimères), rechercher des facteurs aggravants (anémie, dysthyroïdie, trouble ionique, insuffisance cardiaque), explorer d'autres FDRCV (anomalie lipidique, glycémie à jeun, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)).

Au décours de la démarche diagnostique, le diagnostic de SCA est posé par l'association au moins 2 des 3 critères suivants :

- La survenue d'une douleur thoracique typique ou atypique datant de moins de 24 heures et d'allure ischémique ;
- Des modifications systématisées de l'électrocardiogramme (ECG) ;
- La mise en évidence par des marqueurs biologiques d'une nécrose myocardique.

Le patient se trouve en situation d'instabilité (SCA) au cours de 2 entités :

- L'IDM avec sus-décalage du segment ST (*STEMI* pour *ST segment elevation myocardial infarction*),
- Les SCA sans sus-décalage du segment ST :
 - L'angor instable
 - L'IDM sans sus-décalage du segment ST (*NSTEMI*)

Quand adresser le patient aux confrères ?

Dès la suspicion clinique de SCA, un avis collégial se met en place avec le centre 15, une fois le patient allongé au repos, surveillance ECG, tension artérielle et saturation en oxygène mise en place. La discussion portera sur la meilleure modalité de transfert vers l'hôpital spécialisé le plus proche. Devant une faible probabilité clinique, l'avis du cardiologue traitant peut être requis pour évaluer ensemble la meilleure prise en charge à proposer. Dans l'attente, les premiers soins outre le repos peuvent être l'administration d'une dose anti aggrégante (par ex : 250 mg d'aspirine per os ou 75 - 150 mg IV) en l'absence d'allergie. Un dérivé nitré sublingual de type trinitrine peut être administré pour faire céder la douleur thoracique à répéter après 5

mn en cas de persistance de la symptomatologie si TA > 100 mm Hg, une oxygénothérapie peut être proposée en cas de dyspnée, signes d'insuffisance cardiaque ou désaturation, si elle est disponible au cabinet.

La décision du recours à l'angioplastie et de son délai est affaire de cardiologue et d'urgentiste à partir des critères de gravité retrouvés mais cette dernière est possible dès l'apparition d'un angor instable.

Devant une suspicion de SCC, le cardiologue se chargera de déterminer la probabilité prétest, de prescrire les examens non invasifs les plus bénéfiques (anatomique par coroscanner en cas de faible probabilité < 15%, fonctionnel par échographie de stress, scintigraphie d'effort, IRM de stress, épreuve d'effort en cas de probabilité élevé, voire coronarographie d'emblée).

Le suivi du patient atteint d'insuffisance coronarienne chronique

La prise en charge se poursuit de concert entre cardiologue et médecin traitant selon différents axes visant l'amélioration de la qualité de vie (réduction du handicap fonctionnel, élévation du seuil de déclenchement de l'angor) et/ou l'allongement de la durée de vie. La décision médicale partagée reposera sur des propositions combinant modification du mode de vie, contrôle des FDRCV, traitement médicamenteux, parfois une revascularisation. Aucune stratégie de suivi a montré sa supériorité clinique par rapport à une autre. Les rencontres médicales pourront être renforcées durant la première année en cas d'instabilité (y compris revascularisation).

Approche bio-psycho-sociale et posture éducative

L'exploration du patient sur ses besoins médicaux (impact des symptômes persistants sur la sphère personnelle, familiale, professionnelle, sociale et sportive, gestion médicamenteuse et lutte contre l'iatrogénie et automédication inappropriée, gestion des autres facteurs de risques modifiables cardiovasculaires ...), psychologiques (le rapport à la maladie, ses ressources internes et externes, ses valeurs et son vécu de la maladie, ses leviers de changement de comportement de santé ...) et socio-professionnels (vulnérabilité, inégalités sociales de santé, ses besoins d'aide quotidienne, ses habitudes alimentaires physiques et sportives, ses contraintes professionnelles, l'adaptation à son mode et milieu de vie ...) pourront être abordés.

Une approche éducative pourrait être proposée à chaque patient en s'attardant sur la recherche commune des moyens de mise en œuvre plutôt que sur les résultats. Plusieurs compétences sont à développer afin d'augmenter la qualité de l'autogestion et le sentiment de sécurité du patient. La prise en compte des particularités (comorbidités, parcours de soins déjà en œuvre, qualité de vie souhaitée, lieu et mode de vie, souhait de changement, facteurs de fragilité ...) du patient permettront de lui proposer les soins les plus adaptés à ses conditions. Le patient pourra bénéficier s'il le souhaite d'un programme d'éducation thérapeutique et de soutien psychologique.

Activité physique

L'activité physique (AP) d'intensité modérée et régulière a un effet de prévention primaire, secondaire et tertiaire chez le patient coronarien. Les effets bénéfiques les plus connus sur le syndrome coronarien sont liés à des effets indirects. Une action sur le remodelage, diminution de volume et stabilisation de la plaque athéromateuse lui confère une action anti-athéromateuse. De plus, l'AP a une action sur les FDRCV modifiables (Dyslipidémie, HTA et diabète). Quatre effets directs ont aussi été mis en évidence : une action anti-inflammatoire systémique, anti-ischémique, anti-thrombotique et anti-arythmique. Le niveau d'AP est un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardio-vasculaire. Elle devrait pouvoir être proposée et pratiquée par tout patient et poursuivie sur le long terme. Seulement 25 à 30% des patients peuvent bénéficier actuellement d'un programme de réadaptation cardiovasculaire hospitalière ou ambulatoire après un SCA, en défaveur des femmes, des personnes âgées et des patients en défaveur social. Le rôle du MG est ici essentiel dans le repérage des patients en situation complexe pour qui le programme pourrait être le plus efficace (déconditionnement à l'effort, non contrôle des FDRCV, trouble de l'humeur associé, risque de désinsertion sociale ou professionnelle, présence de facteur de mauvais pronostic, comorbidités limitant la rééducation en secteur libéral ...). Quelques expérimentations se développent pour pallier ce manque avec des équipes pluridisciplinaires libérales ou des programmes de télésoin coordonnés. Le MG intervient auprès de chaque patient au minimum dans la promotion de l'activité physique et sportive. Les contre-indications formelles au réentraînement à l'effort sont celles de l'épreuve d'effort (2). Les activités d'intensité légère à modérée seront quotidiennes ; les activités en endurance pourront être réalisées au moins 3 fois par semaine jusqu'à 5 fois par semaine, de 20 à 60 minutes, d'intensité équivalente à la FC de repos + 20 à 30 BPM en l'absence d'épreuve d'effort, de 40 à 80% de la FC de réserve après réalisation d'une épreuve d'effort (la FC de réserve est l'amplitude de la FC dans laquelle le patient va évoluer, elle se calcule comme la différence entre la FC maximale pour l'âge et la FC de repos, la FC cible sera alors la FC de repos +% de la FC de réserve). Les AP en renforcement musculaire et en étirement sont aussi possibles 2 à 3 fois par semaine.

Alimentation

Tout comme l'activité physique, l'alimentation apparaît être une seconde pierre angulaire de prévention CV. Elle permet également un meilleur équilibre glycémique, tensionnel et lipidique. Elle accompagne les autres comportements de santé adoptés par le patient pour atteindre ou maintenir un IMC < 25 kg/m² et cibler un périmètre abdominal < 102 cm chez l'homme, 88cm chez la femme.

Quelques caractéristiques d'une alimentation équilibrée sont présentées ici :

- Privilégier les acides gras polyinsaturés (poisson gras ; huiles végétales – olive, noix, colza) ;
- Limiter les acides gras saturés (produits laitiers 2 portions par jour – crème, beurre, fromage ; bœuf, porc, charcuterie), idéalement < 10% des apports caloriques ;
- Éviter les acides gras trans-saturés (plats cuisinés, viennoiseries industrielles), idéalement < 1% des apports caloriques quotidiens.
- 200 g de fruits par jour ou plus (deux fruits) ;
- 200 g de légumes par jour ou plus ;
- Légumes secs 2 fois par semaine (pois chiches, haricots blancs, lentilles ...)
- Privilégier les céréales « complètes » au quotidien ;
- Poisson une à deux fois par semaine ;
- 30 g de noix non salées par jour (1 poignée de noix, noisettes, amandes) ;
- Décourager la consommation de sodas et boissons alcoolisées
- Limiter la consommation de sel, idéalement < 5 g par jour ;

Tabagisme

L'arrêt du tabac est la stratégie la plus efficace dans la réduction des événements coronariens (3). Le rôle du MG est essentiel puisque seul 1 patient sur 2 initie un sevrage après la survenue d'un événement coronarien. Une intervention brève, un conseil minimal, une aide au sevrage sont autant d'occasion d'aborder le sujet avec son patient et d'initier une réflexion au changement. Les approches non médicamenteuses sont à utiliser en première intention avec une prévention sur la prise de poids. La dépendance nicotinique pourra être contrôlée par des traitements de substitution en priorité. L'utilisation de la cigarette électronique, servant de stratégie de minimisation des risques dans quelques situations, pourrait être une aide. Elle reste cependant un produit agressif par la délivrance de nicotine (parfois) et de produits irritants, maintien la stimulation sensorielle oropharyngée, une gestuelle et comporte des risques de surdosage par erreur de manipulation. Les traitements médicamenteux seraient à utiliser seulement en cas d'échec au sevrage en l'absence de contre-indication.

Hypertension artérielle

30% de la population adulte française semble concernée par l'HTA. Son diagnostic est rendu délicat par les variabilités liées au patient, au professionnel de santé, aux techniques de mesure malgré sa symbolique dans la relation médicale. La pression artérielle (PA) en consultation se mesure de préférence avec un appareil électronique validé avec brassard brachial et à au moins 2 à 3 reprises en calculant la moyenne des mesures à chaque bras. Le patient doit être en position assise ou allongée, après au moins 3 minutes de repos. Des mesures pathologiques au cabinet devront être confirmées par des mesures à domicile par le patient, par auto mesure tensionnelle (AMT) ou mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA). L'HTA augmente le risque relatif (RR) de 2,48 dans la survenue d'un IDM (4). La réduction de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS) et de 5 mm Hg de la pression artérielle diastolique réduit de 20% les maladies coronariennes en prévention secondaire en 1 an. Les objectifs tensionnels chez le patient coronarien restent incertains et semblent se situer entre 120 - 140 mm Hg de PAS et 70 - 90 de PAD avec une préférence à < 130/80 chez le sujet jeune (< 65 ans). Placer le patient en dessous des 120 mm Hg de systolique conduirait à lui faire majorer son risque d'évènements CV majeurs y compris le décès (5). La prise en charge relève d'abord d'une modification des comportements de santé en termes d'alimentation, d'AP comme décrit ci-dessus, parfois d'une réduction pondérale avec un objectif < 25 kg/m². Une stratégie médicamenteuse est parfois nécessaire, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêtabloquants seraient à préférer chez le patient coronarien.

Diabète

Le diabète est un FDRCV indépendant. Sa présence augmente le RR de déclarer un IDM à 2,37. Aucune cible d'HbA1c ne peut être formellement recommandée en l'absence de haut niveau de preuve le justifiant. L'HbA1c apparaît donc être un objectif intermédiaire discutable. Un taux < 7% réduirait de 15% la survenue d'IDM non fatal sans impact significatif sur le taux de mortalité global restant encore à démontrer (description d'un effet paradoxal de surmortalité globale). En cas d'atteinte CV évoluée (artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, AVC récent < 6 mois, atteinte polyvasculaire, insuffisance cardiaque, antécédent d'IDM ou atteinte des artères coronariennes en proximal), un objectif allégé d'une HbA1c < 8% peut être proposé avec une limitation des hypoglycémies. Le traitement repose en première intention sur l'alimentation et l'activité physique (cf. supra) ainsi que la réduction pondérale si cela apparaît indiqué avec objectif < 25 kg/m². L'une des particularités du patient porteur d'un diabète de type 2 à haut risque CV (> 5% à 10 ans) est qu'il peut bénéficier des dernières classes d'antidiabétiques : les analogues du GLP-1 (comme le liraglutide) ou les inhibiteurs du SGLT-2 viennent de montrer un bénéfice clinique sur la mortalité CV, la réduction des insuffisances cardiaques mais aussi un rôle de néphroprotection toujours intéressante (6,7). Cette position s'appuie sur les derniers essais cliniques les concernant. Actuellement, seule la dapagliflozine est disponible en France et doit être primo-prescrite par un diabétologue. Les inhibiteurs de la DDP4 n'apportent pas la preuve d'une supériorité contre placebo en prévention secondaire (8).

Dyslipidémie

L'hypercholestérolémie est un autre FDRCV indépendant. Son taux est étroitement lié à la survenue d'évènements coronariens. Dans le cadre d'une prévention secondaire, les objectifs fixés par l'*European Society of Cardiology* sont la réduction de plus de 50% du taux de LDL-c et l'atteinte d'une cible $< 0,55$ mg/dL ($< 1,4$ mmol/L). Les modifications des comportements de santé (AP, alimentation, réduction pondérale si indiquée) restent en première intention. Seules les statines ont permis de montrer une réduction de la mortalité chez les patients coronariens stabilisés, elles sont indiquées à la dose maximale tolérable quel que soit le niveau de LDL initial. L'association à l'ezetimibe peut être requise pour atteindre des objectifs biologiques si le choix du patient au cours d'une décision médicale partagée conduit à cet objectif. Des anti-PCSK9 primo-prescrits par un cardiologue, endocrinologue ou nutritionniste peuvent être proposés en cas d'intolérance aux premières propositions médicamenteuses ou en sus de ceux-ci.

L'absence de preuve de réduction de la mortalité globale et CV en cas d'association avec l'ezetimibe ou d'anti-PCSK9 suggèrent que l'atteinte d'une valeur seuil de LDL-c en prévention secondaire est à prendre avec précaution. Ces objectifs ne cessent de se durcir au fur et la mesure des années : depuis 2019, la cible serait d'atteindre une réduction de LDL-c de 50% et un LDL-c $< 0,55$ g/L (1,4 mmol/L). En 2016, celle-ci était d'atteindre une réduction de LDL-c de 50% ou un LDL-c $< 0,7$ g/L (9,10). Des cibles de plus en plus difficiles à atteindre pour les patients doivent faire réfléchir sur les objectifs et expériences préférés des patients. L'arrivée de traitements très onéreux pour la collectivité jettent le doute (près de 500 € le traitement d'un anti-PCSK9 mensuel par patient), d'autant que cette modification d'avis se base justement sur les essais cliniques testant l'efficacité des anti-PCSK9 sans étude de validation tierce (10). Au final, la validation des cibles de LDL-c repose davantage sur des éléments indirects que sur des ECR robustes. Par contre, pour chaque baisse de 1 mmol/L (0,4 g/L) de LDL-c, une réduction proportionnelle (et non absolue) de 20% d'évènements CV majeurs et de 10% de décès toutes causes est constatée (sans valeur seuil) (11). Pour les patients ayant un risque $< 10\%$ à 5 ans, pour chaque baisse de 1 mmol/L de LDL-c, une réduction absolue de 11 évènements cardiovasculaires majeurs pour 1000 patients traités pendant 5 ans est constatée (12). La réduction relative du risque CV étant retrouvée avec un effet similaire dans chaque type de catégorie à risque, elle peut déjà un objectif en soi. Les cibles de LDL-c peuvent alors se concevoir comme une aide dans la décision médicale partagée dans une approche centrée patient où l'évaluation du risque CV global doit rester la priorité. La stratégie thérapeutique s'appuiera sur les préférences du patient après une information éclairée des limites des connaissances scientifiques actuelles.

Traitement médicamenteux spécifique

La prévention secondaire repose sur l'association d'anti thrombotiques, d'hypolipémiants, d'IEC ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2).

D'autres traitements médicamenteux sont prescrits à visée anti-ischémique (symptomatique) comme un β bloquant d'abord, ou un calcium bloqueur non dihydropyridine voire un dérivé nitré de longue durée d'action.

Antiagrégant plaquettaire

L'aspirine en prévention secondaire chez le patient porteur d'un syndrome coronarien a fait ses preuves par une diminution significative de la morbidité et de la mortalité à dose antiagrégante (75 à 160 mg) en l'absence de contre-indication. Elle sera si possible donnée à vie. En alternative, le clopidogrel peut être proposé en présence d'une AOMI. Parfois, une bithérapie antiagrégante peut se justifier devant le risque de récurrence thrombotique après un geste technique de revascularisation par angioplastie (pose d'un stent) ou pontage aorto-coronarien. Le SCC associé à une angioplastie privilégierait l'association aspirine – clopidogrel devant un rapport bénéfice anti-thrombotique – risque hémorragique plus favorable (8). En situation instable, une association avec le ticagrelor ou le prasugrel, plus incisifs a la faveur (13). La durée de la double antiagrégation a été sujette à de nombreuses discussions ces dernières années par l'étude de la balance risque thrombotique (risque de récurrence de l'ordre de 3,3% sous bithérapie) et risque hémorragique sévère (de l'ordre de 3 à 3,5%) (14). L'approche doit être une approche centrée patient avec la prise en compte des attentes et préférences du patient. L'utilisation d'estimateur de risque hémorragique spécifique à cette population peut guider son choix : le score PRECISE-DAPT. Ce dernier comporte des paramètres clinico-biologiques classiques (âge, clairance de la créatininémie, antécédent d'hémorragie, taux d'hémoglobine, taux de leucocytes) mais possède des performances prédictives modérées avec une aire sous la courbe ROC variant entre 0,66 et 0,7 et n'a pas encore été largement utilisé dans des essais cliniques (15).

Avec ces limites, une stratégie sur la durée de la bithérapie antiagrégante est proposée par l'ESC 2020 de 6 mois en maladie coronarienne stable à 12 mois en cas de risque ischémique élevé et un risque hémorragique faible (PRECISE-DAPT < 25) (16). La durée est réduite à 3 mois voire un mois en cas de risque élevé voir très élevé avec une préférence pour le clopidogrel, moins pourvoyeur d'hémorragies majeures. En cas de STEMI : la durée de la bithérapie attendue est de 12 mois, réduite à 6 mois en cas de risque hémorragique élevé en préférant le ticagrelor ou le prasugrel. Une protection gastrique par inhibiteur de pompes de protons peut être proposée en cas de risque hémorragique gastro-intestinal. Une bithérapie au long cours peut se discuter avec le patient en cas de risque ischémique sévère (IDM, AVC, AIT) et risque hémorragique faible dans le cadre d'un niveau de preuve plus faible.

Lorsqu'une anticoagulation est indiquée, la trithérapie est possible avec évaluation rigoureuse de la balance bénéfice/risque. La stratégie par défaut prévoit une trithérapie de 1 semaine durant

la période hospitalière puis une bithérapie anticoagulant (AC) - antiagrégant plaquettaire (AAP) de 12 mois en privilégiant l'aspirine ou le clopidogrel et un anticoagulant oral direct. En cas de risque hémorragique prédominant, la durée de la bithérapie peut être réduite entre 1 à 6 mois (à discuter avec le patient). En cas de risque ischémique prédominant, la trithérapie pourra être proposée durant 1 mois en privilégiant le ticagrelor, dans de rares situations jusqu'à 6 mois (accord d'experts). La bithérapie peut se discuter au-delà de 1 an dans cette population à haut risque ischémique (accord d'experts). Une tendance à l'allègement de la pression anti-thrombotique est tout de même à noter au cours de ces dernières années.

Les anticoagulants oraux

Une nouvelle stratégie se développe afin de proposer un anti-Xa, le rivaroxaban à très faible dose (2,5 mg x2) au cours d'une maladie coronarienne stable (ou 12 mois après l'instabilité) en association avec l'aspirine. Cette association montre une réduction de la mortalité toute cause de 22%, de la mortalité CV de 18% et les accidents ischémiques de 24% chez les patients > 65 ans ou avec atteinte artérielle ajoutée ou présence de facteurs de risque (tabagisme non sevré, diabète, insuffisance rénale ou cardiaque) (17). Le NNT calculé incluant les décès toutes causes serait de 86 (IC95 52 – 232). Des événements hémorragiques sévères sont aussi majorés de 78% avec majoration non significative des hémorragies fatales et intracrâniennes (mais l'étude a été arrêtée de manière prématurée). Cette association est par contre discutable en cas de maladie coronarienne instable par la majoration conséquente du risque hémorragique multiplié par 3 contre une réduction des décès toutes causes d'un tiers, tout comme la réduction des événements thrombotiques, en plus de la bithérapie antiagrégante (aspirine – clopidogrel), les résultats en présence des autres AAP ne sont pas encore disponibles (18). Cette étude souffre de nombreuses limites pour un suivi moyen de 13 mois sous traitement et 17% d'arrêts prématurés de traitement. Les autres anticoagulants oraux directs (dabigatran, apixaban) n'ont jusqu'à présent pas montré de bénéfice clinique net. La décision médicale partagée prend tout son sens et l'ajout d'un anti-Xa ne doit pas faire compromettre la prise des autres thérapeutiques et le dosage à 2,5 mg n'est pas encore disponible en France. Sa place en pratique courante est encore à consolider par d'autres essais cliniques de confirmation auprès des patients à risques thrombotiques prédominants.

β Bloquant

Les β bloquants ont perdu de leur superbe depuis la mise en place des techniques de revascularisation en urgence (19). Ils conservent leur place dans les situations avec altération du FEVG (Fraction d'éjection du ventricule gauche) (< 40%) et dans les STEMI avec un plus faible niveau de preuve pour une durée de 1 an grâce à plusieurs essais cliniques. Au-delà, les preuves d'une balance bénéfices-risques ne sont pas établies, aucune étude n'est allée au-delà de 3 ans. Dans les autres situations, les essais contrôlés randomisés se font rares (20). Dans la

maladie coronarienne stable, ils n'ont pas fait leur preuve dans la réduction des événements majeurs. Les β bloquants sont conservés uniquement à visée anti-angineuse (symptomatique) et modulatrice du rythme cardiaque (cible de 60 battements par minute).

Bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les IEC réduisent la morbi-mortalité CV chez le patient coronarien présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%), une insuffisance rénale, une atteinte vasculaire préexistante, une HTA ou un diabète. En l'absence de dysfonction ventriculaire, ou de haut risque cardiovasculaire, son intérêt est remis en question par rapport au contrôle actif des autres facteurs de risques (21). L'avantage des ARA-2 ne se perçoit qu'en cas d'intolérance ou contre-indication aux IEC.

Les inhibiteurs de l'aldostérone ne s'envisagent que pour les patients avec un FEVG < 40% et insuffisant cardiaque ou diabétique, les inhibiteurs de la neprilysine qu'en cas de situation insuffisamment contrôlé par traitement optimal.

Statines et autres hypocholestérolémiantes

L'utilisation des statines en prévention secondaire est l'un des piliers de la prise en charge pharmacologique du patient coronarien stable ou instable. La pravastatine 40 et la simvastatine 40 sont validées dans les essais contrôlés randomisés sur critères cliniques de manière robuste (22). En post-IDM c'est l'atorvastatine 80 qui est validé contre placebo et contre la pravastatine 40 (23). L'ezetimibe peut s'ajouter à la statine pour potentialiser son effet de manière modérée sur la survenue d'IDM et AVC mais aucun effet sur la mortalité n'a été montré (24). Des anticorps monoclonaux anti PCSK9 sont efficaces sur la réduction du LDL-c mais sans impact sur la mortalité toute cause ou cardiovasculaire.

Hypotriglycéridémiantes

La prise en charge médicamenteuse de l'hypertriglycéridémie n'a apporté aucun bénéfice aux patients coronariens, jusqu'à tout récemment. La consommation d'oméga 3 à fortes doses (acide eicosapentaénoïque – EPA) chez des patients à haut risque CV, traités par statine et une hyperTG < 5 g/L montrait une réduction de 25% des événements CV majeurs incluant la mortalité CV (17,2% vs 22% d'événements à 5 ans) par une consommation > 2 g 2 fois par jour (25). Ces données méritent d'être confirmées pour une utilisation en pratique clinique.

Vaccination antigrippale

La vaccination antigrippale semble être utile afin de prévenir les IDM chez le coronarien, et diminue la mortalité cardiovasculaire chez les plus de 65 ans (26).

Conclusion

| Règles hygiéno-diététiques à visée pronostique | |
|---|--|
| Tabac | Aucune exposition, active ou passive |
| Alimentation | <p>< 5 g de sel par jour</p> <p>≥ 200 g de fruits par jour (2 fruits)</p> <p>≥ 200 g de légumes par jour</p> <p>Poisson 1 à 2 fois par semaine</p> <p>30 g de fruits à coque par jour (1 poignée)</p> <p>Privilégier les acides gras polyinsaturés (saumon, huile de colza)</p> <p>Limiter les acides gras saturés (beurre, fromage, viande rouge)</p> <p>Éviter les acides gras trans-saturés issus des huiles végétales hydrogénées (plats cuisinés, viennoiseries biscuits industriels)</p> <p>Limiter l'alcool et les sodas</p> |
| Activité physique | <p>Activités modérées : quotidienne</p> <p>Endurance 20–60 minutes 3 fois par semaine (jusqu'à 5 possible, minimum cumulée 150 mn)</p> <p>Renforcement musculaire : 2 séances par semaine (2 à 4 séries de 8 – 10 mouvements répétés)</p> |
| Traitement spécifique de la coronaropathie à visée pronostique | |
| Antiagrégants plaquettaires | <p>Aspirine 75 à 100 mg/j à vie</p> <p>Si angioplastie élective : ajout de clopidogrel 6 mois (de 3 à 12 mois si risque hémorragique ou ischémique élevé)</p> |

| | |
|---|---|
| | Si SCA : ajout de ticagrelor ou prasugrel (ou clopidogrel) 12 mois (6 mois si risque hémorragique élevé) |
| Hypocholestérolémiant | Statine à dose maximale tolérée Ezetimibe en association ou en remplacement des statines si intolérance |
| β Bloquant | Si dysfonction VG En post SCA avec sus-ST, jusqu'à 3 ans (au long cours à discuter) |
| IEC (ARA2 si intolérance) | Si dysfonction VG, HTA, diabète, insuffisance rénale Si coronaropathie à haut risque |
| Traitement spécifique de la coronaropathie à visée symptomatique | |
| Anti angineux de 1 ^{re} intention | β Bloquant et/ou inhibiteur calcique |
| Anti angineux de 2 ^e intention | Ivabradine, dérivés nitrés |
| Objectifs à atteindre à visée pronostique | |
| Pression artérielle | Systolique : 120 à 140 mm Hg, < 65 ans : systolique préférée < 130 mm Hg |
| IMC | 20 à 25 kg/m ² |
| LDL | Pas de valeur cible précise mais une réduction est attendue |
| HbA1c | < 7% (< 8% si atteinte vasculaire évoluée. Mais pas d'hypoglycémie) |

Le patient en situation d'insuffisance cardiaque

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque : une maladie chronique

26 millions de personnes à travers le monde sont atteintes d'insuffisance cardiaque chronique (27) (ICC). En France, 2,3% de la population est concernée et le nombre de cas augmente avec l'âge jusqu'à 10% après 70 ans. Un tiers des patients atteints d'ICC déclarent au moins une hospitalisation au cours de l'année et 20% des patients qui sortent d'hospitalisations seront à nouveau hospitalisés dans l'année (28). Souvent vécue par les soignants comme une suite d'évènements aigus, il s'agit en réalité d'une pathologie chronique avec une espérance de vie à 5 ans de 50%. Le patient est limité dans ses activités habituelles et sa qualité de vie est impactée. Il n'y a pas de recommandation professionnelle française et il faut se référer à celle de l'ESC, publiées en 2016 qui décrit une prise en charge d'intensité progressive en fonction du stade de la maladie (29). Le MG repère les signes d'aggravation de la maladie et prévient les hospitalisations. Il coordonne le suivi pluridisciplinaire collaboratif et adapte le traitement qui est continuellement réévalué et optimisé dans le but de minimiser les symptômes, diminuer les hospitalisations et la mortalité.

Insuffisance cardiaque : repérage, diagnostic et suivi en médecine générale

Repérer les patients à risque

L'insuffisance cardiaque (IC) est souvent comparée à un iceberg. La partie visible représente les cas d'IC diagnostiquée, la partie immergée les cas non diagnostiqués et ceux qui ont un dysfonctionnement asymptomatique du ventricule gauche (VG), susceptibles de développer une IC. Le MG qui suit ses patients dans le temps peut repérer les patients à risque de développer une IC. La plupart des maladies cardiovasculaires peut provoquer ou évoluer vers une IC. Le MG est vigilant pour les patients atteints de coronaropathies (notamment les séquelles d'infarctus), d'hypertension artérielle (HTA) ancienne, valvulopathies et troubles du rythme (fibrillation atriale) (30). Les patients diabétiques, les patients obèses et plus généralement les patients en situation d'insulinorésistance sont plus à risque (31). Les patients

atteints d'ICC avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préservées sont plus souvent de sexe féminin, plus âgés, avec un antécédent d'HTA.

Faire le diagnostic

Le diagnostic tient compte de ce contexte, en écoutant les plaintes du patient et en l'examinant soigneusement. La clinique est fondamentale et des examens complémentaires sont utiles au diagnostic en MG (ECG, radiographie thoracique, dosage de biomarqueurs). L'échocardiographie confirme le diagnostic et quantifie la fonction ventriculaire gauche, avec la mesure de la FEVG. L'IC sera dite à FEVG préservée si elle est $\geq 50\%$, à FEVG altérée si elle est $\leq 40\%$. Entre 40 et 50 %, il s'agit d'une zone « grise » dite « intermédiaire », dont la thérapeutique est à évaluer.

L'importance de l'entretien

Un entretien de qualité permet d'envisager le diagnostic dans la plupart des cas. Un essoufflement, survenant souvent initialement à l'effort, une orthopnée, une dyspnée paroxystique nocturne sont recherchés. Une fatigue anormale constitue un signe précoce ainsi qu'un temps de récupération plus lent après l'effort. Le patient peut remarquer des œdèmes des chevilles avec une diminution de sa diurèse, une soif (le corps cherche à augmenter le volume sanguin), un besoin d'uriner plus fréquemment la nuit. D'autres signes sont plus atypiques comme une toux nocturne, une respiration sifflante, une impression de ballonnements, une perte d'appétit, des palpitations, des étourdissements, une syncope. Se méfier particulièrement de symptômes non spécifiques chez la personne âgée : état confusionnel, troubles du comportement, du sommeil, désorientation, chute. Un état dépressif est volontiers associé à l'ICC.

L'examen clinique

Dans bien des cas, l'examen clinique confirme la suspicion d'IC. Les signes congestifs sont recherchés : prise de poids, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie (douloureuse), reflux hépato-jugulaire, plus rarement une ascite, des crépitations ou épanchement pleural à l'auscultation pulmonaire. L'auscultation cardiaque recherche une tachycardie, un 3^e bruit (bruit de galop), un souffle mitral (lié à une insuffisance mitrale fonctionnelle). Le choc de pointe peut être déplacé latéralement, la pression artérielle (PA) « pincée », les extrémités froides.

L'appréciation clinique est souvent difficile chez les patients obèses et ceux atteints d'une maladie bronchopulmonaire chronique.

Quels examens complémentaires ?

- L'ECG reste de mise dans le bilan initial : toute anomalie renforce le diagnostic. *A contrario*, un ECG normal n'est pas en faveur d'une IC (sensibilité : 89 %). Il permet de

rechercher un syndrome coronarien aigu, d'apprécier un trouble du rythme (fibrillation atriale) ou de la conduction (bradycardie/bradyarythmie) qui guident le traitement(29).

- La radiographie thoracique peut montrer une cardiomégalie, une surcharge péri hilare (en cas d'œdème aigu du poumon), un épanchement pleural. Elle peut avoir pour intérêt d'éliminer une infection souvent responsable d'une décompensation cardiaque.
- Le bilan biologique est indispensable. C'est un élément important à transmettre au cardiologue. Prescrire : NFS, CRP, créatinine, urée, débit de filtration glomérulaire (équation de CKD-EPI), ionogramme, albuminémie, bilan lipidique, glycémie, enzymes hépatiques, TSH. Le dosage des biomarqueurs (BNP, NT pro BNP) peut avoir un intérêt pour le suivi de l'ICC, en cas de doute diagnostique ou dans l'attente du rendez-vous avec le cardiologue.

Le MG doit adresser le patient à son cardiologue référent quel que soit le stade diagnostique : doute ou certitude. Le cardiologue confirme le diagnostic. L'échographie doppler cardiaque permet de mesurer la FEVG et de classer l'IC en IC à fraction d'éjection altérée ou IC à fraction d'éjection préservée avec des critères de trouble de la relaxation et de dysfonction diastolique. C'est ce qui conditionne l'instauration du traitement. Il peut établir la sévérité de l'IC ou le pronostic. Il recherche une cardiopathie sous-jacente nécessitant un traitement spécifique.

Évaluer les critères de sévérité

La classification de la New York Heart Association (NYHA) permet d'évaluer la sévérité de l'IC (tableau I)

| Stade | Symptômes |
|------------------|--|
| Stade I | Aucune limitation dans les activités physiques habituelles. |
| Stade II | Symptômes pour des efforts importants avec réduction modérée de l'activité physique. A l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée. |
| Stade III | Symptômes à l'effort et réduction marquée de l'activité physique. Une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque. Absence de symptôme au repos. |
| Stade IV | Symptômes au repos et limitation sévère de l'activité physique. |

Tableau I : classification de la NYHA

Un certain nombre de critères ont été définis comme de mauvais pronostic :

- dans l'histoire clinique : grand âge, cardiopathie ischémique, antécédent d'arrêt cardiaque « ressuscité »,
- sur le plan clinique : hypotension artérielle, classes III et IV NYHA,
- la FEVG < 30%,
- à l'ECG : complexe QRS élargi, arythmies ventriculaires complexes,
- biologie : natrémie <135 mmol/litre, DFG < 30 ml/min/1,73 m²

Rechercher une cause déclenchante

Le MG recherche les causes d'insuffisance cardiaque aiguë, responsables d'hospitalisations ou de décès. Une étude en soins primaires a montré que les causes les plus fréquentes à l'origine d'une décompensation étaient une infection respiratoire, une FA rapide (> 110 BPM), le non-respect des recommandations diététiques et la mauvaise adhérence au traitement (32).

En résumé : porter le diagnostic d'insuffisance cardiaque

Le diagnostic est le plus souvent porté chez des patients en ambulatoire, en dehors de tout contexte d'urgence nécessitant une hospitalisation. Le repérage, le diagnostic ou la présomption clinique sont du domaine du MG. Le cardiologue précise le type d'IC et les modalités de prise en charge médicamenteuse.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Anticiper : repérer les patients à risque |
| <ul style="list-style-type: none">• Interroger : recueillir les plaintes du patient, y compris les plaintes non spécifiques |
| <ul style="list-style-type: none">• Examiner : rechercher les signes de sa présomption clinique |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Rechercher : une clause déclenchante |
| <ul style="list-style-type: none">• Évaluer : le stade fonctionnel NYHA |
| <ul style="list-style-type: none">• Faire : un électrocardiogramme |
| <ul style="list-style-type: none">• Prescrire : un bilan sanguin avec BNP/NT pro BNP en cas de doute diagnostic présentation |
| <ul style="list-style-type: none">• Demander : une radiographie pulmonaire si suspicion infection déclenchante |
| <ul style="list-style-type: none">• Annoncer : le diagnostic au patient |
| <ul style="list-style-type: none">• Obtenir : un rendez-vous avec son cardiologue référent avec transmission du dossier patient |
| <ul style="list-style-type: none">• Appeler : le 15 en cas d'urgence |

Tableau II : prise en charge initiale de l'insuffisance cardiaque, liste des tâches

- La prise en charge médicamenteuse : sans cesse réévaluée et optimisée

La bonne gestion du traitement est essentielle pour éviter la survenue de décompensations, d'hospitalisations et diminuer significativement la mortalité. Elle repose sur les recommandations de l'ESC de 2016. La prise en charge médicamenteuse du patient insuffisant cardiaque selon sa FEVG et ses symptômes est résumée dans la figure 1.

- **Les patients avec une FEVG \geq 40%**

Prendre en charge les comorbidités

Concernant les patients présentant une fraction d'éjection préservée ou intermédiaire (\geq 40%), le traitement repose principalement sur la prise en charge des comorbidités. Il est essentiel d'équilibrer un diabète ou une HTA de traiter une BPCO, de lutter contre le surpoids et la sédentarité. La présence d'une cardiopathie sous-jacente : ischémique, valvulaire ou rythmique,

nécessite le traitement optimal (antiagrégants, anticoagulants, bêtabloquants, anti-arythmiques selon le cas) et le suivi régulier de l'évolution de la cardiopathie.

Les mesures de prévention à ne pas oublier

Des mesures sont à appliquer à tout patient en IC, quelle que soit leur FEVG. Il s'agit de la vaccination antigrippale annuelle, de la vaccination anti-pneumococcique et de la vaccination anti Covid-19. Penser également à dépister la carence martiale, même sans anémie. Il est démontré que la supplémentation en fer dans ce cas, améliore la tolérance à l'effort. Rechercher un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

- **Les patients avec une FEVG altérée (< 40%)**

Les recommandations de l'ESC détaillent un algorithme thérapeutique très précis pour cette catégorie de patient. L'algorithme est rappelé par la figure 1. Chaque molécule doit être titrée jusqu'à la dose cible ou maximale tolérée afin d'obtenir un effet protecteur, diminuant la morbi-mortalité.

- ***Une association bêta-bloquant – IEC systématique***

Tout patient présentant une FEVG < 40% doit avoir de manière systématique un bêta-bloquant et un IEC dans son traitement de fond. Ces deux molécules, titrées jusqu'à la dose cible, ont montré une efficacité importante sur la morbi-mortalité.

Les IEC améliorent aussi les symptômes (en quelques semaines à quelques mois) et les capacités d'exercice physique. L'introduction est possible en soins primaires chez un patient stable avec un DFG > 30mL/min et une PAS > 90 mmHg, en dehors d'une décompensation ou dyspnée NYHA IV. Les principales contre-indications sont l'antécédent d'angioedème bradykinique et la sténose bilatérale des artères rénales. La fonction rénale et la kaliémie sont vérifiées avant de débiter à la plus petite dose :

| IEC | Posologie d'initiation | Posologie cible |
|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| Captopril | 6,5 mg x3/j | 50 mg x3/j |
| Enalapril | 2,5 mg x2/j | 20 mg x2/j |
| Lisinopril | 2,5 mg x1/j | 20-35 mg x1/j |
| Ramipril | 2,5 mg x1/j | 10 mg x1/j |
| Transolapril | 0,5 mg x1/j | 4 mg x1/j |

En fonction de la tolérance, la dose pourra être doublée toutes les deux semaines. **L'objectif est d'atteindre la dose cible ou maximale tolérée** : avoir de petites doses d'IEC est mieux que pas d'IEC du tout.

La surveillance repose sur le dosage de la créatinine, de l'urée et de la kaliémie 1 à 2 semaines après modification des doses puis tous les 4 mois quand la dose est stabilisée. Il faudra penser à rappeler au patient les risques de l'automédication par AINS, à éviter absolument. En cas d'intolérance aux IEC, un ARAII peut être proposé parmi candesartan (dose optimale 32 mg), losartan (dose optimale 150 mg) et valsartan (dose optimale 160 mg).

Un bêta-bloquant peut être introduit chez un patient stable, c'est-à-dire en dehors d'une décompensation récente (survenue moins de quatre semaines auparavant) et présentant une fréquence cardiaque ≥ 50 BPM :

| BB | Posologie d'initiation | Posologie cible |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Bisoprolol | 1,25 mg (1/j) | 10 mg (en 1/j) |
| Carvedilol | 3,125 mg (x2/j) | 25 mg (x2/j) |
| Metoprolol succinate (CR/XL) | 12,5-25 mg (1/j) | 200 mg (1/j) |

| | | |
|------------------|---------------|-------------|
| Nebivolol | 1,25 mg (1/j) | 10 mg (1/j) |
|------------------|---------------|-------------|

La collaboration avec le cardiologue est indispensable. Débuter à la plus petite dose et la posologie peut être doublée toutes les deux semaines jusqu'à la dose cible ou maximale tolérée. Une petite dose vaut mieux que pas de bêtabloquant du tout. La surveillance est essentiellement clinique : FC, PA, symptômes, signes congestifs, poids. Pendant la phase de titration, les patients sont encouragés à se peser quotidiennement (au réveil, dévêtu, après avoir uriné, avant de manger) afin de repérer et traiter précocement les détériorations cliniques et d'augmenter leur dose de diurétique si le poids augmente de plus 1,5 à 2 kg par jour, de façon durable (plus de 2 jours).

- ***Les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (AMR) : en trithérapie***

En cas de persistance des symptômes malgré des doses optimales atteintes pour l'association bêta-bloquant-IEC, un ARM est ajouté sans délai. L'éplérénone et la spironolactone ont également démontré une efficacité sur l'intensité des symptômes, la survenue d'hospitalisation et la mortalité pour les doses suivantes :

| ARM | Posologie d'initiation | Posologie cible |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------|
| Eplérénone | 25 mg x1/j | 50 mg x1/j |
| Spironolactone | 25 mg x1/j | 50 mg x1/j |

La posologie d'initiation est prescrite après vérification de la fonction rénale et de la kaliémie. Elle est augmentée 4 à 8 semaines plus tard en fonction de la tolérance et du dosage de la

créatininémie et de la kaliémie 4 semaines après l'introduction ou toute modification. Une fois la dose fixée, la créatininémie et la kaliémie sont dosées à 8 et 12 semaines de l'introduction puis à 6, 9 et 12 mois, puis tous les 4 mois.

Si la kaliémie est supérieure à 5,5mmol/L ou que le DFG descend en dessous de 30mL/min, le dosage est diminué. Il est stoppé si $K^+ > 6$ mmol/L ou DFG < 20mL/min. Le patient est prévenu du risque et des signes de déshydratation aiguë (vomissements/diarrhées ou d'infection avec fièvre et sueurs abondantes) qui conduisent à alerter le MG ou l'infirmière.

- ***L'inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril***

Ayant prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité, **le sacubitril en association avec le valsartan**, est apparu dans les recommandations de 2016. Ce médicament est utilisé en remplacement de l'IEC, en association avec le bêtabloquant et l'ARM, lorsque le patient présente toujours une FEVG < 35 % et une dyspnée stade II ou plus, malgré une trithérapie bêtabloquant-IEC-ARM aux doses optimales. L'introduction est possible en soins primaires chez un patient stable avec une PAS ≥ 100 mmHg **au moins 36 heures après l'arrêt de l'IEC**. La plus petite dose est utilisée à l'introduction :

| ARNI | Posologie d'initiation | Posologie cible |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| Sacubitril/Valsartan | 49mg/51mg x 2/j | 97mg/103mg x 2/j |

Une dose initiale de 24mg/26mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg ou une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFG < 60mL/min/1,73m²). La surveillance repose sur la mesure de la pression artérielle. La dose peut être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible, en fonction de la tolérance du patient.

- ***Une prise en charge conjointe avec le cardiologue***

Dans les cas où la « trithérapie bêtabloquant-IEC-ARM » est insuffisante, en plus de l'introduction de sacubitril/valsartan, d'autres mesures peuvent être proposées en concertation avec le cardiologue. L'évolution de l'électrocardiogramme est alors décisive. Chez un patient présentant un rythme sinusal et un bloc de branche avec un QRS > 130 ms, la resynchronisation cardiaque peut être proposée en cas de FEVG ≤ 35 %. L'utilisation d'ivabradine est également proposée en cas de rythme sinusal avec persistance d'une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm. Son introduction et le dosage seront menés en concertation avec le cardiologue référent.

Chez un patient présentant un antécédent de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire quel que soit sa FEVG, ou présentant toujours une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal, la pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiquée.

Enfin, dans les cas d'IC dite « terminale », résistante aux traitements précédemment décrit, le cardiologue, souvent en hospitalisation propose en fonction du cas : l'introduction de digoxine et d'isosorbide dinitrate, la mise en place d'une assistance ventriculaire gauche ou la transplantation cardiaque.

- **Devant une décompensation : « insuffisance cardiaque aigüe »**

En cas de signes congestifs, les **diurétiques de l'anse** sont utilisés. L'élément déclencheur de la décompensation est recherché et traité : un évènement infectieux, un écart de régime, une décompensation ou une aggravation d'une des comorbidités, une détérioration de la fonction rénale (prise d'AINS) par exemple. Les diurétiques thiazidiques sont utilisés chez les patients présentant un fonction rénale conservée et des symptômes congestifs modérés. Cependant, la majorité des patients requièrent l'utilisation de diurétiques de l'anse au vu de la sévérité des symptômes d'insuffisance cardiaque et de la détérioration constante de la fonction rénale.

Introduction et adaptation de la dose

La fonction rénale et les électrolytes, notamment la kaliémie sont évalués avant ou au moment de l'introduction. Chez un patient qui n'en a jamais pris, on commence par une dose à 20 à 40 mg de furosémide ou 0,5 à 1 mg de bumétanide par jour (cf. tableau). En cas de résistance avec l'augmentation des doses de furosémide, il est possible de rajouter de l'hydrochlorothiazide pour relancer la diurèse si la fonction rénale le permet.

| Diurétiques de l'anse | Posologie d'initiation | Posologie usuelle |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Furosémide | 20-40 mg/j | 40-240 mg/j |
| Bumétanide | 0,5-1 mg/j | 1-5 mg/j |

La plus petite dose efficace est recherchée avec pour objectif une diurèse positive et une baisse du poids de 0,75 à 1 kg par jour.

Le patient est éduqué à l'adaptation des doses en fonction de ses symptômes et l'évolution de son poids (pesée quotidienne). Il est alors informé qu'il doit alerter son médecin et baisser les doses en cas de perte hydrique par vomissement, diarrhées ou sueurs abondantes.

- *Surveillance et tolérance*

La tolérance est évaluée en surveillant la pression artérielle et la fonction rénale. Un dosage de créatininémie, l'urée et de la kaliémie une à deux semaines après l'initiation ou toute augmentation de dosage est indiqué.

- *Et après ?*

Une fois les signes congestifs disparus et la cause de la décompensation traitée, les diurétiques sont diminués progressivement à la dose minimale permettant le contrôle des signes congestifs avec le retour au « poids sec ». Ils sont même arrêtés si possible. Il ne s'agit en aucun cas d'un traitement de fond. Une diurèse excessive est plus dangereuse que l'œdème lui-même. Au long cours, les diurétiques n'ont pas d'incidence sur la morbi-mortalité. Ils servent donc uniquement à soulager les symptômes congestifs.

À distance de la décompensation, la fonction cardiaque est réévaluée par la clinique et une nouvelle échocardiographie, afin d'adapter le traitement. Ce sont des éléments de suivi indispensables.

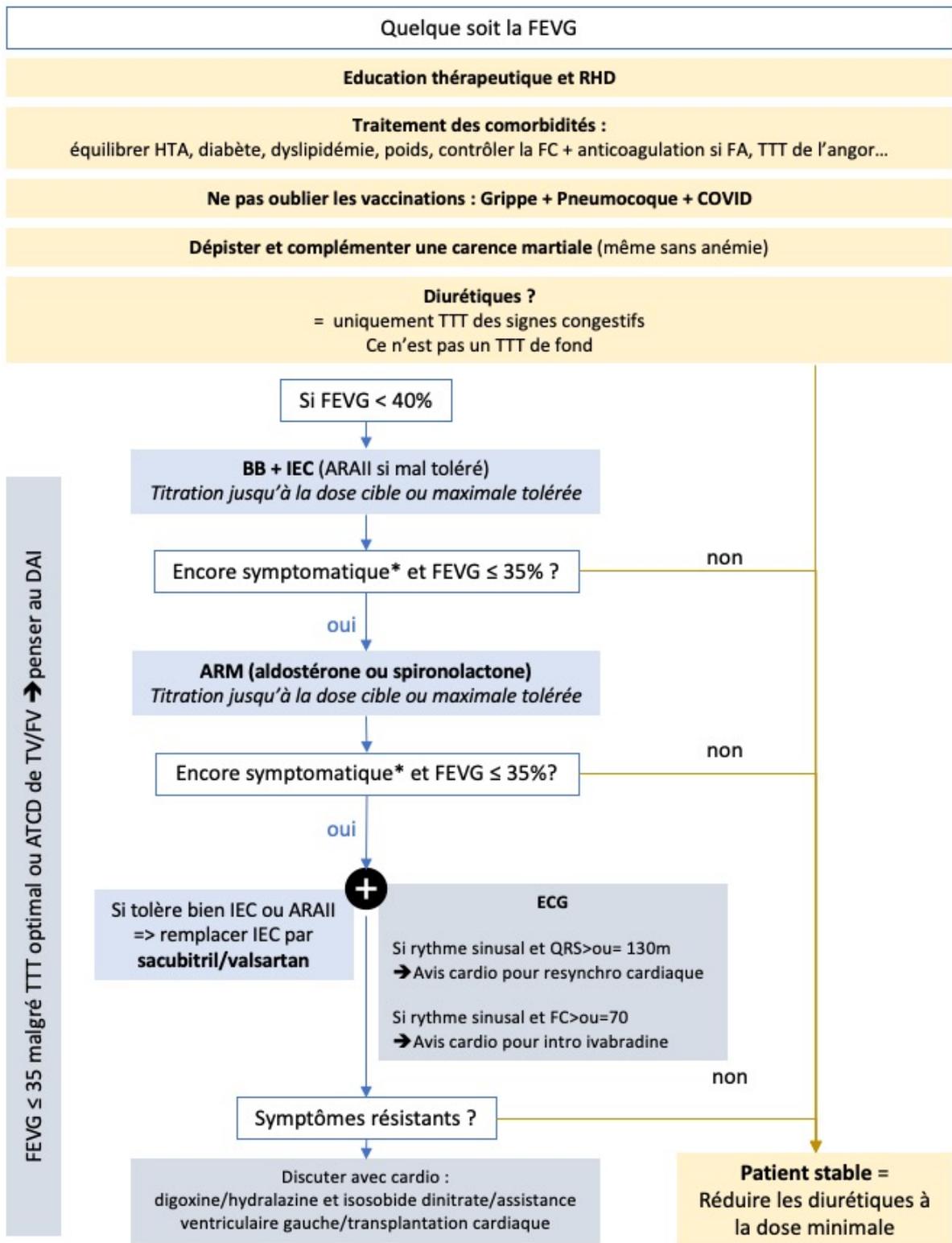


Figure 1 : algorithme thérapeutique pour le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque chronique

*Symptomatique = dyspnée classe NYHA II à IV ; ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; ATCD : antécédent ; BB : bêta-bloquant ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; ECG : électrocardiogramme ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; RHD : règles hygiéno-diététiques ; TTT : traitement ; TV/FV : tachycardie/fibrillation ventriculaire

Le suivi du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique

Le MG met tout en œuvre pour favoriser une bonne adaptation du patient à sa maladie, le faire bénéficier des traitements qui ont fait preuve d'efficacité et veiller à sa qualité de vie. Il constitue et articule un véritable réseau autour du patient avec son cardiologue référent et l'équipe de soins primaires : infirmières, et particulièrement infirmières d'éducation thérapeutique, pharmacien et kinésithérapeute. Le recours à un réseau de soins spécialisé peut être une solution intéressante pour certains patients.

L'annonce diagnostique

L'IC demande au patient une bonne compréhension des mécanismes de la maladie (peu de patients rapportent leurs symptômes au dysfonctionnement de leur cœur). Une ou des consultations dédiées sont consacrées à cet objectif, en insistant sur l'explication des traitements, des signes d'aggravation qui doivent amener le patient à consulter rapidement (e.g. mécanisme de la dyspnée, suivi régulier du poids et apparition d'OMI, fatigue anormale) et en s'assurant de la compréhension des informations. Ces moments de libre-échange peuvent être également l'occasion de suggérer au patient la rédaction de ses directives anticipées.

Une démarche d'éducation thérapeutique du patient

L'adaptation à la maladie nécessite des changements de comportements qui ne doivent pas être vécus comme une contrainte, mais de nature à améliorer la qualité de vie tout en prenant du plaisir. Le MG peut dispenser des séances d'éducation thérapeutique lui-même, ou confier le patient à une infirmière (type ASALEÉ-, infirmière en pratiques avancées ou de réseau d'ICC).

Le mode de vie du patient ses attentes, ses besoins sont recueillis, ses capacités au changement évaluées pour envisager avec lui des objectifs portants sur :

- les modifications diététiques avec une restriction sodée, en se méfiant des régimes hyposodés stricts chez les personnes âgées, la correction des facteurs de risque associés : diabète, hyperlipidémie, obésité, tabagisme, alcool.

- la lutte contre la sédentarité en envisageant avec le patient une activité physique adaptée. Les possibilités du patient, ses goûts sont évalués pour fixer un objectif partagé et mesurables. Certains patients bénéficieront d'un séjour en centre de réadaptation cardiaque, d'autres pourront être aidés par leur kinésithérapeute, des associations de promotion de l'activité physique, le club de gymnastique. L'animal de compagnie est souvent un élément motivationnel pour la marche à pied !
- l'observance du traitement, des mesures hygiéno-diététiques et du suivi médical régulier. Expliquer les indications des médicaments, les possibilités d'adaptation de la prise de diurétiques à l'activité journalière ou à l'alimentation. Pointer les risques de certains traitements en automédication (AINS surtout). En cas de doute sur la bonne observance, s'appuyer sur le pharmacien et les infirmières.

Le MG s'assure des capacités cognitives de son patient, les évalue de façon précise. En cas d'atteinte cognitive, il mobilise autour du patient les aidants familiaux, sociaux, infirmières libérales et pharmaciens.

Le parcours de soin du patient

Le MG traite son patient pour l'ICC, mais également pour l'ensemble de ses pathologies. Le rythme du suivi dépend de la sévérité de l'atteinte cardiaque, de la sévérité de l'insuffisance rénale, des facteurs de risque et comorbidités associées. Ceci conditionne la fréquence des examens cliniques, des réévaluations cardiologiques et vérifications biologiques. Deux éléments sont importants pour le suivi : la courbe de poids du patient et le dosage du BNP ou NT pro BNP, qui a montré son intérêt pour la diminution des ré-hospitalisations et de la mortalité de toutes causes de ces patients (33). Il a également un intérêt lors d'une hésitation pour le diagnostic. Il faut bien connaître les limites de ce dosage.

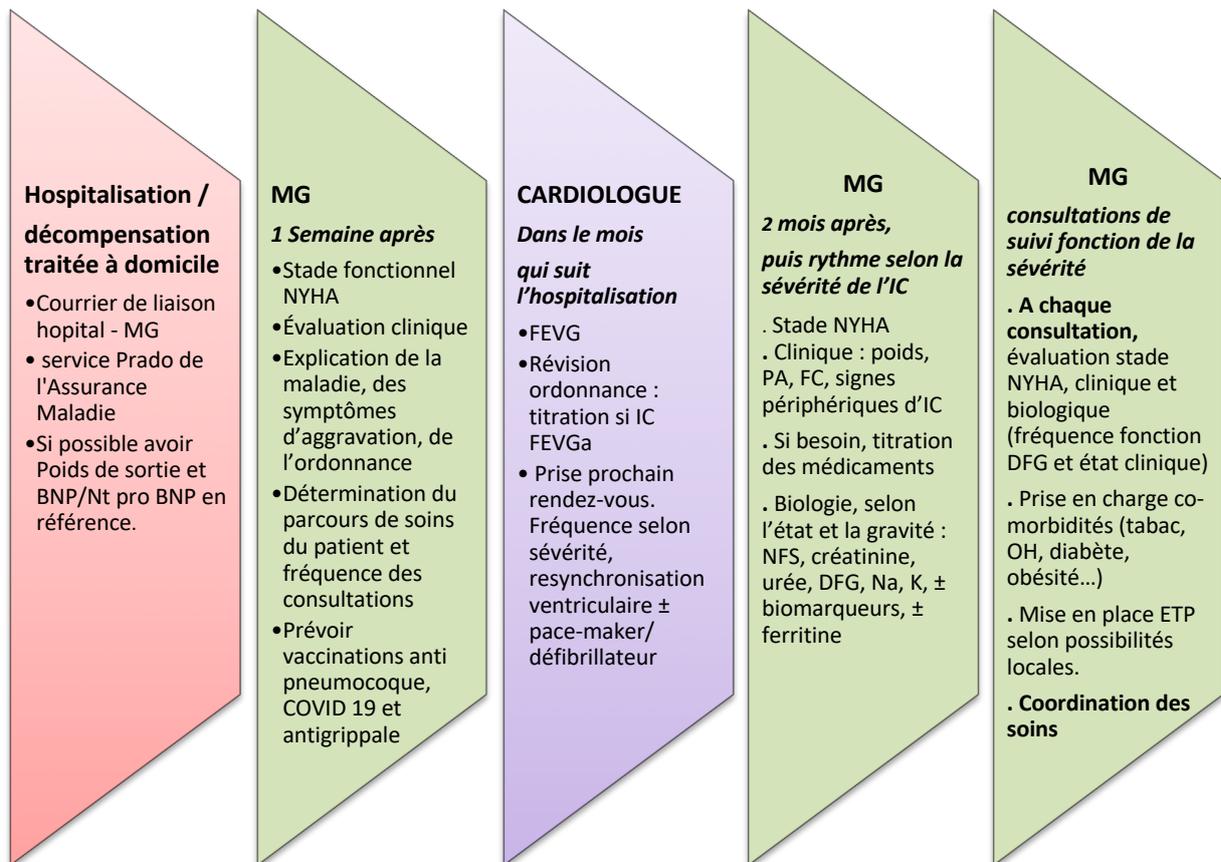


Figure 2 : parcours de soins du patient insuffisant cardiaque chronique

Prado : programme de retour à domicile ; BNP : Brain Natriuretic Peptide ; NYHA : New York Heart Association ; FEVG : fraction d'éjection ventricule gauche ; NFS : numération formule sanguine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; ETP : éducation thérapeutique du patient

Le patient en situation d'arythmie supraventriculaire (fibrillation – flutter)

Introduction

La fibrillation atriale (FA) et le flutter atrial (FLA) sont les tachycardies de l'oreillette les plus fréquentes : 2% de la population générale avec un gradient homme / femme de 2:1. La prévalence augmente avec l'âge : 4% à 60 ans, 15% à 80 ans (34). La morbidité associée à la FA apparaît sévère : taux de mortalité multiplié par 2 toutes causes confondues (30% attribué aux AVC ischémiques secondaires), un taux d'hospitalisation de 10 à 40% par an. Les dépenses consacrées à ces troubles rythmiques avoisineraient les 1% des dépenses de santé (35). La FLA serait à considérer comme une forme organisée de la FA de par leur proximité physiopathologique et leur fréquence d'association. Elles résultent de la désorganisation de la conduction électrique coordonnée au sein des cavités cardiaques. L'origine des signaux électriques semblent alors provenir le plus souvent des veines pulmonaires au lieu du nœud sino-auriculaire. La conduction amène une activité chaotique des oreillettes avec une fréquence de l'ordre de 350 à 500 battements par minute. Le nœud auriculo-ventriculaire joue alors le rôle de modulateur imparfait des impulsions électriques auriculaires permettant la réduction du rythme ventriculaire devenu irrégulier, parfois à haute fréquence (entre 80 et 200 battements par minute). La FA est souvent associée à des comorbidités influençant le remodelage du tissu cardiaque menant à sa chronicisation. Les enjeux sont de prendre en charge les cardiopathies sous-jacentes (maladie coronarienne, HTA, IC, valvulopathie, dysfonction ventriculaire gauche, cardiomyopathie ...), de limiter les complications thromboemboliques (TE) et la survenue de l'IC, de maintenir une qualité de vie confortable.

Le patient en situation d'arythmie : repérage et diagnostic en MG

Repérer les patients à risque

Les situations à risque apparaissent nombreuses et fréquentes en MG. En tête se trouvent les affections cardiaques : HTA, valvulopathies, cardiomyopathies, dysfonction ventriculaire gauche y compris sous sa forme d'IC, SCC ; de manière plus rare : chirurgie cardiaque, malformation cardiaque congénitale, myocardite, péricardite, maladie du nœud sinusal ou tachycardie supraventriculaire. Parmi les affections pulmonaires se trouvent l'emphysème, la

BPCO, l'asthme, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'embolie pulmonaire par mécanisme d'augmentation de pression de l'artère pulmonaire ; l'apnée du sommeil par hypoxie et accélération fréquence cardiaque. Parmi des autres causes fréquentes non cardio-respiratoire, l'âge > 65 ans, l'obésité, le mésusage de l'alcool, l'hyperthyroïdie, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'hypokaliémie et les infections ont été associés à la survenue d'une FA. A titre de connaissance, les patients présentant un tonus vagal élevé sont plus enclines à développer une FA ou bien les patients bénéficiant d'une chirurgie non cardiaque, surtout si l'âge > 65 ans.

La FA peut aussi être recherchée au décours des explorations complémentaires dans le cadre de ses complications : poussée d'IC ou TE artérielle (AVC/AIT, embolie artérielle périphérique).

Faire le diagnostic

L'entretien

Par les fluctuations de la FC, le patient peut être totalement asymptomatique. Il peut tout aussi décrire des palpitations, l'impression d'un « emballement » du cœur, de battements ou d'un pouls irrégulier. Dans certaines formes, le patient peut aussi présenter des douleurs thoraciques parfois angineuses, des sueurs, des sensations vertigineuses, une dyspnée ou une asthénie inhabituelle aux efforts voire un malaise (lipothymie ou syncope). De l'anxiété ou des troubles de la concentration ou des nausées ont été décrites.

L'examen clinique

La FA peut être découverte de manière tout à fait fortuite au décours d'un enregistrement sur patient asymptomatique (prévalence estimée à 25%) réalisé pour tout autre raison ou l'exploration d'une complication. La FA est suspectée devant la présence d'un rythme irrégulier durant l'examen à la prise du pouls ou à l'auscultation cardiaque, parfois d'une tachycardie. L'ECG 12 dérivations reste l'examen de choix pour porter le diagnostic et rechercher des éléments étiologiques. Il se caractérise par l'absence d'onde P sinusale, remplacée par des ondes f irrégulières en amplitude et variable en morphologie conférant à la ligne de base un aspect de trémulation. Les intervalles R-R sont classiquement irréguliers. Ces derniers peuvent être réguliers en cas de bloc auriculo-ventriculaire complet ou de FLA.

Dans la situation d'un doute diagnostique persistant ou d'un ECG sinusal accompagné d'éléments cliniques très évocateurs, le MG pourra faire envisager au patient d'avoir recours au cardiologue afin de documenter une FA dont il assurera directement le lien.

La recherche d'une instabilité hémodynamique à travers des signes d'hypotension artérielle mal tolérée, d'une instabilité coronarienne, d'une décompensation cardiaque ou d'œdème pulmonaire seront à rechercher au décours de l'examen clinique.

Des facteurs déclenchants permettront de contrôler un facteur modifiable comme l'exercice soutenu, la prise d'alcool ou de stupéfiants, une situation stressante, un épisode infectieux, de la fièvre, une diarrhée (hypokaliémie), des symptômes d'hyperthyroïdie, une intervention chirurgicale, un défaut d'adhérence médicamenteuse ou une iatrogénie (hypokaliémisants).

Stratégies de repérage en MG

Si le diagnostic de FA apparaît accessible dans sa forme persistante, symptomatique ou non, elle devient ardue dans sa forme paroxystique, posant un réel problème diagnostique. Le patient sera associé à la démarche en l'informant au préalable de l'hypothèse du médecin, du parcours de soins prévisible, des explorations disponibles et de leur intérêt potentiel (complications redoutées de la FA).

Parmi les propositions disponibles en soins primaires, le plus simple serait de privilégier l'enregistrement par un ECG lors de la crise par un médecin se rendant disponible au cours d'une demande de soins non programmée. Cette stratégie peut être proposée devant des symptômes rares (< 1 / mois) mais de durée longue (> 1 heure). Lors d'une suspicion de FA silencieuse, la réalisation d'un ECG à partir de 75 ans est directement possible (36). A partir de 65 ans, encourager le patient à s'automesurer le pouls conduisant à la réalisation d'un ECG en cas d'irrégularité du rythme perçue apparaît une stratégie coût-efficace. Les autres propositions consisteraient à avoir recours au cardiologue afin de proposer une holter rythme de courte durée (24-48h) en cas de symptômes perçus brefs (< 15 minutes), une holter de longue durée (15 jours) en cas de symptômes occasionnels voire une holter implantable en cas d'exploration d'un AVC cryptogénique sans autre argument étiologique. L'objectif médical est d'anticiper la complication TE par la prise d'anticoagulant au long cours.

L'essor des nouvelles technologies vouées au diagnostic d'arythmies ont vu le jour dans l'objectif légitime de pouvoir les détecter quelques soient les circonstances de survenue. Certaines d'entre elles sont accessibles directement par les patients. Les applications « santé » des *Smartphones* ou des tablettes n'ont pas pour l'heure été validées comme thérapie digitale – *Digital Therapeutics* – par les autorités de santé. Elles apparaissent peu fiables avec de nombreux artefacts. Des technologies plus évoluées se basent sur le *Smartphone* en lui couplant des électrodes permettant l'enregistrement d'une dérivation. Certains dispositifs sont validés par la *Food and Drug Administration* et devraient être disponible sur le marché français dans

les prochaines années. Le cardiologue peut avoir à sa disposition un autre arsenal diagnostique (cf. infra)

Les examens complémentaires

Les examens complémentaires proposés par le MG consisteront à rechercher des facteurs précipitants : une hyperthyroïdie (TSH), une hypokaliémie (ionogramme sanguin), une hyperleucocytose ou une anémie (hémogramme), un syndrome inflammatoire (CRP). Une exploration de la cascade de la coagulation (Temps de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée), du débit de filtration glomérulaire (DFG), d'une atteinte hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubinémie) et la recherche d'une anémie pourront être réalisés en examens pré thérapeutiques liés à la prescription d'anticoagulants.

Quand adresser le patient aux confrères ?

Le recours au confrère cardiologue pourra se faire à l'occasion de la confirmation diagnostique, de la recherche des facteurs étiologiques (recherche de cardiopathie ou de maladie pulmonaire par échographie transthoracique d'abord, épreuve d'effort ou imagerie de stress, polygraphie de ventilation si nécessaire ensuite). En cas de persistance d'un doute diagnostique en l'absence d'enregistrement du trouble du rythme, le cardiologue pourra avoir recours au recueil de données à partir d'un moniteur externe en boucle – *External Loop Recorder* – ou de bandes adhésives (dispositif externe conservé 1 à 2 semaines déclenchés soit manuellement en cas de symptômes soit automatiquement), d'un enregistreur en boucle implantable (dispositif sous cutané placé en position thoracique antérieure pouvant enregistrer l'activité cardiaque durant 3 années).

Le suivi du patient arythmique

Une stratégie en 5 temps peut être mise en place :

- Obtenir un équilibre hémodynamique,
- Repérer les facteurs précipitants et les FDRCV associés pour les prendre en charge (prévention primaire et secondaire) (cf. « repérer le patient à risque »),
- Prévenir les événements TE (prévention tertiaire)
- Contrôle de la FC (gestion des symptômes et qualité de vie)
- Contrôle du rythme cardiaque (prévention tertiaire)

L'un des enjeux pour le patient réside dans sa prise en charge précoce dès les premiers épisodes de FA. En effet, une FA paroxystique (épisodes brefs < 7 jours de résolution le plus souvent spontanée) évolue vers une FA persistante (durée des épisodes > 7 jours) à 10 ans dans 50% des cas. Plus le patient maintient son rythme en FA, plus il sera enclin à remodeler son tissu myocardique favorisant la récurrence puis la persistance du trouble du rythme sur les mois puis les années à venir. Chaque modification du rythme (passage en FA ou retour au rythme sinusal) constitue un risque de complication TE. La prise en charge des facteurs étiologiques ou précipitants modifiables retrouvés constitue un autre enjeu à moyen et long terme, limitant le remodelage du tissu cardiaque à son tour.

A la phase aiguë, l'information du patient

L'initiation du traitement peut se faire par le MG dès la confirmation diagnostique au cabinet avec le soutien du cardiologue. Il vérifiera l'absence d'instabilité hémodynamique en premier lieu et de contre-indication médicamenteuse, informera le patient et présentera la balance bénéfico-risque. 2 stratégies se mêlent : le contrôle des symptômes, la prévention des complications. Cette dernière concerne la mise en œuvre d'une anticoagulation. Celle-ci vise 2 objectifs : le premier est de préparer une éventuellement cardioversion électrique ou médicamenteuse dans les 3 semaines qui suivent (sauf le cas d'une FA < 48 heures, pouvant bénéficier d'une cardioversion d'emblée), le second est de prévenir la complication redoutée : L'AVC. Puis 2 objectifs se discutent (37–39) : le contrôle du rythme cardiaque (visant le retour à l'état sinusal) ou le contrôle de la fréquence cardiaque (visant une meilleure tolérance). En l'absence d'instabilité hémodynamique, la décision sera collégiale, tenant compte des préférences du patient, de ses caractéristiques médicales, de l'organisation territoriale et des disponibilités du cardiologue.

Stratégie de prévention tertiaire

L'évaluation du risque TE prend en compte plusieurs paramètres : la FA d'origine « valvulaire » suffit à elle seule pour porter l'indication (valvulopathie mitrale, valves mécaniques et valvulopathies hémodynamiquement significatives). Les FA dites « non-valvulaires » peuvent s'évaluer par le score CHA₂DS₂-VASc principalement validé sur population hospitalière. Une première étude sur registre en soins primaires est désormais disponible (40). Elle confirme que les patients issus des soins primaires sont moins à risque thrombotique (30% ont un score ≤2 contre 20% en soins hospitaliers). Elle apporte une notion encore peu connue : à score identique toute chose égale par ailleurs avec un score ≥ 3, les

patients de soins primaires ont entre 20 et 45% de risque en moins de présenter un AVC par rapport à une population hospitalière (par exemple taux d'incidence de 2 (IC95 = 1,8 – 2,2) pour 100 personnes-année pour un score = 3 à 3,9 (IC95 (3,5 à 4,2) pour un score à 5). Enfin, malgré les 70 000 patients inclus dans l'analyse, les preuves sont insuffisantes pour montrer un bénéfice clinique net de l'intérêt de la warfarine, anti-vitamine K (AVK) de référence (les anticoagulants oraux directs – AOD - étaient alors non disponibles dans le registre) chez les hommes ayant un score CHA₂DS₂-VASc = 1 ainsi que chez les femmes ayant un score CHA₂DS₂-VASc = 2. Les recommandations quant à elle seraient enclines à proposer l'anticoagulation dès ces seuils ne faisant la distinction du contexte de soins (36). Au-delà, les données sont convergentes en faveur d'une anticoagulation avec une réserve sur l'unique existence de données sur bases en soins primaires et un taux d'incidence moindre (41,42). L'aspirine n'a plus aucune place de prévention TE dans la FA.

L'évaluation du risque hémorragique en soins primaires est quant à lui plus incertain. Les différents scores existants (HAS-BLED, ORBIT, ATRIA ...) peinent à montrer leur capacité prédictive dans cette population avec des facteurs de risque hémorragiques/thrombotiques se recoupant (par exemple : âge, HTA, antécédent d'AVC). De plus, ils ont été davantage étudiés avec les anti-vitamines K (AVK) alors que les anticoagulants oraux directs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) semblent avoir un rapport bénéfices/risques au moins équivalent aux AVK dans les essais contrôlés de non-infériorité voire légèrement plus favorables dans la FA non valvulaire auprès des populations y compris en soins primaires (43–45). Les AOD restent contre-indiqués dans la FA valvulaire, les AVK gardent toute leur place ou comme alternative thérapeutique aux AOD. A ce stade, une stratégie d'action sur les facteurs de risque hémorragiques potentiels modifiables semble la plus adaptée : optimiser le contrôle tensionnel, rechercher, explorer les traiter les anémies, adopter une attitude de néphroprotection, d'hépatoprotection, limiter la consommation d'alcool, agir sur les facteurs de risques de chute, éviter l'iatrogénie par interaction avec d'autres classes médicamenteuses.

Concernant la stratégie de contrôle des symptômes, dans un premier temps, la stratégie du contrôle de la FC apparaît raisonnable avec pour objectif une FC_{repos} < 110 BPM par betabloquant ou par inhibiteur calcique en l'absence de contre-indication (Tableau III). La digoxine n'est souvent pas suffisante pour le contrôle et de manipulation complexe en soins primaires. Sinon, une stratégie de contrôle rythmique peut être proposée chez les patients symptomatiques insuffisamment contrôlés sur leurs symptômes. Le cardiologue est à l'initiative du traitement anti-arythmique, le choix reste dépendant de paramètres non disponibles pour le MG. Mais ce dernier gardera à l'esprit de privilégier la sécurité du patient plutôt que l'efficacité qui restera somme toute modeste. Chez le patient asymptomatique, le contrôle rythmique par médicaments n'a pas montré de réduction de la mortalité par rapport au contrôle de la FC (35). A noter que la réalité de l'absence de symptôme est à vérifier au cours d'un entretien fin voire la réalisation de tests de sensibilisation pour détecter une fatigabilité à l'effort que le patient n'aurait pas perçu. Le développement des techniques interventionnelles de type « ablation » consistent en une cautérisation d'une ou plusieurs voies de conduction électrique participant au déclenchement ou au maintien du trouble du rythme. Elle vise à réaliser

un blocage définitif, anatomique, des voies de conduction ou isoler une zone anatomique pathologique afin de favoriser le retour à l'état sinusal. Elle constitue une option thérapeutique pouvant être proposée au patient rarement en première intention (cardiopathie rythmique inaugurale avec insuffisance cardiaque par exemple), plus souvent après une approche anti-arythmique médicamenteuse. Des études ont montré sa supériorité dans le contrôle du rythme cardiaque par rapport à une approche médicamenteuse dans la prévention des récurrences de la FA. Ceci constitue un enjeu notable dans la prise en charge au long cours de ces patients sur la survenue d'une IC mais pour le moment sans preuve d'impact sur la mortalité (46).

Tableau III : Médicaments de contrôle du rythme cardiaque dans la fibrillation auriculaire

| Bêtabloquants | Posologie |
|--|--|
| Metoprolol | 100-200 mg 1 fois/jour |
| Bisoprolol | 2,5-10 mg 1 fois/jour |
| Atenolol | 25-100 mg 1 fois/jour |
| Nodalol | 40-80 mg 1 fois/jour |
| Propranolol | 10-40 mg 3 fois/jour |
| Carvedilol | 3,125-25 mg 3 fois/jour |
| Inhibiteurs calciques non dihydropyridines | |
| Diltiazem | 60 mg 3 fois/jour à 360 mg 1 fois/jour |
| Verapamil | 40 mg 3 fois/jour à 360 mg 1 fois/jour |

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| Glycosides digitaliques | |
| Digoxine | 0,125-0,5 mg 1 fois/jour |
| Autres | |
| Amiodarone | 100-200 mg 1 fois/jour |

La survenue d'une hémorragie, même sévère, ne remet pas en question l'indication de l'anticoagulation. Son arrêt peut être temporaire le temps de traiter l'étiologie. Sa reprise devra être secondairement discutée avec le patient selon ces préférences et une équipe pluri professionnelle puisqu'il n'existe actuellement aucune donnée scientifique testant la meilleure stratégie thérapeutique.

Les patients âgés présentant une FA sont les plus susceptibles de bénéficier de l'anticoagulation puisque l'âge est le facteur majeur de survenue d'un AVC. Mais elle est sous utilisée dans cette classe d'âge. La gestion des symptômes par la stratégie du contrôle de la fréquence et du rythme cardiaque sera questionnée par rapport aux priorités du patient et de ses objectifs de qualité de vie. Les symptômes en lien avec la FA peuvent être moins gênants que ceux associés à d'autres comorbidités à cet âge. De plus, le risque d'iatrogénie majeur avec ces classes thérapeutiques est à prendre en compte.

Le suivi au long cours du patient présentant une FA pourra être partagé entre le cardiologue traitant, le MG, l'infirmière en pratique avancée sur :

- Le contrôle des FDR et des comorbidités : Obésité, HTA, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, valvulopathie, diabète, sédentarité ...
- L'anticoagulation : L'adhésion médicamenteuse, la recherche de nouvelles interactions médicamenteuses, l'ajustement thérapeutique aux nouvelles conditions cliniques et comorbidités
- Le contrôle des symptômes (contrôle du rythme et de la fréquence) : qualité de vie, capacité physique, fonction ventriculaire, insuffisance cardiaque, hospitalisation, effets

secondaires médicamenteux (y compris trouble du rythme symptomatique – syncope, lipothymie)

- Le développement des compétences patients dans l'autogestion de leur maladie

Le patient en situation de thromboembolie veineuse

Introduction

Par définition, La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) rassemble la thrombose veineuse superficielle (TVS), la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Chacune résulte d'un thrombus dans le réseau veineux dans des localisations différentes, respectivement le réseau veineux superficiel, le réseau veineux profond et les veines pulmonaires. Le phénomène biologique de la thromboembolie est fréquent, dans plus de 50% des cas distal et asymptomatique. C'est une maladie prévalente qu'un MG français est amené à suspecter une à trois fois par mois, avec une confirmation du diagnostic une à deux fois sur 10 (47,48). Son caractère symptomatique est aspécifique et rend son diagnostic malaisé comme en témoigne les recommandations de 2019 (49). C'est aussi une maladie potentiellement grave mais curable, la mortalité hospitalière toutes causes à 1 mois ayant été mesurée à 12% pour l'EP et 6% pour la TVP isolée (50,51). La recherche d'une TVS peut se justifier par sa fréquente association avec une TVP (25%) et à une EP (5%), ses complications potentielles, son inconfort et son caractère curable (52,53). La survenue d'un thrombus est favorisée par 3 éléments constituant la triade de Virchow, toujours d'actualité, composée d'une lésion pariétale par altération de l'endothélium vasculaire, la stase veineuse et l'hypercoagulabilité. De ces éléments, les facteurs de risque de survenue d'une MTEV peuvent être déduits.

Repérage, diagnostic et suivi en médecine générale

Repérage des facteurs de risque de MTEV

Différentes classifications des facteurs de risque existent : les facteurs de risque dits majeurs (facteurs de risque dont leur présence aura un impact majeur sur la décision de poursuivre ou non la durée du traitement anticoagulant) ou mineurs (facteur venant moduler la décision de persistance du traitement anticoagulant). Les facteurs majeurs sont responsables d'être à l'origine au moins pour moitié des causes de récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant ou augmentent par 10 la fréquence de survenue d'une première MTEV (sauf les facteurs hormonaux d'un rapport 3 à 10).

Tableau IV : facteurs de risques de survenue et de récurrence de maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

| Facteurs | Transitoire | Persistant |
|-----------------|---|--|
| Majeurs | - Chirurgie avec AG > 30 minutes dans les 3 derniers mois | - Cancer actif |
| | - Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois | - Thrombophilies sévères : déficit en AT, SAPL |
| | - Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois | |
| | - COP, grossesse, post-partum, césarienne, THS | |
| Mineurs | - Chirurgie avec AG < 30 minutes dans les 2 derniers mois | - Thrombopénies non sévères : déficit en protéine C, en protéine S, mutation homozygote du facteur V et du facteur II |
| | - Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours | - Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires |
| | - Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois | Antécédent personnel ou familial au 1 ^{er} degré de MTEV, âge avancé, obésité, varices ou insuffisance veineuse symptomatique |
| | - Voyage > 6 heures | |

AG = anesthésie générale ; COP = contraception oestroprogestative ; THS = Traitement hormonal substitutif de la ménopause)

Une distinction entre une MTEV peut aussi se faire entre un caractère « provoquée » par des facteurs transitoires ou permanents ou un caractère « non provoquée ». Cette distinction a un

impact sur la prise en charge thérapeutique. Le caractère provoqué regroupe l'ensemble des situations transitoires, les cancers actifs et les maladies inflammatoires articulaires et intestinales. Les autres situations revêtent du caractère « non provoquant » témoignant d'un caractère endogène non modifiable à risque de récurrence d'évènements TE (54).

Les éléments diagnostiques

Les symptômes et signes cliniques évocateurs d'une EP ou d'une TVP sont variés, peu sensibles et aspécifiques. Par ordre de sensibilité (Se) décroissante dans l'EP : Dyspnée (Se = 80%), polypnée, douleur thoracique pariétale (Se = 52%), tachycardie > 100 BPM (Se = 26%), toux, syncope, signes de TVP, douleur thoracique rétrosternale, hémoptysie, cyanose, fièvre > 38,5°C. Concernant la TVP : Douleur locale (Se = 78%), induration (Se = 76%), signe de Homans (Se = 56%), Erythème (Se = 24%). Ils ne peuvent que participer à l'estimation d'une probabilité clinique. Associé à son jugement implicite, le MG pourra s'appuyer sur différents scores cliniques afin de mener une évaluation objective. Pour la TVP, le score de Wells ; pour l'EP, le score de Genève révisé permettant de classer le patient en probabilité faible (<10%), intermédiaire (10-30%), forte (> 30% pour la TVP, 50% pour l'EP) (55,56).

Les signes et symptômes qui peuvent faire suspecter une TVS sont, par ordre de prévalence décroissante : la douleur (prévalence de 72 à 100%), la chaleur (10 à 75%), le développement de veines collatérales (16 à 20%), ou l'œdème (11 à 20%). Aucun score clinique n'existe.

La démarche diagnostique devant une suspicion d'EP pourra être initiée en ambulatoire mais ne doit pas ralentir sa prise en charge devant sa gravité potentielle. Elle devra aboutir dans les 24h. Une haute probabilité clinique conduit à proposer en urgence un angioscanner thoracique et un recours hospitalier. Une probabilité intermédiaire ou faible conduit à proposer en première intention un dosage de D-dimères. Une valeur en dessous du seuil permet de proposer une surveillance rapprochée à domicile avec une probabilité clinique < 3%. Le seuil est actuellement défini en ambulatoire par 500 µg/L ou (âge x 10) pour les patients > 50 ans. Ce seuil est uniquement applicable dans la suspicion d'EP ambulatoire. Aucune autre analyse biologique n'est nécessaire en cabinet. En cas de seuil franchi, le patient sera référé pour compléter les explorations radiologiques. Une anticoagulation curative peut être proposée en cas de probabilité faible et délai d'obtention des résultats > 24h, probabilité intermédiaire et délai > 4 heures, probabilité haute ou un patient aux réserves cardiorespiratoires altérées. En l'absence de risque hémorragique élevée ou de contre-indication, les classes de choix sont les Héparines de bas poids moléculaires (HBPM), les anticoagulants oraux directs (AOD) ou les anti-Xa injectables (fondaparinux).

Devant une suspicion de TVP avec signes évocateur d'EP, la démarche diagnostique devient celle de l'EP. Devant une suspicion de TVP sans signe d'EP, le diagnostic et la prise en charge pourront être intégralement menés en ambulatoire. La démarche diagnostique et thérapeutique initiales suivent celle de l'EP par le recours à l'utilisation de scores de probabilité clinique

(Score de Wells), dosage des D-dimères (seuil à 500 µg/L uniquement), recours à l'imagerie (Écho-Doppler veineux) en cas de seuil franchi ou probabilité clinique élevée, recours aux mêmes classes thérapeutiques dans les mêmes circonstances d'utilisation. Une écho-Doppler négative conduit à une probabilité de survenue d'une TVP de 0,4% à 3 mois. Celle-ci doit être répétée à 7 jours en cas d'examen non complet ou probabilité forte et Echo-Doppler négatif. Le recours hospitalier pourra se discuter en fonction des préférences du patient, ses comorbidités, ses possibilités de suivi rapproché ou le risque évolutif de la TVP.

Devant une suspicion clinique de TVS avec signe de TVP, la démarche diagnostique est celle de la TVP. En cas d'absence de signe de TVP, le diagnostic se pose par la réalisation d'une écho-Doppler devant la forte association TVS-TVP dans 25% des cas.

Le suivi du patient porteur d'une TVP-EP et prévention

Stratégies thérapeutiques

En cas d'EP ou TVP proximale, l'indication théorique d'anticoagulation est posée. En cas de cancer, les HBPM sont à l'heure actuelle le seul choix disponible, des études sont en cours pour valider l'indication des AOD. En l'absence de cancer, l'apixaban ou le rivaroxaban apparaissent être les molécules à privilégier : active dans l'heure suivant leur initiation, absence de surveillance biologique, risque de récurrence thromboembolique sous traitement au moins équivalent à celui des AVK, réduction des risques d'hémorragies sévères, possibilité d'être écrasé (57). Le schéma d'initiation est dépendant de la molécule choisie et de la gravité de l'insuffisance rénale. L'absence de données pour des clairances < 15 mL/min invite à ne pas recommander leur utilisation. Une information thérapeutique au patient apparaît nécessaire afin que ce dernier puisse informer les tiers de la prise de ce traitement en cas de situation d'urgence, d'avoir une prise médicamenteuse particulièrement régulière, à la dose prescrite sans adaptation de sa part.

Un traitement injectable héparinique initial avec relais précoce par AVK est une deuxième stratégie possible en l'absence de cancer. Les HBPM et le fondaparinux sont le premier choix. En cas de contre-indication, l'HNF est utilisée. Après confirmation diagnostique, un relais par AVK se débute en association avec le traitement injectable dont au moins 5 jours d'héparine, en interrompant celle-ci dès que 2 mesures de l'INR (*International Normalized Ratio*) consécutifs à 24 heures d'intervalle sont compris entre 2 et 3. L'AVK de première intention est

la warfarine. Un traitement héparinique injectable avec relais AOD par dabigatran est une alternative possible, en l'absence de cancer, mais il n'est pas remboursé dans cette indication.

Le traitement initial est de 3 mois au minimum. Il peut être prolongé dans le cadre d'une prévention secondaire pour les patients à haut risque de récurrence. (Tableau V)

L'alitement n'est plus nécessaire, de même que la contention élastique systématique dont le rapport bénéfice-risque est incertain. Cette dernière pourra être utilisée à visée symptomatique ou en cas de fort risque de syndrome post-thrombotique au moins de classe 2 durant 6 mois.

En cas de TVP distale (sous-poplitée)

La prise en charge est similaire à celle d'une TVP proximale. Lors d'un premier épisode, ou d'une première récurrence non provoquée, sans risque hémorragique élevé, la durée du traitement anticoagulant est de 6 semaines à 3 mois. Quelques situations cliniques se distinguent : En cas de récurrences multiples de TVP sous-poplitée, la préférence du patient et le risque hémorragique sont à évaluer pour décider de prolonger le traitement au-delà de 3 mois. En cas de risque hémorragique élevé, l'abstention thérapeutique est possible. Dans ce cas, un examen clinique et écho-Doppler à 7 jours seront nécessaires. Un traitement anticoagulant ne sera instauré que si cet écho-Doppler révèle une extension proximale de la TVP. En cas de TVP distale symptomatique post-chirurgicale, chez un patient à risque hémorragique élevé sans hémorragie active, une anticoagulation à dose préventive est possible en lieu et place d'une dose curative. Dans ce cas également, un examen clinique et un écho-Doppler doivent être réalisés à 7 jours. En cas de cancer actif, le traitement anticoagulant curatif doit être poursuivi, par analogie avec la TVP proximale par HBPM.

En cas de TVS sans EP ni TVP

Un traitement anticoagulant n'est recommandé que pour les patients ayant une TVS symptomatique isolée de plus de 5 cm de longueur, et située à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale. Le choix de première intention est le fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j. Les AOD ne sont pas recommandés pour traiter une TVS symptomatique isolée.

L'abstention thérapeutique avec surveillance clinique et échographique à 7 jours est indiquée en cas de risque hémorragique important. La durée du traitement par fondaparinux est de 45 jours.

Une compression élastique peut être proposée à visée antalgique.

Situations nécessitant une attention particulière

Grossesse ou post-partum

L'EP est la deuxième cause de mortalité maternelle en France, responsable d'environ 10% des décès maternels. Le risque de retard diagnostique est important, car certains symptômes de la grossesse miment les symptômes d'EP, comme la dyspnée, la tachycardie ou l'œdème des membres inférieurs, et du fait de la crainte de faire les examens nécessaires pendant la grossesse. Le traitement anticoagulant peut aussi être parfois mal adapté avec l'administration de doses infra-thérapeutiques par crainte d'un risque non fondé pour la mère et le fœtus.

Un score spécifique associant les signes cliniques de TVP, l'hémoptysie, l'absence d'autre diagnostic plus probable que l'EP, et le dosage des D-dimères, a été validé quel que soit le terme de la grossesse (58).

Les AVK, le fondaparinux et les AOD ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Le schéma thérapeutique adapté à la grossesse est une dose fixe d'HBPM adaptée au poids de la patiente au moment de la MTEV, à poursuivre jusqu'à 6 semaines après l'accouchement et pour une durée minimale de 3 mois. La surveillance biologique est identique à celle préconisée en population générale.

Pendant le post-partum, le traitement est également une HBPM, avec un relais par un AOD pendant 3 mois. En cas d'allaitement, la fluindione et les AOD sont contre-indiqués ; il est préférable d'utiliser la warfarine à l'acénocoumarol.

Cancer

Les patients atteints de cancer ayant une EP ou une TVP et nécessitant un traitement anticoagulant doivent recevoir une HBPM pendant les 6 premiers mois, sous réserve de l'absence d'insuffisance rénale sévère. Après 6 mois d'anticoagulation, s'il n'y a plus de cancer actif, le traitement anticoagulant peut être interrompu. Si le cancer est toujours actif, ou s'il y a eu une récurrence thromboembolique dans les 6 premiers mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant. La poursuite du traitement anticoagulant au-delà de 6 mois nécessite l'avis de l'oncologue, afin de choisir le principe actif anticoagulant le plus adapté, en réévaluant l'indication tous les 6 mois.

Explorations étiologiques

Recherche d'un cancer méconnu

Un cancer se recherche en cas de premier épisode de MVTE non provoquée. Cette recherche comprend : un entretien approfondi vérifiant que les dépistages recommandés ont été réalisés, les antécédents personnels et familiaux, un examen clinique incluant les touchers pelviens et la palpation mammaire après consentement du patient, une radiographie de thorax, et une analyse sanguine comprenant NFS, ionogramme, calcémie, fonctions rénale et hépatique. D'autres examens complémentaires (scanner, fibroscopies, marqueurs tumoraux) pourront être réalisés dans un second temps en fonction des signes d'appel cliniques et des résultats des premiers examens.

Chez les patients ayant une récurrence de MVTE non provoquée, il est recommandé d'approfondir cette recherche avec la recherche d'une mutation JAK 2, un scanner abdominopelvien et/ou un PET scanner (59).

Syndrome des anti phospholipides

La prévalence du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) a été évaluée à 9% chez les patients de 18 à 50 ans ayant un premier épisode thromboembolique veineux non provoqué. Un SAPL peut être recherché chez un patient de moins de 50 ans en cas d'EP non provoquée, d'EP provoquée par un facteur de risque mineur transitoire, de premier épisode de TVP proximale, ou de thrombose de siège inhabituel (cérébral ou digestif) (60).

La recherche du SAPL a lieu à distance de l'épisode aigu, car elle ne doit pas être faite sous héparine ni AOD. Elle comprend une recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, d'un anticorps anticardiolipine ou d'anticorps anti-bêta2 glycoprotéine. Cette prise en charge relève du spécialiste de second recours.

Thrombophilie constitutionnelle

Une thrombophilie constitutionnelle peut être retrouvée chez près de 50% des patients ayant un événement TE veineux (61). Sa recherche n'est cependant indiquée qu'en cas :

- de premier épisode d'EP ou de TVP proximale, non provoquée, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale de thrombose au 1^{er} degré,
- de récurrence de MTEV,
- de TVP non provoquée dans des sites atypiques.

Le bilan de thrombophilie constitutionnelle est fait entre le 3^e et le 6^e mois après le diagnostic de thrombose. Il comprend la recherche d'un déficit en antithrombine, protéine C, protéine S,

d'une mutation de Leiden du facteur V et d'une mutation G20210A du facteur II. La découverte d'une mutation hétérozygote du facteur V ou du II n'est pas à considérer comme une thrombophilie (62,63). Tout comme le SAPL, c'est le spécialiste de second recours qui évaluera la nécessité d'explorations complémentaires et le risque pour les apparentés.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Une recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est indiquée en cas de thrombose sur un site inhabituel (toute localisation autre que le membre inférieur) ou de thrombose associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie. Sa recherche relève du spécialiste de second recours.

- Suivi

Suivi en ambulatoire du patient ayant une EP

A l'hôpital, lorsque le diagnostic d'EP a été fait, les critères HESTIA permettent au médecin hospitalier d'identifier les patients à faible risque de mortalité et de complications qui peuvent être pris en charge en ambulatoire. Cette prise en charge n'a cependant été étudiée que dans le cadre d'un parcours spécifique avec consultations spécialisées de suivi à 72 heures, 1 mois, 3 mois, 6 mois puis annuelles. Ces consultations ont pour objet de confirmer la démarche et le choix thérapeutique initial, de recueillir le vécu du patient, de s'assurer de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance au traitement, d'adapter un éventuel traitement hormonal (contre-indication d'un traitement par oestro-progestatif ou d'un traitement hormonal substitutif), d'échanger avec le patient sur sa perception du traitement et d'étayer les informations sur la thérapeutique.

Surveillance biologique

En cas de traitement par HBPM, la fonction rénale doit être évaluée le plus tôt possible après l'instauration, ainsi que la numération plaquettaire afin de ne pas méconnaître une thrombopénie induite à l'héparine. En cas de traitement par AVK, l'INR doit être mesuré dès l'introduction des AVK pour autoriser le relais après 2 INR entre 2 et 3, à 24 heures d'intervalle ; l'INR est ensuite contrôlé toutes les 3 à 4 semaines. Des dispositifs d'automesure de l'INR existent mais sont encore non remboursés en France.

En cas de traitement par AOD, il est inutile de surveiller leur activité anticoagulante.

Survenue de complications

En cas de persistance de symptômes aux membres inférieurs, une échographie veineuse doit être réalisée afin d'éliminer la récurrence ou la persistance de la TVP.

La recherche d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est recommandée au décours d'une EP en cas de dyspnée d'effort persistante et/ou des signes d'insuffisance cardiaque droite après au moins 3 mois d'anticoagulant. Elle nécessite en premier lieu une échocardiographie et une scintigraphie pulmonaire. Le traitement de l'HTP-TEC fait appel à une anticoagulation par AVK pour une durée indéfinie. Ainsi, toute dyspnée au décours d'un épisode d'EP doit faire évoquer une HTP-TEC.

La recherche de syndrome post-thrombotique est recommandée au décours d'une TVP proximale, au moment de l'arrêt des anticoagulants ou après 6 mois à 1 an de traitement en cas de traitement anticoagulant prolongé. Elle nécessite un examen clinique bilatéral et comparatif à la recherche d'une insuffisance veineuse symptomatique.

A 3 - 6 mois

La décision d'arrêter ou de poursuivre l'anticoagulation est basée sur l'évaluation des facteurs de risque de récurrence (Tableau V) et doit être discutée avec le patient. A long terme, la MTEV expose à deux complications : la récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant, fréquente (entre 3% et 15% à un an de l'arrêt de traitement) et l'hypertension pulmonaire post-embolique ou le syndrome post-thrombotique, rare (<4%) mais grave.

Si le traitement anticoagulant doit être modifié ou interrompu, il faut notifier ce changement au patient ainsi qu'à tous les autres intervenants médicaux. En cas d'interruption, il est nécessaire de donner des consignes au patient sur les symptômes d'alerte et situations à risque de récurrence, telles que contraception, grossesse, voyage prolongé ou encore chirurgie.

Si le traitement anticoagulant doit être poursuivi, il est important de vérifier la bonne adhérence et compréhension du traitement par le patient. Selon les indications, les AVK peuvent être remplacés par un AOD, surtout si l'INR est instable.

Lorsqu'une prescription du traitement est retenue au long cours, l'évaluation annuelle du rapport bénéfice/risque du médicament choisi apparaît légitime. L'avis multidisciplinaire rassemblant les médecins suivant le patient pour la MTEV et pour son facteur de risque s'il y a lieu peut être une ressource pour le MG.

En cas de procédure invasive programmée

Lors d'une procédure à faible risque hémorragique sous AVK, il est suggéré de ne pas arrêter l'AVK et de veiller au maintien de l'INR cible entre 2 et 3. Toutefois, dans certains cas, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou une comorbidité augmentant le risque hémorragique peuvent aboutir à l'interruption de l'AVK.

Lors d'une procédure à faible risque hémorragique sous AOD, quel que soit le schéma thérapeutique, il est suggéré de ne pas mesurer la concentration de l'AOD avant la procédure, de ne pas prendre l'AOD la veille au soir ni le matin précédant la procédure, puis de le reprendre à la posologie habituelle au moins 6 heures après la fin de la procédure. Lorsque la procédure est à haut risque hémorragique, la conduite à tenir dépend du traitement et de l'intervention envisagée, et est mise en place par le médecin de deuxième ou troisième recours.

Tableau V. Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque

| Risque de récurrence de MTEV | Définition | Durée | Dose |
|-------------------------------------|--|------------------|----------------------------------|
| Faible | MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur : - Chirurgie avec anesthésie générale dans les 3 derniers mois - Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois - Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois - Contraception œstroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause | 3-6 mois maximum | AVK (INR 2-3) AOD pleine dose |

| | | | |
|--------|---|-----------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Femmes avec un 1^{er} épisode de MTEV non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERDOO2 ≤ 1 - Femmes ≤ 50 ans avec un 1^{er} épisode de MTEV non provoqué par un facteur transitoire majeur | 6 mois maximum | <p>AVK (INR 2-3)</p> <p>AOD pleine dose</p> |
| Modéré | <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} épisode de MTEV non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur. Pour les femmes, uniquement si elles ont aussi un score HERDOO2 ≥ 2 | 6 mois ou non limitée | <p><u>6 premiers mois</u></p> <p>AVK (INR 2-3)</p> <p>AOD pleine dose</p> <p><u>Après le 6^e mois</u></p> <p>AVK (INR 2-3)</p> <p>AOD pleine dose</p> <p>AOD demi-dose</p> |
| Élevé | <p>Cancer actif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et - Poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou - Récidive thromboembolique pendant les 6 premiers mois de traitement | Non limitée | <p><u>6 premiers mois</u></p> <p>HBPM</p> <p><u>Après le 6^e mois</u></p> <p>HBPM</p> <p>ou AVK</p> <p>ou AOD pleine dose</p> |
| | SAPL | | AVK (INR 2-3) |
| | <ul style="list-style-type: none"> - MTEV récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur - 1^{er} épisode de MTEV non provoquée par un facteur transitoire majeur avec une thrombophilie majeure (déficit en AT) | | <p>AVK (INR 2-3)</p> <p>AOD pleine dose</p> |

| | | | |
|--|--|-------------|---------------|
| | 1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur | Non limitée | |
| | HTP-TEC | Non limitée | AVK (INR 2-3) |

Prévention de la MTEV

Aucun des facteurs de risque de survenue d'une MTEV (Tableau IV) ne nécessite à lui seul une thromboprophylaxie (TP). En revanche, La stratégie préventive estime un risque de survenue ou de récurrence de la MTEV en fonction du profil du patient et de la situation clinique à risque TE. Le rapport bénéfices TP/risques hémorragiques devra être discutée avec le patient d'autant qu'il s'agit de la prise en charge d'un risque et non d'une pathologie : En situation post-opératoire, des facteurs supplémentaires de ceux décrits dans le Tableau 1 sont pris en compte : antécédent personnel de MTEV, âge > 70 ans, obésité, Insuffisance rénale sévère ou cardiaque ou respiratoire, déficit neurologique < 1 mois (AVC, lésion médullaire), traitement par érythropoïétine en préopératoire (64).

Lors d'une chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH) ou du genou (PTG), une prophylaxie par HBPM, fondaparinux ou AOD est proposée, Une TP séquentielle peut être proposée (anticoagulant avec relais à 5 jours par aspirine) en cas de parcours de chirurgie ambulatoire ou de réhabilitation accélérée après chirurgie et l'absence de facteur de risque identifié chez le patient (65).

Lors d'une chirurgie hors PTH ou PTG, le risque TE est dit soit faible (arthroscopie, appendicite, pariétal, esthétique) soit élevé (chirurgie du plateau tibial, du col fémoral, cancéreuse digestive ...). La TP n'est pas souhaitée dans la situation d'une chirurgie à faible risque et en l'absence de facteur de risque chez le patient identifié (66).

La compression pneumatique intermittente peut être proposée en cas de risque TE très élevé en attendant la reprise de la marche.

Lors d'une immobilisation de jambe par plâtre ou attelle, le patient peut être traité par HBPM durant la durée de l'immobilisation (67).

En situation médicale aiguë, les patients > 40 ans hospitalisés alités pour une durée prévisible > 3 jours pour une décompensation cardiaque ou respiratoire peuvent bénéficier d'une prévention par HBPM ou fondaparinux pour une durée de 7 à 14 jours. La survenue d'une infection sévère, d'une poussée inflammatoire rhumatologique ou intestinale conduisant à un alitement > 3 jours prévisible en présence d'autres facteurs de risque connus (cf. Tableau 1 ou antécédent MTEV, âge > 74 ans, insuffisance cardiaque ou respiratoire) peuvent également bénéficier de cette stratégie. En l'absence de preuve, cette TP peut être proposé au patient présentant les mêmes circonstances à domicile (68).

En prévention primaire, le traitement est prophylactique : les doses pharmacologiques proposées sont moindres que les doses curatives.

En prévention secondaire, avec l'existence d'une MTEV clinique, la stratégie préventive consiste à maintenir l'anticoagulation à dose curative en fonction des facteurs de risque associés du patient. La durée du traitement prolongée sera décidé avec le patient (Tableau V).

La contention élastique graduée n'a plus d'indication préventive sauf en cas d'insuffisance veineuse symptomatique.

Références

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 10 janv 2015;385(9963):117-71.
2. Marcadet D-M, Pavy B, Bosser G, Claudot F, Corone S, Douard H, et al. Recommandations de la Société Française de Cardiologie pour les épreuves d'effort [Internet]. Paris; 2018 [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sfc cardio.fr/sites/default/files/2019-10/2018-recommandations-sfc-2018-epreuves-effort.pdf>
3. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KAA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 16 févr 2010;121(6):750-8.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 août 2016;37(29):2315-81.

5. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet Lond Engl.* 29 oct 2016;388(10056):2142-52.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 juill 2016;375(4):311-22.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
8. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 3 oct 2019;381(14):1309-20.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 14 oct 2016;37(39):2999-3058.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 11 avr 2015;385(9976):1397-405.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2012;380(9841):581-90.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 7 mai 2015;372(19):1791-800.
14. Mullen L, Meah MN, Elamin A, Aggarwal S, Shahzad A, Shaw M, et al. Risk of Major Bleeding With Potent Antiplatelet Agents After an Acute Coronary Event: A Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in 51 16 Consecutive Patients in Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*

[Internet]. 20 avr 2021 [cité 13 nov 2021];10(8). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019467>

15. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet Lond Engl*. 11 mars 2017;389(10073):1025-34.
16. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 avr 2021;42(14):1289-367.
17. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 20 janv 2018;391(10117):205-18.
18. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 5 janv 2012;366(1):9-19.
19. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. oct 2014;127(10):939-53.
20. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral β -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 1 janv 2019;5(1):12-20.
21. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 19 janv 2017;356:j4.
22. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 5 nov 1998;339(19):1349-57.
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 8 avr 2004;350(15):1495-504.

24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
25. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):11-22.
26. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 mai 2015;(5):CD005050.
27. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 1 avr 2014;63(12):1123-33.
28. Santé Publique France. Insuffisance cardiaque [Internet]. santepubliquefrance.fr. 2019 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
30. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. juill 2012;33(14):1750-7.
31. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. nov 2018;15(6):477-93.
32. Verdu-Rotellar JM, Vaillant-Roussel H, Abellana R, Jevsek LG, Assenova R, Lazic DK, et al. Precipitating factors of heart failure decompensation, short-term morbidity and mortality in patients attended in primary care. *Scand J Prim Health Care*. 17 nov 2020;1-8.

33. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, Hobbs FDR, Taylor CJ, Perera R. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med.* févr 2020;25(1):33-7.
34. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
35. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 30 mars 2004;109(12):1509-13.
36. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
37. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 5 déc 2002;347(23):1825-33.
38. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 5 déc 2002;347(23):1834-40.
39. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 19 juin 2008;358(25):2667-77.
40. Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas J-P, et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart Br Card Soc.* févr 2017;103(3):210-8.
41. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol.* 27 janv 2015;65(3):225-32.
42. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol.* 27 oct 2015;66(17):1851-9.
43. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.

44. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 04 2018;362:k2505.
45. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. mars 2020;18(2):131-8.
46. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 9 déc 2008;118(24):2498-505.
47. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2014;12(6):831-8.
48. Bruel S, Ginzarly M, Bertoletti L, Fayard P, Chapelier E, Seffert B, et al. Practical issues in suspected venous thrombosis in general practice: A multicentre prospective cohort in primary care. *Thromb Res*. oct 2017;158:19-21.
49. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir*. févr 2019;36(2):249-83.
50. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(90231):4I--8.
51. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 1960;1(7138):1309-12.
52. Barrellier MT, Bosson JL, Vignon C, Rousseau JF, Besnard M, Boissel M, et al. [Echo-Doppler for early diagnosis of deep venous thrombosis in orthopedic surgery and traumatology. A retrospective study of 1,647 patients]. *J Mal Vasc*. 1994;19(4):298-307.
53. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. sept 2003;9(5):393-7.
54. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. févr 2016;149(2):315-52.

55. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 27 oct 2008;168(19):2131-6.
56. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 11 janv 2006;295(2):199-207.
57. Pouchain D, Frappe P. Les anticoagulants oraux directs dans la maladie thromboembolique veineuse Première partie - revue narrative des essais randomisés. *exercer* 2018;147:419-23.
58. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 21 mars 2019;380(12):1139-49.
59. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH.* juill 2016;14(7):1480-3.
60. Miranda S, Park J, Le Gal G, Piran S, Kherani S, Rodger MA, et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2020;18(4):926-30.
61. Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 1 janv 2014 [cité 16 nov 2021];52(4). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2013-0560/html>
62. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* sept 2002;24(3):209-14.
63. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* avr 2010;149(2):209-20.
64. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol.* févr 2018;35(2):77-83.
65. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim.* déc 2011;30(12):947-51.
66. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 22 févr 2018;378(8):699-707.

67. Testroote M, Stigter WA, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 25 avr 2014;CD006681.pub3.

68. Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. J Mal Vasc. 2010 Jun;35(3):127-36.

Annexe 2 Etude SCORE – article 1

Thrombosis Research 151 (2017) 83–88



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: Results of the SCORE prospective cohort



Nora Zenati^a, Yoann Gaboreau^{b,c}, Cynthia Brousseau Provencher^{a,d}, Pierre Albaladejo^{c,e}, Jean Luc Bosson^{c,f}, Gilles Pernod^{a,c,*}

^a Department of Vascular Medicine, University Hospital Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^b Department of General Medicine, University Hospital Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^c CNRS/TIMC-IMAG UMR 5525/Themas, Grenoble-Alpes University, Grenoble, France

^d CISSS Chaudières-Appalaches, site Hôtel Dieu de Lévis, Lévis, Quebec, Canada

^e Department of Anaesthesiology, University Hospital Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^f Clinical Investigation Centre, University Hospital Grenoble-Alpes, Grenoble, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 June 2016

Received in revised form 26 September 2016

Accepted 26 October 2016

Available online 28 October 2016

Keywords:

Anaemia

Bleeding scores

Major bleeding

Vitamin K antagonists

ABSTRACT

Introduction: Risk scores for the prediction of haemorrhage are poorly predictive of major bleeding. The aim of this study was to refine the estimation of bleeding risk by identifying one or several parameters of prognostic significance among these algorithms.

Materials and methods: The SCORE study was a prospective, multicentre cohort study conducted in France in 2009–2010. Patients were eligible if they had received vitamin K antagonist (VKA) for any therapeutic indication for at least 3 months. The primary outcome was the occurrence of major bleeding at 1-year follow-up.

Results: In total, 962 patients were included in this study and evaluated at 1 year. The incidence of major bleeding at 1-year follow-up (Kaplan–Meier method) was 2.9% [95% confidence interval (CI) 1.9–4.2]. The rate of major bleeding was 8.2% (95% CI 3.4–16.2) per year in patients classified as high risk by at least four scores. In a multivariate Cox analysis, of the risk factors for the different scores, only anaemia <100 g/l at inclusion was strongly associated with risk of major bleeding (hazard ratio 6.1, 95% CI 2.7–13.8, $P < 0.0001$). Through an induction tree analysis performed to identify a common parameter in the majority of scores, anaemia was found to be the main predictor of correct classification as high risk by at least four scores (55% of patients classified as high risk by at least four scores vs 3.3% in the absence of anaemia).

Conclusion: Anaemia with haemoglobin <100 g/l is the most important predictor of high risk of bleeding in patients treated with VKA.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Major bleeding is a complication of anticoagulant therapy. Vitamin K antagonists (VKA) are associated with an incidence of major bleeding of 2–7.2%, and a case-fatality rate of 13.4% [1]. When confronted with the estimation of bleeding risk, physicians tend to do no better than expected by chance. The estimated risk–benefit balance sometimes overestimates the risk and leads to underprescription of VKA, or fails to identify those at high risk who would benefit from close monitoring

[2]. Several consensus guidelines have proposed the use of risk stratification models to assist physicians with the evaluation of a patient's risk of bleeding [3,4]. However, several restrictions have been reported regarding the use of such scores [5]. First, these scores classically classify patients into three categories (i.e. low, intermediate and high risk). As bleeding scores were developed to help clinicians make decisions regarding the use of anticoagulants, it is sometimes difficult to make a clear decision for patients in the intermediate-risk group, especially given the overlap in the rate of major bleeding in this group with the low- and high-risk groups [6,7]. Second, although some bleeding risk scores have been validated to discriminate between low and moderate/high risk [8], several recent reports have shown that the different scores are poorly predictive of major bleeding [6,9,10], especially in

* Corresponding author at: Department of Vascular Medicine, University Hospital Grenoble-Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex, France.
E-mail address: GPernod@chu-grenoble.fr (G. Pernod).

the elderly [7,11], and agreement between different scores has been shown to be low to moderate.

Therefore, the aim of this study was to refine the estimation of bleeding risk by identifying one or several parameters of prognostic significance in these algorithms to help in the evaluation of bleeding risk.

2. Methods

2.1. Study design

The SCORE study was a prospective, multicentre (Grenoble-Alpes University Hospital, Voiron General Hospital and Mutualité Clinic, all in the Grenoble area of France) cohort study that included consecutive patients treated by VKA for any therapeutic indication for a period of at least 3 months, and who had received therapeutic education from the hospital city network [12]. All patients gave their informed consent to participate in the study. Patients were excluded if they were aged <18 years, they had not participated in a VKA teaching programme, informed consent could not be obtained, they were unable to speak French adequately, or they were currently taking part in another study with direct oral anticoagulants (VKA arm). The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of Grenoble, and collected data were registered and protected according to French law.

For all enrolled patients, a trained educational and study nurse collected baseline demographic information and clinical parameters allowing the calculation of bleeding risk scores at study inclusion using a standardized questionnaire. These parameters included age; treated hypertension; diabetes; excessive fall risk (including neuropsychiatric disease and recent falls); active malignancy; reduced platelet count (<75 g/l) or function; severe anaemia (<100 g/l); liver disease (AST/ALT $\geq 3 \times N$); chronic kidney disease (creatinine clearance <30 ml/min); alcohol abuse (>21 drinks/week for men and >14 drinks/week for women); medication (>3); and history of stroke, myocardial infarction, or brain or gastrointestinal bleeding. The questionnaire was validated by a physician. For any missing data, the patient or physician was contacted to retrieve the information. Follow-up at 1 year was undertaken using a standard questionnaire addressed to the general practitioner. In case of no response, the investigator made direct contact via telephone.

2.2. Score calculation

The Shireman [13], Kearon [14], OBRI [15], Kuijjer [16], HEMMORRHAGES [17], HAS-BLED [18] and ATRIA [19] scores were calculated for each patient at study inclusion. When information on a parameter was missing (such as CYP 2C9 single nucleotide polymorphisms for HEMMORRHAGES, and the variability of international normalized ratio for HAS-BLED), no point was given, as reported previously [11].

2.3. Outcome

The primary outcome was the occurrence, over a 1-year observation period, of a major bleeding event while receiving VKA treatment, defined by the following criteria: bleeding resulting in haemodynamic instability (systolic blood pressure <90 mmHg, a decrease of 40 mmHg or signs of shock), bleeding requiring haemostatic intervention, bleeding requiring blood transfusion (>2 units red blood cells), bleeding in a critical area or organ threatening the vital or functional prognosis, external bleeding uncontrollable by usual means, and decreased haemoglobin >20 g/l [20]. Bleeding events were not recorded if they occurred after VKA treatment had ceased. Major bleeding events and death were validated by an independent committee.

2.4. Statistics

Quantitative variables are expressed as medians and interquartile ranges (25th and 75th percentiles). Qualitative variables are expressed as percentages. Sample size was determined to detect a 5% difference in the area under the curve between two scores, for a 5% alpha risk and 80% power. Assuming a 20% loss to follow-up or missing data, 900 patients were recruited.

The incidence of major bleeding was calculated by the Kaplan–Meier method with determination of the 95% confidence interval (CI).

A Cox model univariate analysis was conducted to identify significant risk factors for bleeding among the different scores. Afterwards, a multivariate analysis that integrated parameters from the univariate analysis with $P < 0.20$ was completed using a stepwise approach.

An induction tree analysis was performed to identify a common meta-rule in the majority of scores (i.e. parameters that were the best predictors to classify patients as high risk) [21]. A C4.5 algorithm was used for this purpose, with at least four scores for the same patient and explanatory variables [including 21 risk factors (age, sex, cancer, alcohol abuse, hypertension, ischaemic and haemorrhagic stroke, diabetes mellitus, anaemia, gastro-intestinal haemorrhage, antiplatelet agents, renal and hepatic insufficiency, risk of falls (Up and Go test) or fall during the previous year, low platelet count, myocardial infarction, VKA induction, indication of VKA, and neuropsychiatric disease)] used to explain classification as high risk.

For all analyses, $P < 0.05$ was considered to indicate significance. Analyses were performed at the Clinical Centre of Investigations of Grenoble using STATA Version 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) on OSX software. The induction tree was prepared using R Version 3.1.2 (Foundation for Statistical Computing).

3. Results

Between May 2009 and December 2010, 968 patients were included in this study. A total of 962 patients (six patients were lost to follow-up) were followed for 1 year and analysed. Almost all (98.3%) patients were recruited during hospitalization. The population baseline characteristics are depicted in Table 1. During the observation period, 79% of patients were treated with VKA for 180–365 days, and 57.8% of patients were still being treated at 1 year.

At 1-year follow-up, 26 major haemorrhages [14 in the cardiac group and 12 in the venous thromboembolism (VTE) group] were recorded [i.e. 2.86% (95% CI 1.95–4.20) patients-year (intracerebral $n = 5$, gastrointestinal $n = 4$, urinary/genital tractus $n = 5$, deep muscles $n = 3$, pericardic $n = 2$, other $n = 7$)]. The median duration of severe bleeding was 148 days (IQR 59–277) after the initiation of VKA treatment.

In the entire cohort, 66 patients died after 1 year, including eight (30.8%) patients with severe haemorrhage.

3.1. Identification of patients at high risk of major bleeding by scores

Among the cohort, 676 patients [70.3%; 321 (65.2%) and 355 (75.5%) for cardiac and VTE indications, respectively] were not classified as high risk by any of the scores (Table 2). Among them, 15 major bleeds (2.2%) were recorded. Eighty-seven patients (9%) were classified as high risk by a single score, with an incidence of major bleeding in this group of 1.15%. Based on a data-driven approach, the rate of major bleeding was >3% when a patient was classified as high risk by at least four scoring models among the seven tested (Table 2). Therefore, an 8.2% (95% CI 3.4–16.2) incidence of major bleeding was observed at 1 year when a patient was classified as high risk by four or more scores, compared with 2.2% (95% CI 1.3–3.4) if patients were classified as high risk by fewer than four scores. The results were very similar for the entire cohort and for each indication (cardiac or VTE) (Table 3).

Table 1
Baseline characteristics of patients.

| Characteristics | Population (n = 962) | Cardiac ^a (n = 492) | VTE (n = 470) | P (VTE vs Cardiac) |
|---|-------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------|
| Age | 70 (54–81) | 72 (61–82) | 67 (49–79) | <0.01 |
| Women | 464 (48.2%) | 214 (43.5%) | 248 (52.7%) | <0.01 |
| Initiation VKA | 807 (83.4%) | 376 (76.4%) | 431 (91.7%) | <0.01 |
| Prior bleeding (brain and gastrointestinal) | 55 (5.7%) | 36 (7.3%) | 19 (4.0%) | 0.027 |
| Active cancer | 44 (4.6%) | 17 (3.5%) | 27 (5.7%) | 0.09 |
| Recent fall | 143 (14.9%) | 79 (16.1%) | 63 (13.4%) | 0.22 |
| Risk of fall (Up and Go test) | 134 (13.9%) | 69 (14.0%) | 64 (13.6%) | 0.67 |
| Chronic renal failure ^b | 52 (5.4%) | 27 (5.5%) | 25 (5.3%) | 0.84 |
| Liver disease | 26 (2.7%) | 12 (2.4%) | 14 (3.0%) | 0.61 |
| Treated hypertension | 416 (43.2%) | 244 (49.6%) | 171 (36.4%) | <0.01 |
| Diabetes | 130 (13.5%) | 84 (17.1%) | 45 (9.6%) | <0.01 |
| Anaemia | 101 (10.5%) | 53 (10.8%) | 47 (10.0%) | 0.71 |
| Thrombocytopenia | 23 (2.4%) | 12 (2.4%) | 11 (2.3%) | 0.92 |
| Aspirin | 211 (21.9%) | 134 (27.2%) | 76 (16.8%) | <0.01 |
| Alcohol abuse | 45 (4.7%) | 21 (4.3%) | 24 (5.1%) | 0.56 |
| Neuropsychiatric disease | 33 (3.4%) | 14 (2.8%) | 18 (3.8%) | 0.40 |
| Myocardial infarction | 8 (0.8%) | 5 (1.0%) | 3 (0.6%) | 0.73 |
| Ischemic stroke | 92 (9.6%) | 73 (14.8%) | 18 (3.8%) | <0.01 |

^a Arrhythmia, heart valve replacement (both n = 363, 73.8%) or VKA for various cardiovascular indication (n = 129–26.2%).
^b Creatinine clearance (Cockcroft) < 30 ml/min.

3.2. Anaemia is independently associated with major bleeding

As discrimination of the different scores was barely associated with risk of bleeding, a Cox model was performed to test the different items of the scores for their potential ability to predict severe bleeding. As shown in Table 4, age > 65 years, anaemia and recent fall were associated with risk of major bleeding on univariate analysis, independent of the indication (P = 0.63 for the interaction). Multivariate analyses showed that only anaemia was strongly associated with risk of major bleeding [hazard ratio (HR) 6.1, 95% CI 2.7–13.8, P = 0.001]. This was similar regardless of the indication: HR 7.2 (95% CI 2.5–20.7, P = 0.001) and 10.4 (95% CI 3.3–32.2, P = 0.001) for cardiac and VTE indications, respectively.

Therefore, for the entire cohort, the probability of a major bleeding event at 1 year was 13.5% (95% CI 7.9–22.6) in patients with anaemia,

Table 2

Major bleeding rate at 1-year follow-up according to the number of scores that categorized the patient as high risk (entire cohort). The number of major bleeding events was first depicted for each category of patients classified as high risk by the different scores. Next, patients classified as high risk were pooled into zero to three scores and four to seven scores, and the pooled number of haemorrhages was presented for these two groups.

| No. of scores classifying patients at "high risk" | Haemorrhage N/n classified patients (%) | Haemorrhage N/n classified patients (%) |
|---|---|---|
| 0 | 15/676 (2.22%) | |
| 1 | 1/87 (1.15%) | 19/877 2.2%; (1.3–3.4) |
| 2 | 2/65 (3.08%) | |
| 3 | 1/49 (2.04%) | |
| 4 | 2/53 (3.77%) | |
| 5 | 4/23 (17.4%) | 7/85 8.2%; (3.4–16.2) |
| 6 | 1/9 (11.1%) | |
| 7 | 0/0 | |

Table 3

Rate (% and 95% confidence interval) of severe haemorrhages based on the number of scores (less than four or at least four) classifying patients as high risk for the entire cohort and according to indication for vitamin K antagonist.

| | No. of scores classifying patients at "high risk" | |
|-------------------|---|-----------------|
| | <4 | ≥4 |
| Cohort (n = 962) | 2.2% (1.3–3.4) | 8.2% (3.4–16.2) |
| Cardiac (n = 492) | 2.3% (1.1–4.2) | 7.7% (2.1–18.5) |
| VTE (n = 470) | 2.1% (0.9–3.9) | 9.4% (2.0–25.0) |

compared with 1.7% (95% CI 1.0–2.8) in patients without anaemia (P < 0.0001; Fig. 1).

3.3. Induction tree analysis

As it seems to be difficult to apply different scoring models to the same patient in clinical practice, an induction tree analysis was performed to determine which items of the different scores could be used to predict high risk of bleeding. Although some patient characteristics differ according to the indication, the risk of bleeding based on a threshold of four scores was similar for the entire cohort, and for cardiac and VTE indications. Therefore four or more scores was chosen as the discriminative data in the regression tree analysis applied to the entire cohort. In the cohort, 85 patients (8.8%) were classified as being at high risk of major bleeding by at least four scores. As shown in Fig. 2, the presence or absence of anaemia was the main predictor of being correctly classified as high risk. The right branch of the induction tree shows that, in the presence of anaemia (n = 100), 55% of cases were correctly classified as high risk by at least four scores. In these patients with anaemia, the incidence of major bleeding was 13.5%. In contrast, the left branch of the tree shows that, in the absence of anaemia, only 29 (3.3%) of cases were classified as high risk, with an incidence of bleeding of 1.6%. The second analysis showed that, in the absence of anaemia, prior gastrointestinal bleeding was the best predictor of being classified as at risk (26%). Above all, among patients with anaemia, the use of antiplatelet agents (AAPs) allowed 94% of patients to be classified as high risk by at least four scores. In this group, the rate of haemorrhage was 13%.

Table 4

Cox univariate analysis of individual risk factors for major bleeding.

| Risk factors | Univariate analysis | |
|--------------------------|---------------------|-------|
| | HR [CI 95%] | P |
| Age > 65 years | 4.0 [1.4–12] | 0.01 |
| Female | 1.2 [0.6–2.7] | 0.6 |
| Past medical history: | | |
| Hemorrhagic stroke | 1.7 [0.2–13] | 0.59 |
| Ischemic stroke | 1.2 [0.4–4.1] | 0.74 |
| GI bleeding | 2.0 [0.5–8.4] | 0.35 |
| Myocardial infarction | None | |
| Active cancer | 1.9 [0.4–8] | 0.39 |
| Liver disease | 1.5 [0.2–11] | 0.68 |
| Chronic kidney disease | None | |
| Alcohol abuse | None | |
| Anaemia < 100 g/l | 8.5 [3.9–18] | 0.000 |
| Hypertension | 0.7 [0.3–1.6] | 0.39 |
| Diabetes mellitus | 2 [0.8–5] | 0.14 |
| Antiplatelet drugs | 1.6 [0.7–3.8] | 0.24 |
| Thrombocytopenia < 75G/l | 3.5 [0.8–15] | 0.09 |
| Recent fall | 2.7 [1.2–6.3] | 0.02 |
| Risk of fall (Up and Go) | 1.2 [0.4–3.5] | 0.73 |
| Neuropsychiatric disease | 2.5 [0.6–11] | 0.20 |
| >3 medications | 1.5 [0.7–3.3] | 0.27 |

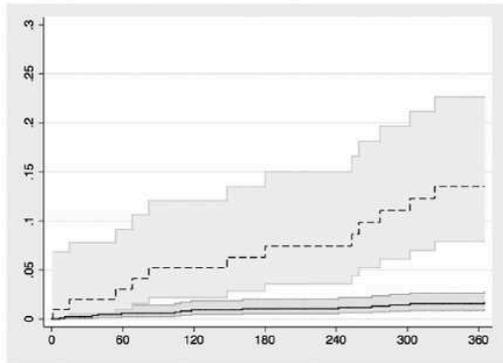


Fig. 1. Probability of major bleeding according to the presence or absence of anaemia. The incidence of major bleeding was calculated by the Kaplan–Meier method with determination of 95% confidence interval, and presented based on the presence (top curve) or absence (bottom curve) of anaemia.

4. Discussion

Several algorithms have been proposed to evaluate the risk of bleeding in VKA-treated patients. However, the predictive accuracy of these scores to define risk is debatable [5–7,9–11]. This study showed that the risk of major bleeding was only increased significantly when the same patient was categorized as high risk by four or more scores (8.2% vs 2.2%, $P < 0.0001$) (Table 2). Regarding the items of the different scores, anaemia is a key parameter for the estimation of bleeding risk.

First, it appears systematically in the OBRI, Kearon, Shireman, HEMOR-R2HAGES and ATRIA scores [13–15,17,19]. Second, for the HAS-Bled and ATRIA scores, anaemia has been shown to improve the c-statistic significantly, especially for severe haemorrhage, in elderly patients [22]. The present study reinforces the role of anaemia in the classification of patients as being at high risk of major bleeding regardless of the methodological approach used. Multivariate analysis showed that anaemia alone was strongly associated with a 10-fold higher probability of severe haemorrhage at 1-year follow-up (Fig. 1). Also, through induction tree analysis, anaemia was the only parameter, among 21 variables tested, able to discriminate patients classified as high risk by at least four scores.

These results are in agreement with recent reports. Although the HAS-BLED and ATRIA scores clearly deteriorated when applied to the ROCKET-AF population (c-statistic of 0.55 and 0.60, respectively), anaemia at baseline, AAPs and gastrointestinal bleeding were clearly identified as factors predisposing to major bleeding; these are the same factors identified in the present induction tree analysis [23,24]. Anaemia was also shown to predict bleeding complications in patients in the RE-LY trial [25]. Compared with the data presented in this trial (7.2% per year), anaemia was associated with a higher number of bleeding events in the present study (13.5% per year). One explanation for this difference may be due to the definition of anaemia, which was only considered in the present study when it was severe (i.e. < 100 g/l).

The reason for the impact of anaemia on risk of bleeding remains unknown. On the one hand, anaemia may reflect the comorbidities and vulnerability of the patient, plays a role in rheology with regards to platelet redistribution, and may lead to the alteration of primary coagulation pathways. On the other hand, the definition of bleeding risk based on anaemia and AAPs may suggest that anaemia reflects the existence of a predisposing lesion in which risk of bleeding is exacerbated by the anticoagulant regimen.

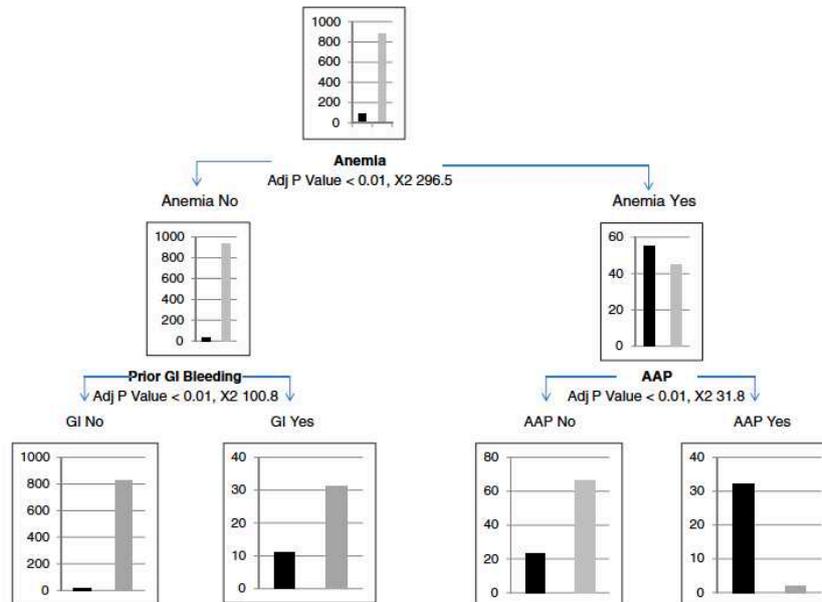


Fig. 2. Induction tree analysis. Induction tree analysis was performed to identify which items correctly predicted the classification of patients as high risk of bleeding by at least four scores. The cut-off of at least four scores was chosen because this correctly predicted the risk of major bleeding. Grey bars represent the number of patients classified as being at risk by zero to three scores black bars represent the number of patients classified as being at risk by at least four scores.

This study had several limitations. First, anaemia was defined as haemoglobin <100 g/l, although several reports regarding antithrombotic drugs have considered 110 g/l as the threshold. Although many bleeding scores use anaemia in their classification without a clear definition of the threshold, this study focused on severe anaemia, as proposed by the HEMORR2HAGES score. Second, when information on a parameter was missing, no point was given, as reported previously. This was the case in the EPICA study [11], and may have introduced bias into this study because it could change the score with an underestimated risk of bleeding for some patients. However, in the present study, this was the case for some particular parameters (i.e. CYP 2C9) which are systematically lacking in clinical practice. Third, the comparison of scores is limited because they were developed with different definitions of major bleeding. This could explain some discrepancy between the scores. Finally, the small number of major haemorrhages is a limitation of the analysis. However, based on the results, anaemia may be considered a common and reliable key parameter for classifying patients at high risk of major bleeding. Anaemia is a cheap and easily accessible parameter that is generally assessed at the initiation of anticoagulant treatment. Simple clinical implications may be derived from this analysis. Discussion of long-term prolongation of anticoagulant treatment for unprovoked VTE, and annual re-evaluation of the benefit of such treatment, must include the simple measurement of haemoglobin and AAPs. Also, the occurrence of anaemia needs a detailed aetiological diagnostic assessment as it has been shown to predict gastrointestinal bleeding and new malignancies, and because the resolution of anaemia was associated with improvements in risk of bleeding [25]. Finally, the risk associated with the concomitant use of AAPs is strongly associated with the existence of anaemia. The association of these two items enabled the classification of all patients at high risk of major bleeding.

5. Conclusions

Anaemia (haemoglobin < 100 g/l) was found to be a prognostic indicator of major bleeding for patients on VKA therapy. This could easily be used in the estimation of bleeding risk at the initiation of VKA therapy. The haemoglobin level could serve to influence the clinical decision. A complete blood count should be included in the annual health check of patients receiving anticoagulants in order to periodically re-evaluate the risk-benefit balance of the treatment.

What is known about this topic?

- Major bleeding is a feared complication of anticoagulant therapy.
- The use of risk stratification models to evaluate the risk of bleeding has been proposed.
- Different scores are poorly predictive of major bleeding, and agreement between scores has been shown to be low to moderate.

What does this paper add?

- The rate of major bleeding was only high when a patient was classified as high risk by at least four scores.
- Among the risk factors for the different scores, only anaemia <100 g/l was strongly associated with risk of major bleeding.
- Anaemia is a common and reliable key parameter for classifying patients at high risk of major bleeding.

Author contributions

GP and JLB designed the study; NZ and YG contributed to data collection; GP, NZ, YG, JLB, PA and CBP contributed to data analysis; GP and CBP contributed to writing the manuscript; and NZ, YG, PA and JLB contributed to critical review and revision of the manuscript.

Source of funding

This study was entirely financed by academic resources from the Direction de la Recherche Clinique et Innovation, University Hospital Grenoble-Alpes, France.

Acknowledgements

The authors wish to thank A.L. Vigliano, X. Racadot, B. Satger, J. Yver, M. Fontaine (MDs), E. Noziere, L. Desbat, C. Spini (Nurses) and N. Vuillard (Secretary) from the Granted Network for Antithrombotic Education for their participation in the study. In addition, the authors would like to thank C. Genty for performing the statistical analysis.

References

- [1] L.A. Linkins, P.T. Choi, J.D. Douketis, Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis, *Ann. Intern. Med.* 139 (2003) 893–900.
- [2] E.M. Hylek, J. D'Antonio, C. Evans-Molina, C. Shea, L.E. Henault, S. Regan, Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation, *Stroke* 37 (2006) 1075–1080.
- [3] A. Holbrook, S. Schulman, D.W. Witt, P.O. Vandvik, J. Fish, M.J. Kovacs, et al., Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 141 (Suppl) (2012) e152S–e184S.
- [4] A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S.H. Hohnloser, et al., ESC Committee for practice guidelines (CPG), 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2719–2747.
- [5] K. Dahni, P. Loewen, The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules, *Thromb. Haemost.* 98 (2007) 980–987.
- [6] S. Burgess, N. Crown, M.L. Louzada, G. Dresser, R.B. Kim, A. Lazo-Langner, Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 1647–1654.
- [7] N. Scherz, M. Méan, A. Limacher, M. Righini, K. Jaeger, H.J. Beer, et al., Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 435–443.
- [8] P.S. Wells, M.A. Forgie, M. Simms, A. Greene, D. Touchie, G. Lewis, et al., The outpatient bleeding risk index. Validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism, *Arch. Intern. Med.* 163 (2003) 917–920.
- [9] P. Loewen, K. Dahni, Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules, *Ann. Hematol.* 90 (2011) 1191–1200.
- [10] J. Donze, N. Rodondi, G. Waeber, P. Monney, J. Cornuz, D. Aujesky, Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study, *Am. J. Med.* 125 (2012) 1095–1102.
- [11] D. Poli, E. Antonucci, S. Testa, B. Cosmi, C. Palareti, W. Ageno, FCSA Italian Federation of Anticoagulation Clinics, The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 1053–1058.
- [12] G. Pernod, J. Labarère, J. Yver, B. Satger, B. Allenet, T. Berremili, et al., EDUCAVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study, *J. Gen. Intern. Med.* 23 (2008) 1441–1446.
- [13] T.J. Shireman, J.D. Mahnken, P.A. Howard, T.F. Kresowik, Q. Hou, E.F. Ellerbeck, Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients, *Chest* 130 (2006) 1390–1396.
- [14] C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas, A. Blaivas, D. Jimenez, H. Bounameaux, et al., Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report, *Chest* 149 (2016) 315–352.
- [15] R.J. Beyth, L.M. Quinn, C.S. Landefeld, Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin, *Am. J. Med.* 105 (1998) 91–99.
- [16] P.M. Kujjer, B.A. Hutten, M.H. Prins, H.R. Buller, Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism, *Arch. Intern. Med.* 159 (1999) 457–460.
- [17] B.F. Gage, Y. Yan, P.E. Milligan, A.D. Waterman, R. Culverhouse, M.W. Rich, M.J. Radford, Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF), *Am. Heart J.* 151 (2006) 713–719.
- [18] R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaet, C.B. de Vos, H.J. Crijns, G.Y. Lip, 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* 138 (2010) 1093–1100.

- [19] M.C. Fang, A.S. Go, Y. Chang, L.H. Borowsky, N.K. Pomernacki, N. Udaltsova, et al., A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (2011) 395–401.
- [20] G. Pemod, A. Godier, C. Gozalo, B. Tremey, P. Sie, Working Group Members for the French National Authority for Health, French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding), *Thromb. Res.* 126 (2010) 167–174.
- [21] R.J. Marshall, The use of classification and regression trees in clinical epidemiology, *J. Clin. Epidemiol.* 54 (2001) 603–609.
- [22] Y. Gaboreau, A. Lebelhomme, C. Soave, P. Imbert, P. Couturier, J.L. Bosson, et al., The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study: comment, *J. Thromb. Haemost.* 12 (2014) 421–423.
- [23] S.G. Goodman, D.M. Wojdyla, J.P. Piccini, J.P. Piccini, H.D. White, J.F. Paolini, et al., ROCKET AF Investigators, Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation), *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 891–900.
- [24] M.W. Sherwood, C.C. Nessel, A.S. Hellkamp, K.W. Mahaffey, J.P. Piccini, E.Y. Suh, et al., Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 2271–2281.
- [25] B.D. Westenbrink, M. Alings, S.J. Connolly, J. Eikelboom, M.D. Ezekowitz, J. Oldgren, et al., Anaemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial, *J. Thromb. Haemost.* 13 (2015) 699–707.

Annexe 3 Etude SCORE – article 2

Journal of Thrombosis and Thrombolysis
https://doi.org/10.1007/s11239-018-1668-4

LETTER TO THE EDITOR



Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment

Yoann Gaboreau^{1,2,3,4} · Nora Zenatti⁵ · Céline Vermorel^{3,6} · Patrick Imbert^{1,2,3} · Jean-Luc Bosson^{1,3,6} · Gilles Pernod^{1,3,5,6}

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Kuperman et al. found that patients with anemia had a higher risk of major bleeding (RR 2.84; 95% CI 2.52–3.39) in RIETE database. Anemia appeared to be an independent predictive factor for major bleeding [hazard ratio (HR) 1.95; 95% CI 1.72–2.20] in this registry. Unfortunately, selection bias due to enrolled patients does not allowed us to use these major results in ambulatory care. The aim of SCORE study was to refine bleeding risk estimation in French vitamin K antagonist (VKA) treated patients and to identifying one or several parameters of prognostic significance. We conducted a prospective, multi-center cohort study of 962 consecutive outpatients from private angiologic offices, clinics and hospitals enrolled in grenoble angiologic network for thromboembolic diseases between May 2009 and December 2010, followed during 1 year by their general practitioner. Main outcome was the occurrence of major bleeding or clinically non major relevant bleeding (CNMRB). Incidence rates major bleeding and CNMRB were 2.86 (95% CI 1.95–4.2) events per 100 patient-years and 12% (95% CI 9.89–14.11) respectively. Cox multivariate analyses showed that only anemia was strongly associated with a risk of major bleeding (HR 6.1; 95% CI 2.7–13.8; $p=0.001$). Logistic regression analyses performed in CNMRB showed that anemia, prior gastro-intestinal bleeding and antiplatelet drug use were strongly associated with a risk of CNMRB at 1 year, respectively OR 2.53, 95% CI (1.4–4.56); $p=0.002$, OR 3.32, 95% CI (1.51–7.31); $p=0.003$ and OR 1.77, 95% CI (1.1–2.83); $p=0.017$. These new data were consistent between major and CRNM bleeding in VKA treated patients. The key role of anemia should be confirmed in other prospective cohort studies, with different anticoagulants use such as direct oral anticoagulant in ambulatory care settings.

Keywords Bleeding · Prognosis · Risk assessment · Vitamin K antagonist · Primary care

✉ Yoann Gaboreau
yoann.gaboreau@univ-grenoble-alpes.fr

¹ Univ. Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, 38000 Grenoble, France

² General Practice Department, UFR Santé, 38706 La Tronche Cedex, France

³ CNRS, TIMC-IMAG, 38000 Grenoble, France

⁴ Pluriprofessionnal Primary Health Care Center, Les Marches, France

⁵ Vascular Medical Unit, University Hospital Grenoble, 38000 Grenoble, France

⁶ Inserm CIC 1406, 38000 Grenoble, France

To the Editor,

We read with a great attention the recently published study of Kuperman et al. on Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism (VTE) [1]. Using the RIETE database, they found that patients with anemia (hemoglobin content at baseline < 13 g/dL for men and < 12 g/dL for women) had a higher risk of major bleeding (RR 2.84; 95% CI 2.52–3.39) than in those without. Furthermore, anemia appeared to be an independent predictive factor for major bleeding (HR 1.95; 95% CI 1.72–2.20). However, as note by the authors, this study had some limitations due to hospital recruitment: the high proportion of pulmonary embolism (PE) patients (51%) could suggest a selection bias. Moreover, a high proportion of anemic patients at baseline (34%) or active cancer patients (23%) were enrolled when acute VTE occurred. Therefore,

Published online: 23 April 2018

Springer

this bias does not allowed us to use these major results in ambulatory care. With the reference to this study, we would like to make the following contribution to the discussion. We conducted the SCORE study to refine bleeding risk estimation in French vitamin K antagonist (VKA) treated patients, identifying one or several parameters of prognostic significance. The SCORE study was a prospective, multicenter cohort study that included consecutive patients treated by VKA for any therapeutic indication for a period of at least 3 months. Anemia was defined as a hemoglobin content < 10 g/dL for both men and women, considered as a severe one. For this, 968 consecutive patients were included between May 2009 and October 2010. Severe (ISTH criteria) and clinically relevant hemorrhages were reported at 1 year. Clinically non major relevant bleedings (CNMRB) were defined as the need for recourse to the care system (general practitioner call or consultation, hospitalization). Minor bleedings, which no need for recourse to the care system, were classified in control group. At 1 year of follow up, 26 major haemorrhages (14 in the cardiac group and 12 in the VTE group) were recorded, i.e. 2.86% (95% CI 1.95–4.20) patients-year. One hundred and nine CNMRB (57 and 52 respectively) occurred, i.e. 12% (95% CI 9.89–14.11). In the entire cohort, 66 patients had died after 1 year, among them 8 (30.8%) patients with severe haemorrhage. We describe clinical characteristics of SCORE patients at baseline (Table 1). Even if our sample concerned severe anemia and all VKA indications, as Kuperman et al., anemia was associated with most of comorbidities such as diabetes, hypertension, liver and chronic kidney diseases in patients

without cancer. Unfortunately, our sample was too small to present association test in population with cancer at inclusion ($n=44$).

As we previous described on this cohort [2], the Cox multivariate analyses showed that only anemia was strongly associated with a risk of major bleeding [hazard ratio (HR), 6.1; 95% CI 2.7–13.8; $p=0.001$]. Moreover, anemia was included in all recent major bleeding risk scores, in atrial fibrillation or venous thromboembolism indication, such as OBRI [3], Kearon [4], Shireman [5], RIETE [6], HEMORR2HAGES [7], HAS Bled [8], ATRIA [9] and ORBIT [10] scores. Whatever the anemia threshold in different studies (i.e. < 13 or 12 or 10 g/dL), it was often a high influence in patients risk classification, except HAS-BLED score. In ARISTOTLE trial, anemia was associated with major bleeding and mortality in oral anticoagulated patients for atrial fibrillation with adjusted HR 1.92; 95% CI 1.62–2.28; $p<0.001$ and adjusted HR 1.68; 95% CI 1.46–1.93; $p<0.001$ respectively [11]. These elements support that anemia, furthermore if it was a severe one, could be the common core of major bleeding corrected prediction rules in VKA treated patients. Regarding CNMRB, univariate and bivariate analyses were performed in SCORE study using Chi square and t test in one hand and logistic regression analyses in the other hand (Table 2). All variables with a p value < 0.2 were included and a step by step backward method was applied in population without cancer. The final model showed that anemia was thereby strongly associated with a risk of CNMRB [OR 2.53, 95% CI (1.4–4.56); $p=0.002$] but it was not the only one in this case. Prior

Table 1 Clinical characteristics of enrolled patients without cancer, according to presence or absence of anemia

| | Score study | | | | Kuperman's study | | | |
|--|-----------------|-----------------|-------------------|-----------|------------------|-----------------|------------------|-----------|
| | Anemia | No anemia | OR (95% CI) | p value | Anemia | No anemia | OR (95% CI) | p value |
| Patients, n | 87 (9.42%) | 837 (90.58%) | | | 11,832 | 30,944 | | |
| Gender (male), n= 489 | 40 (46%) | 431 (51.5%) | 0.8 (0.51–1.25) | 0.32 | 4685 (40%) | 15,631 (51%) | 0.64 (0.62–0.67) | < 0.001 |
| Age (years \pm SD) | 77.3 \pm 18.3 | 64.5 \pm 13.1 | | < 0.001 | 67.5 \pm 18.9 | 63.4 \pm 18.4 | | < 0.001 |
| VKA indications | | | | | NA | NA | | |
| Cardiac ^a , n= 492 | 45 (9.5%) | 428 (90.5%) | Ref. | | | | | |
| VTE, n= 470 | 41 (9.2) | 407 (90.8%) | 0.96 (0.61–1.49) | 0.85 | | | | |
| Prior bleeding (brain and gastrointestinal), n= 52 | 9 (10.3%) | 42 (5.1%) | 2.13 (1–4.54) | 0.045 | 562 (4.7%) | 277 (0.9%) | 5.52 (4.77–6.39) | < 0.001 |
| Chronic renal failure ^{b,c} , n= 52 | 20 (23%) | 30 (3.6%) | 8.02 (4.24–15.21) | < 0.001 | 69.3 \pm 39.5 | 79.9 \pm 36.5 | | < 0.001 |
| Liver disease, n= 25 | 9 (10.3%) | 17 (2.1%) | 5.34 (2.28–12.5) | < 0.001 | 1192 (10%) | 1827 (5.9) | 1.79 (1.65–1.93) | < 0.001 |
| Treated hypertension, n= 410 | 51 (58.6%) | 342 (40.8%) | 2.05 (1.3–3.22) | < 0.001 | 3333 (28%) | 6944 (22%) | 1.36 (1.29–1.42) | < 0.001 |
| Diabetes mellitus, n= 126 | 23 (26.4%) | 101 (12.1%) | 2.61 (1.55–4.42) | < 0.001 | 1204 (10%) | 1937 (6.3%) | 1.7 (1.57–1.83) | < 0.001 |
| Prior artery disease, n= 98 | 11 (12.6%) | 83 (9.9%) | 1.31 (0.67–2.57) | 0.42 | 1382 (12%) | 2112 (6.8%) | 1.81 (1.68–1.94) | < 0.001 |

SD standard deviation, VKA vitamin K antagonist, VTE venous thromboembolism

^aArrhythmia, heart valve replacement (both $n=363$, 73.8%) or VKA for various cardiovascular indication ($n=127$ –26.2%)

^bCreatinine clearance (Cockcroft) < 30 mL/min

^cIn Kuperman's study, Creatinine clearance was measured in mL/min

Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism:...

Table 2 Univariate analysis of individual risk factor for clinical non major relevant bleedings, in all patients

| | CNMRB in all SCORE patients | | | |
|---|-----------------------------|-------------|------------------|---------|
| | Yes | No | OR (95% CI) | p value |
| Patients, N | 109 | 833 | | |
| Gender (male), n= 489 | 51 (46.8%) | 438 (52.6%) | 0.79 (0.53–1.18) | 0.26 |
| Age > 65 years, n= 572 | 69 (63.3%) | 503 (60.4%) | 1.13 (0.75–1.71) | 0.56 |
| KA indications | | | | 0.72 |
| Cardiac ^a , n= 492 | 57 (52.3%) | 419 (50.3%) | Ref. | |
| VTE, n= 470 | 52 (47.7%) | 409 (49.1%) | 0.93 (0.62–0.18) | |
| Past medical history | | | | |
| Hemorrhagic stroke, n= 21 | 3 (2.8%) | 18 (2.2%) | 1.29 (0.37–4.45) | 0.69 |
| Ischemic stroke, n= 89 | 11 (10.1%) | 78 (9.4%) | 1.09 (0.56–2.12) | 0.81 |
| GI bleeding, n= 36 | 11 (10.1%) | 25 (3%) | 3.63 (1.72–7.64) | <0.001 |
| Myocardial infarction, n= 8 | 1 (0.9%) | 7 (0.8%) | 1.09 (0.13–8.98) | 0.93 |
| Liver disease, n= 25 | 1 (0.9%) | 24 (2.9%) | 0.31 (0.04–2.31) | 0.22 |
| Chronic kidney disease ^a , n= 52 | 10 (9%) | 42 (5%) | 1.9 (0.92–3.92) | 0.08 |
| Alcohol abuse, n= 45 | 6 (5.5%) | 39 (4.7%) | 1.19 (0.49–2.87) | 0.7 |
| Anemia < 10 g/dl, n= 89 | 23 (21.1%) | 66 (7.9%) | 3.1 (1.83–5.28) | <0.001 |
| Hypertension, n= 410 | 51 (46.8%) | 359 (43.1%) | 1.16 (0.77–1.73) | 0.47 |
| Diabetes mellitus, n= 126 | 12 (11%) | 114 (13.7%) | 0.78 (0.41–1.47) | 0.37 |
| Antiplatelet drugs, n= 204 | 34 (31.2%) | 170 (20.4%) | 1.77 (1.14–2.75) | 0.01 |
| Thrombocytopenia < 75 G/l, n= 21 | 2 (1.8%) | 19 (2.3%) | 0.79 (0.18–3.45) | 0.76 |
| Recent fall, n= 137 | 20 (18%) | 117 (14.1%) | 1.37 (0.81–2.32) | 0.23 |
| Risk of fall (up and go), n= 132 | 17 (15.6%) | 115 (13.8%) | 1.15 (0.66–2) | 0.61 |
| Neuropsychiatric disease, n= 31 | 3 (2.8%) | 28 (3.4%) | 0.81 (0.24–2.72) | 0.73 |
| > 3 medications, n= 397 | 60 (55%) | 337 (40.5%) | 1.8 (1.2–2.7) | 0.003 |

^aCreatinine clearance (Cockcroft) < 30 ml/min

gastro-intestinal bleeding and antiplatelet drug use were equally associated with a higher risk of CNMRB at 1 year, respectively OR 3.32, 95% CI (1.51–7.31); $p=0.003$ and OR 1.77, 95% CI (1.1–2.83); $p=0.017$ without interaction between them ($p=0.08$). The three same variables were identified by induction tree analyses to correctly classify patients at high risk of major bleeding [2]. These new data were consistent between major and CRNM bleeding in VKA treated patients. We are aiming that the key role of anemia should be confirmed in other prospective cohort studies, with different anticoagulants use such as direct oral anticoagulant in ambulatory care settings. We plan that the CACAO study, a French national cohort study conducted by GPs in 3082 oral anticoagulated patients, could be a valuable support to provide some evidences of anemia as a common core to predict major and non CRNM bleedings in anticoagulated patients [12].

Author contributions PI, GP and JL designed the study. NZ and YG contributed to data collection. YG contributed to data analysis. YG, GP contributed to writing the manuscript. NZ, JLB contributed to critical review of this letter.

Funding The SCORE study was entirely financed by academic resources from by the University Hospital Center, Grenoble-Alpes, France.

Compliance with ethical standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Kuperman A, López-Reyes R, Bosco L-SJ et al (2018) Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 45:360–368. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1610-9>
2. Zenati N, Gaboreau Y, Provencher CB et al (2017) Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: results of the SCORE prospective cohort. *Thromb Res.* <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.10.027>

3. Scherz N, Méan M, Limacher A et al (2013) Prospective, multi-center validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 11:435–443. <https://doi.org/10.1111/jth.12111>
4. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al (2003) Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 349:631–639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035422>
5. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA et al (2006) Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 130:1390–1396
6. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R et al (2008) Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 100:26–31. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>
7. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al (2006) Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 151:713–719
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al (2010) 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* 138:1093–1100
9. Fang MC, Go AS, Chang Y et al (2011) A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage The ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 58:395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031>
10. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE et al (2015) The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 36:3258–3264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476>
11. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB et al (2017) Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 185:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008>
12. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y et al (2017) Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS ONE* 12:e0175167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175167>

Annexe 4 – Etude SCORE – questionnaire à l’inclusion



CHU Grenoble



Département de Médecine Générale

Université Joseph Fourier



Réseau GRANTED

des pathologies Vasculaires

Mme/Mr

Age :

Service

Date de questionnaire :

1. Le patient a-t-il des antécédents hémorragiques graves ?

- Hémorragie digestive (hospitalisé) oui non

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

2. Hypertension artérielle traitée oui non

(si oui, nombre de traitement antihypertenseur.....)

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

4. Athérome clinique :

- Infarctus du myocarde de moins de 3 mois..... oui non

- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (attaque cérébrale) oui non

- Artériopathie symptomatique des membres inférieurs
(Avez-vous été opéré des artères)..... oui non

5. Traitement antiagrégant plaquettaire actuel (Aspirine, Plavix) : oui non

6. Cancer actif (en cours de traitement ou palliatif) : oui non

7. Alcoolisme : oui non

8. Maladies neuropsychiatriques

(Alzheimer ou Parkinson ou toute autre cause de chutes à répétition) : oui non

9. Avez-vous déjà chuté dans l'année ayant nécessité un recours à un médecin

..... oui non

10. Evaluation du risque de chute (test Up&Go en seconde)..... < 30s > 30s

Si possible, renseigner les items suivants :

11. Thrombopénie actuelle (plaquettes inférieures à 75000) : oui non

12. Anémie actuelle (hémoglobine inférieure à 10g/dl ou

hématocrite inférieur à 30%) : oui non

13. Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). oui non

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

Annexe 5 – Etude SCORE – questionnaire à 3 mois



CHU Grenoble

Vasculaires



Département de Médecine Générale
Université Joseph Fourier



Réseau GRANTED
des pathologies

A l'attention du Dr

Grenoble, le 30 août 2010

Chère Madame, Cher Monsieur,
Vous suivez Mme/Mr
N° Patient réseau :

traité(e) par AVK depuis (*mois et année*)
Arrêt du traitement AVK oui non
Si oui mois d'arrêt des AVK :

En partenariat avec le département de médecine générale et avec le soutien logistique du CHU et du réseau Granted, nous menons actuellement une enquête évaluant le risque hémorragique des malades traités par AVK. A ce titre, nous souhaitons valider un **score prédictif du risque hémorragique**, permettant notamment dans le cas des traitements par AVK au long cours, de mieux en apprécier le rapport bénéfice-risque.

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

Auriez-vous l'amabilité de remplir le questionnaire ci-dessous et de nous le renvoyer grâce à l'enveloppe timbrée jointe ? Un questionnaire similaire vous sera adressé dans 9 mois.

**MERCI DE VOTRE AIDE
RACADOT**

Anne Laure VIGLIANO et Xavier

Internes CHU de GRENOBLE

Date de réponse : ... / ... / ...

1. Dans les 3 mois suivant l'introduction du traitement par AVK :

- Le patient vous a-t-il **contacté** ou **consulté** pour un **saignement mineur** ou une **hémorragie** ? *Merci de préciser l'évènement* oui non

- Le patient a-t-il été **hospitalisé** pour hémorragie ? oui non

2. Dans les 3 mois suivant l'introduction du traitement par AVK :

- Le patient a-t-il **récidivé** une Maladie thromboembolique? oui non

- Le patient a-t-il été victime d'un infarctus du myocarde oui non

3. Dans les 3 mois suivant l'introduction du traitement par AVK :

| | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| - Le patient a-t-il développé un cancer | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 4. Hypertension artérielle traitée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| (si oui, nombre de traitement antihypertenseur.....) | | |
| 5. Traitement antiagrégant plaquettaire actuel : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

| | | |
|--|------------------------------|---|
| Si possible, renseigner les items suivants | | |
| A l'introduction du traitement AVK, le malade présentait-il : | | |
| 6. des antécédents d'AVC hémorragique : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 7. Thrombopénie (plaquettes inférieures à 75000) : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 8. Anémie (hémoglobine inférieure à 10g/dl ou hématocrite inférieur à 30%) : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 9. Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) <input type="checkbox"/> | | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 10. Maladies hépatiques (cirrhose ou élévation des transaminases X 3) <input type="checkbox"/> | | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 11. Le malade consommait-il plus de 3 spécialités médicamenteuses différentes ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

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

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

Annexe 6 – Etude SCORE – questionnaire à 1 an



CHU Grenoble



Département de Médecine Générale
Université Joseph Fourier



Réseau GRANTED
des pathologies Vasculaires

A l'attention du

Grenoble, le

Chère Madame, Cher Monsieur,

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

Ce travail fera également l'objet d'un mémoire et d'une thèse dans le cadre de notre spécialité de Médecine Générale. Vous avez déjà répondu à l'enquête de 3 mois. Celle-ci est renouvelée à 1 an.

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

MERCI DE VOTRE AIDE

Anne Laure VIGLIANO et Xavier RACADOT
Internes CHU de GRENOBLE

Vous suivez Mme/Mr
N° Patient réseau :

Traité(e) par AVK depuis

Arrêt du traitement AVK oui non

Si oui mois d'arrêt des AVK :

Date de réponse : / /

1. Dans les 9 derniers mois :

- Le patient vous **a-t-il contacté ou consulté** pour un **saignement mineur** ou une **hémorragie** ?

..... oui non

Merci de préciser l'évènement :

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

2. Dans les 9 derniers mois :

- Le patient a-t-il **récidivé** une Maladie thromboembolique ? oui non

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

Annexe 7 – Etude CACAO – questionnaire initial

CACAO (version 1.0) - CRF

Inclusion patient (F1)

| | |
|--|---|
| Nom du médecin | _____ |
| Prénom du médecin | _____ |
| N°RPPS du médecin | _____ |
| Date de naissance du médecin | __/__/__ |
| Sexe du médecin | <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin |
| Code Postal du médecin | _____ |
| Nom du groupe auquel appartient le médecin | _____ |
| N° CRF : | N° PID : _____ |
| Année de naissance | _____ |
| Sexe: | <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin |
| Date d'inclusion: | __/__/__ |
| Etes-vous le médecin traitant ce patient? | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Réponse du patient à la question : "J'ai juste une question à vous poser pour une étude, je la pose à tous mes patients. Pouvez-vous me dire si parmi vos traitements, il y a un anticoagulant?" | 1: Oui 2: Non 3: Ne sait pas 4: Je n'ai pas pu poser la question |
| Avez-vous remis la fiche d'information au patient? | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Le patient peut-il être inclus ? | |
| Oui | <input type="checkbox"/> |
| Non, car refus du patient | <input type="checkbox"/> |
| Non, car patient mineur | <input type="checkbox"/> |
| Non, car patient incapable de donner son accord (démence, etc) | <input type="checkbox"/> |
| Non, car patient recevant aussi un anticoagulant injectable | <input type="checkbox"/> |
| Non, car autre motif | <input type="checkbox"/> |
| Précisez | _____ |
| Le patient pourra-t-il être suivi dans l'année qui vient ? | 1: Oui 2: Non, car le patient compte déménager 3: Non, car le patient compte changer de médecin traitant 4: Non, pour autre motif (Précisez:) |
| Précisez | _____ |
| Commentaire | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ |
| Phase 2 : Suivi : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Si oui, | <input type="checkbox"/> Analyse finale <input type="checkbox"/> Suivi mais sans analyse <input type="checkbox"/> Suivi car ancienneté traitement =< 12 mois et clairance < 30 mL/min |

CACAO (version 1.0) - CRF

| Traitement anticoagulant (F5) | |
|---|---|
| Anticoagulant oral en cours: | 1: Acénocoumarol/SINTROM 2: Acénocoumarol/MINISINTROM 3: Apixaban/ELIQUIS 4: Dabigatran/PRADAXA 5: Fluindione/PREVISCAN 6: Rivaroxaban/XARELTO 7: Warfarine/COUMADINE |
| Nombre de mg par prise | 1: 2,5 mg/prise 2: 5 mg/prise 3: 10 mg/prise 4: 15 mg/prise 5: 20 mg/prise 6: 75 mg/prise 7: 110 mg/prise 8: 150 mg/prise |
| Nombre de prises par jour | <input type="checkbox"/> 1 prise/jour <input type="checkbox"/> 2 prises/jour |
| Indication du traitement anticoagulant: | |
| ACFA valvulaire (insuffisance mitrale stade 2 ou 3) | <input type="checkbox"/> |
| ACFA non valvulaire | <input type="checkbox"/> |
| Prévention de TVP | <input type="checkbox"/> |
| Prévention d'EP | <input type="checkbox"/> |
| Traitement de TVP | <input type="checkbox"/> |
| Traitement d'EP | <input type="checkbox"/> |
| Post-chirurgie de prothèse de hanche ou genou | <input type="checkbox"/> |
| Post-autre chirurgie | <input type="checkbox"/> |
| Prothèse valvulaire mécanique | <input type="checkbox"/> |
| Bioprothèse valvulaire | <input type="checkbox"/> |
| Autre indication | <input type="checkbox"/> |
| Précisez | _____ |
| MTE | <input type="checkbox"/> |
| Cardio | <input type="checkbox"/> |
| Autre | <input type="checkbox"/> |
| AVC | <input type="checkbox"/> |
| Artérite | <input type="checkbox"/> |
| Coronaropathie | <input type="checkbox"/> |
| Ne sait pas | <input type="checkbox"/> |
| Ancienneté du traitement par AVK: | 1: Moins d'un mois 2: De 1 a 3 mois 3: De 4 a 12 mois 4: De 1 a 2 ans 5: De 2 a 3 ans 6: De 3 a 4 ans 7: De 4 a 5 ans 8: De 5 a 6 ans 9: De 6 a 7 ans 10: De 7 a 8 ans 11: De 8 a 9 ans 12: De 9 a 10 ans 13: De 10 a 11 ans 14: De 11 a 12 ans 15: De 12 a 13 ans 16: De 13 a 14 ans 17: De 14 a 15 ans 18: De 15 a 16 ans 19: De 16 a 17 ans 20: De 17 a 18 ans ... 32: De 29 a 30 ans |

CA CAO (version 1.0) - CRF

| | |
|-----------------------------------|--|
| Professionnel ayant initié l'AVK: | 1: Moi-même 2: Un autre médecin généraliste 3: Un cardiologue 4: Un autre médecin d'une autre spécialité 5: Autre (Précisez) 6: Ne sait pas |
|-----------------------------------|--|

Précisez _____

Ce traitement AVK fait-il suite à un traitement par NACO ? Oui Non Ne sait pas

Ancienneté du traitement par NACO: _____ Mois Ne sait pas

| | |
|-------------------------------------|--|
| Professionnel ayant initié le NACO: | 1: Moi-même 2: Un autre médecin généraliste 3: Un cardiologue 4: Un autre médecin d'une autre spécialité 5: Autre (Précisez) 6: Ne sait pas |
|-------------------------------------|--|

Précisez _____

Ce traitement NACO fait-il suite à un traitement par AVK ? Oui Non Ne sait pas

Si oui, date d'initiation du NACO:

1: <3 mois
 2: 3 à 12 mois
 3: >12 mois
 4: Ne sait pas

| | |
|-------------------------------------|--|
| Professionnel ayant initié le NACO: | 1: Moi-même 2: Un autre médecin généraliste 3: Un cardiologue 4: Un autre médecin d'une autre spécialité 5: Autre (Précisez) 6: Ne sait pas |
|-------------------------------------|--|

Précisez _____

Motif de changement NACO -> AVK: détailler en texte libre quelle que soit la case cochée, et sauvegarder

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Intolérance au NACO | <input type="checkbox"/> |
| Souhait du patient | <input type="checkbox"/> |
| Décision d'un autre médecin | <input type="checkbox"/> |
| Décision du médecin traitant | <input type="checkbox"/> |
| Evènement de type hémorragique | <input type="checkbox"/> |
| Réaction de type allergique | <input type="checkbox"/> |
| Autre | <input type="checkbox"/> |
| Ne sait pas | <input type="checkbox"/> |

Détailler _____

| | |
|-------------------------------------|---|
| Si oui, date d'initiation de l'AVK: | <input type="checkbox"/> <3 mois <input type="checkbox"/> 3 à 12 mois <input type="checkbox"/> >12 mois <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
|-------------------------------------|---|

| | |
|-----------------------------------|--|
| Professionnel ayant initié l'AVK: | 1: Moi-même 2: Un autre médecin généraliste 3: Un cardiologue 4: Un autre médecin d'une autre spécialité 5: Autre (Précisez) 6: Ne sait pas |
|-----------------------------------|--|

Méthodologies d'aide à la décision chez le patient traité par anticoagulant oral dans une maladie thromboembolique à partir d'études observationnelles

CACAO (version 1.0) - CRF

Précisez _____

Motif de changement AVK -> NACO: détailler en texte libre quelle que soit la réponse cochée et sauvegarder

INR instable

Souhait du patient

Autre

Ne sait pas

Depuis quelle année ce patient est-il traité par un anticoagulant oral (quel qu'il soit) ? _____

Depuis quelle année ce patient est-il traité par un anticoagulant oral (quel qu'il soit) ? _____

Détailler _____

Durée envisagée du traitement anticoagulant actuel

- 1: <3 mois
- 2: 3 à 12 mois
- 3: >12 mois
- 4: Ne sait pas

Autonomie prise TT Oui Non, est aidé

CACAO (version 1.0) - CRF

| Données de suivi (F6) | |
|---|--|
| Date du dernier bilan de coagulation effectué | __/__/__ <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Bilan de coagulation | |
| INR | <input type="checkbox"/> |
| TCA | <input type="checkbox"/> |
| TP | <input type="checkbox"/> |
| Résultat du dernier INR: | _____ <input type="checkbox"/> Non disponible |
| INR instable: | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Date de la dernière fonction rénale estimée: | __/__/__ <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Type de la dernière fonction rénale estimée: | 1: Créatininémie 2: Cockcroft-Gault 3: MDRD 4: CKD-EPI |
| Résultat de la dernière créatininémie mesurée: | _____ mg/L |
| Résultat de la dernière clairance rénale estimée: | _____ ml/min |
| Date de la dernière fonction hépatique estimée: | __/__/__ <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Résultat ASAT | 1: normal 2: <= 3 fois la normale 3: > 3 fois la normale 4: non disponible |
| Résultat ALAT | 1: normal 2: <= 3 fois la normale 3: > 3 fois la normale 4: non disponible |
| Résultat Bilirubinémie totale | 1: normale 2: <= 2 fois la normale 3: > 2 fois la normale 4: non disponible |
| Date de la dernière hémoglobinémie réalisée: | __/__/__ <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Résultat de la dernière hémoglobinémie réalisée: | _____ g/dL |
| TA systolique | _____ mmHg |
| TA diastolique | _____ mmHg |

CACAO (version 1.0) - CRF

Profil du patient (F7)

| | | |
|---|--|---|
| Poids du patient: | ___ kg | <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Taille du patient: | ___ cm | <input type="checkbox"/> Non disponible |
| Timed up and go test estimé: | 1: <14 secondes 2: 14 à 30 secondes 3: >30 secondes | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Ce patient vous semble-t-il observant ? | 1: Pas du tout observant 2: Plutôt pas observant 3: Plutôt observant 4: Tout à fait observant | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

CACAO (version 1.0) - CRF

Antécédents personnels (F8)

| | |
|---|--|
| Insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA \geq 2 et/ou FEVG<40%) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Traitement anticancéreux reçu dans les 6 derniers mois | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel de Diabète | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel de Coronaropathie | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'Infarctus du myocarde | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'Athéromatose aortique en plaque | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel de Dialyse chronique | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel de Transplantation rénale | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'Hémorragie digestive avec hospitalisation | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Autre hémorragie ayant donné lieu à hospitalisation | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Alcool | 1: nulle 2: normale 3: excessive 4: dépendant 5: ne sait pas |
| Cirrhose hépatique | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Tabagisme actif | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'AVC ischémique | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'AIT | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel de Thrombose Veineuse Profonde | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Antécédent personnel d'Embolie Pulmonaire | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Grossesse en cours | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Allaitement en cours | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

CACAO (version 1.0) - CRF

Ordonnance actuelle (F9)

Traitements associés à risque d'interactions avec les anticoagulants oraux:

| | |
|--|--------------------------|
| AINS | <input type="checkbox"/> |
| Antiagrégant plaquettaire | <input type="checkbox"/> |
| Rifampicine | <input type="checkbox"/> |
| Azolés | <input type="checkbox"/> |
| Quinidine | <input type="checkbox"/> |
| Amiodarone | <input type="checkbox"/> |
| Vérapamil | <input type="checkbox"/> |
| Carbamazépine | <input type="checkbox"/> |
| Antiprotéase | <input type="checkbox"/> |
| Ciclosporine | <input type="checkbox"/> |
| Tacrolimus | <input type="checkbox"/> |
| Autre anticoagulant oral | <input type="checkbox"/> |
| Inhibiteur de recapture de la sérotonine | <input type="checkbox"/> |
| Fibrates | <input type="checkbox"/> |
| Statines | <input type="checkbox"/> |
| Autre | <input type="checkbox"/> |
| Si autre, Précisez | <input type="text"/> |
| Ne sait pas | <input type="checkbox"/> |
| Aucun | <input type="checkbox"/> |

Annexe 8 – Etude CACAO – questionnaire de suivi trimestriel

BORDEREAU 1 :

Suivi 3 mois

- Année naissance (report automatique)
- Sexe (report automatique)
- Date théorique de visite à 3 mois __/__/_____
- Date de réponse à ce questionnaire : __/__/_____ (remplissage automatique)
- Patient revu entre la visite d'inclusion et la date théorique de visite à 3 mois :

0 Oui 0 Non

Si oui,

Date du dernier contact avec le patient avant la date de théorique de suivi (+10 jours maximum) :

__/__/_____

Si non, pourquoi ?

0 A changé de médecin traitant

0 A déménagé

0 Parti en vacances

0 A souhaité arrêter sa participation à l'étude

0 Autre, précisez :

0 Ne sait pas

BORDEREAU 2 :

Traitement anticoagulant

- Anticoagulant oral en cours lors de la dernière visite (report automatique)

0 Acénocoumarol/SINTROM

0 Acénocoumarol/MINISINTROM

0 Apixaban/ELIQUIS

0 Dabigatran/PRADAXA

0 Fluindione/PREVISCAN

0 Rivaroxaban/XARELTO

0 Warfarine/COUMADINE

- Y a-t-il eu arrêt de traitement anticoagulant depuis la dernière visite :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

0 Arrêt définitif

0 Arrêt temporaire (l'un ou l'autre)

*Si Arrêt définitif :

Date __/__/____ ou 0 Non disponible

Motif (libellé) :_____

*Si Arrêt temporaire :

Arrêt du __/__/____ au __/__/____ ou nb de jours d'arrêt : _ _

Motif (libellé) :_____

- La molécule anticoagulante a-t-elle été changée dans les trois derniers mois ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui,

Date de la modification de la molécule ___/___/____ Ne sait pas

Professionnel ayant modifié la molécule : (liste déroulante choix unique)

Moi-même

Un autre médecin généraliste

Un cardiologue

Un médecin d'une autre spécialité (Précisez)

Autre, précisez :

Ne sait pas

Motif de modification de la molécule : (choix multiple)

INR instable

Souhait du patient

Changement d'indication

Intolérance à la molécule

Problème d'observance

Fonction rénale

Fonction hépatique

Survenue d'une thrombose

Survenue d'une hémorragie

0 Autre, précisez :

0 Ne sait pas (choix unique)

Nouvel anticoagulant oral prescrit : (liste déroulante choix unique)

0 Acénocoumarol/SINTROM

0 Acénocoumarol/MINISINTROM

0 Apixaban/ELIQUIS

0 Dabigatran/PRADAXA

0 Fluindione/PREVISCAN

0 Rivaroxaban/XARELTO

0 Warfarine/COUMADINE

Posologie du NACO choisi : (2 listes déroulantes choix unique)

0 2.5 mg/prise

0 5 mg/prise

0 10 mg/prise

0 15 mg/prise

0 20 mg/prise

0 75 mg/prise

0 110 mg/prise

0 150 mg/prise

0 1 prise/jour

0 2 prises/jour

• La posologie de la molécule anticoagulante a-t-elle été changée dans les trois derniers mois ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

Date de la modification de la posologie ___/___/_____ 0 Ne sait pas

Nouvelle posologie :

0 2.5 mg/prise

0 5 mg/prise

0 10 mg/prise

0 15 mg/prise

0 20 mg/prise

0 75 mg/prise

0 110 mg/prise

0 150 mg/prise

0 1 prise/jour

0 2 prises/jour

Professionnel ayant modifié la posologie : (liste déroulante choix unique)

0 Moi-même

0 Un autre médecin généraliste

0 Un cardiologue

0 Un médecin d'une autre spécialité (Précisez)

0 Autre, précisez :

0 Ne sait pas

Motif de modification de la posologie : (choix multiple)

0 INR instable

0 Souhait du patient

0 Changement d'indication

0 Intolérance à la molécule

0 Problème d'observance

0 Fonction rénale

0 Fonction hépatique

0 Survenue d'une thrombose

0 Survenue d'une hémorragie

0 Autre, précisez :

0 Ne sait pas (choix unique)

• L'indication du traitement anticoagulant a-t-elle changée dans les trois derniers mois ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui, indication actuelle du traitement anticoagulant
(choix multiple) :

0 ACFA valvulaire (insuffisance mitrale stade 2 ou 3)

0 ACFA non valvulaire

0 Prévention de TVP

0 Prévention d'EP

0 Traitement de TVP

0 Traitement d'EP

0 Post-chirurgie de prothèse de hanche ou genou

0 Post-autre chirurgie

0 Autre indication, précisez :

0 Ne sait pas (choix unique)

• Traitements associés à risque d'interactions avec les anticoagulants oraux : (choix multiple) :

0 AINS

0 Antiagrégant plaquettaire

0 Rifampicine

0 Azolés

0 Quinidine

0 Amiodarone

0 Vérapamil

0 Carbamazépine

0 Antiprotéase

0 Ciclosporine

0 Tacrolimus

0 Autre anticoagulant oral

0 Inhibiteur de recapture de la sérotonine

0 Fibrates

0 Statines

0 Autre, précisez :

0 Aucun traitement identifié à risque (choix unique)

BORDEREAU 3 :

Données de suivi

- Dates des 3 derniers INR réalisés (AVK) :

Date __/__/____ résultat _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait

Date __/__/____ résultat _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait

Date __/__/____ résultat _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait

- Date du dernier TP/INR réalisé (NACO) :

__/__/____ résultat INR _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait

- Date du dernier TCA réalisé (AVK) :

__/__/____ résultat (en secondes) _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait

- Date de la dernière fonction rénale estimée :

Quel que soit le type d'estimation (créatinine, Cockcroft-Gault, MDRD)

Date __/__/____ 0 Non disponible 0 Non Faite

Si disponible : type de la dernière fonction rénale estimée:

(Si plusieurs données disponibles, cochez la clairance)

0 Créatininémie

Si coché,

Résultat de la dernière créatininémie mesurée : _ _ mg/L

0 Cockcroft-Gault

Si coché

Résultat de la dernière clairance rénale estimée : _ _ mL/min

0 MDRD

Si coché

Résultat de la dernière clairance rénale estimée: _ _ _ml/min

0 CKD-EPI

Si coché,

Résultat de la dernière clairance rénale estimée: _ _ _ml/min

- Date de la dernière fonction hépatique estimée :

Date __/__/_____ 0 Non disponible 0 Non Faite

Si disponible,

Résultat ASAT (SGOT)

0 Normal

0 Entre 1 et 3x la normale

0 Plus de 3 x la normale

0 Non disponible

0 Non Faite

Résultat ALAT (SGPT)

0 Normal

0 Entre 1 et 3x la normale

0 Plus de 3 x la normale

0 Non disponible

0 Non Faite

Résultat Bilirubinémie totale

0 Normal

0 Entre 1 et 2x la normale

0 Plus de 2 x la normale

0 Non disponible

0 Non Faite

BORDEREAU 4 :

Evènement

- Un évènement médical indésirable est-il survenu au cours des 3 derniers mois ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Seuls les évènements thromboemboliques, hémorragiques ou interactions médicamenteuses sont à déclarer. L'imputabilité du traitement sera fixée par le comité de validation des EIG.

Mettez de côté et conservez tous les documents permettant de renseigner cet évènement (CR hospitalisation, biologie, imagerie etc.)

Si oui,

- TVP 0 Oui 0 Non

Date de survenue de la TVP __/__/____ 0 Non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

- EP 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'EP __/__/_____ 0 non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

- AVC ischémique 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'AVC __/__/_____ 0 non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

Compte-rendu imagerie disponible : 0 Oui

- AVC hémorragique 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'AVC __/__/_____ 0 Non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

Compte-rendu imagerie disponible : 0 Oui

- AIT 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'AIT __/__/_____ 0 Non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

- IDM 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'IDM __/__/_____ 0 Non disponible

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

- Autre Evènement 0 Oui 0 Non

Date de survenue de l'évènement __/__/____ 0 Non disponible

Nom de l'évènement : _____

Evènement survenu dans un contexte de surdosage/sousdosage ?

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas 0 Non applicable

- Hémorragie 0 Oui 0 Non

Si oui,

Nombre d'évènement(s) hémorragique(s) survenus entre les 2 visites : __

o Date de survenue de l'hémorragie __/__/____ 0 Non disponible

o Type d'hémorragie :

0 Hématome

0 Hémorragie méningée

0 Hémorragie cérébrale,

si coché : Compte-rendu imagerie disponible 0 Oui

0 Hémorragie digestive

0 Epistaxis

0 Saignements hémorroïdaires

0 Méno/Métrorragies

0 Post-chirurgie, précisez : _____

0 Autre, précisez :

0 Non disponible

o Hémoglobininémie de l'épisode hémorragique :

- __ . __ g/dL 0 Non disponible 0 Non Faite
- o Chute de l'hémoglobinémie d'au moins 2g/dL :
0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas
 - o Date de l'hémoglobinémie :
__/__/____ 0 Non disponible 0 Non Faite
 - o Prise en charge de l'épisode hémorragique :
0 Prise en charge médicale à domicile uniquement
0 Hospitalisation
0 Intervention chirurgicale
0 Transfusion d'au moins 2 culots globulaires
0 Autre, précisez :
0 Ne sait pas
 - o Evènement survenu dans un contexte de ?
0 Surdosage 0 Sousdosage 0 Ne sait pas 0 Non applicable
- INR : Date __/__/____ résultat _ . _ _ 0 Non disponible 0 Non Fait
 - Y a-t-il eu introduction récente de nouveau(x) traitement(s) concomitant(s) :
0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas
Si oui,
Combien : _
Lequel : _____ Date : __/__/____ 0 Non disponible
Lequel : _____ Date : __/__/____ 0 Non disponible

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

- Y a-t-il eu une suppression récente de traitement(s) concomitant(s) :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

Combien : _

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

Lequel : _____ Date : __/__/_____ 0 Non disponible

- Grossesse déclarée depuis la dernière visite :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

Date des dernières règles : __/__/_____ 0 Non disponible

- Acte invasif :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

- Date de l'acte invasif __/__/_____ 0 Non disponible

- Type acte invasif :

0 Extraction dentaire

0 Endoscopie

0 Chirurgie programmée

0 Chirurgie en urgence

0 Autre (précisez);

0 Ne sait pas

- Précisez l'acte : _____

• Hospitalisation :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

- Date de début d'hospitalisation: __/__/____ 0 Non disponible

- Nombre de jour d'hospitalisation : __ ou 0 < 1 jour ou 0 Ne sait pas

- Motif 0 Ne sait pas

- Evènement survenu dans un contexte de ?

0 Surdosage 0 Sousdosage 0 Ne sait pas 0 Non applicable

• Décès :

0 Oui 0 Non 0 Ne sait pas

Si oui,

- Date de survenue du décès: __/__/____ 0 Non disponible

- Cause 0 Ne sait pas

- Evènement survenu dans un contexte de ?

0 Surdosage 0 Sousdosage 0 Ne sait pas 0 Non applicable

• Commentaire : 0 Oui 0 Non

Si oui,

Annexe 9 Etude HYDRO-COVID – questionnaire initiale

CRF Hydro Covid INVESTIGATEUR

N° centre : |_|_|_|_| N° Patient : |_|_|_|_| Initiales : |_|_|_|_|

Date de la visite d'inclusion : |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

VERIFICATION MAINTIEN A DOMICILE/COMORBIDITES :

Avez-vous vu votre médecin traitant depuis le diagnostic de la COVID-19 : oui non
Si oui : date de la rencontre / _/_/_/_ / _/_/_/_ / _/_/_/_ /

Possibilité de maintenir la prise en charge à domicile selon votre médecin : oui non
Si non : stop inclusion

Vous avez tout de même la possibilité de maintenir la téléconsultation d'inclusion. Si le patient est éligible, vous devrez entrer en contact avec le médecin traitant du patient pour l'informer de l'inclusion et obtenir sa non opposition.

Si le médecin traitant s'oppose à posteriori au maintien à domicile, ce sera pour nous considéré comme une hospitalisation.

Questions pour maintien à domicile appréciation de l'investigateur :

Environnement Psycho Social favorable au maintien à domicile ... oui non

Si non, précisez :

- Pas de pièce de confinement dédiée et aérée
- Pas d'entourage aidant à proximité
- Non accès aux besoins de base (courses)
- Mesures barrières impossibles à mettre en place au domicile
- Incompréhension des consignes de prise en charge
- Présence de personne(s) fragile(s) dans l'entourage (au sens des comorbidités) indemne de COVID-19, ou non connue, ou de diagnostic > 2 mois et non vaccinée(s)

Présence d'anxiété majeure

Questions sur comorbidités appréciation de l'investigateur :

Absence de comorbidité selon le HCSP (faisant craindre le développement d'une forme sévère de la COVID-19)----- oui non

Si non, cochez la (les) cases justifiant la non inclusion du patient :

Liste des comorbidités :

- Pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser oui non

Si oui, précisez :

- Broncho pneumopathie obstructive,
- Asthme avec prise de CTC inhalée,
- Fibrose pulmonaire,
- Syndrome d'apnées du sommeil,
- Mucoviscidose

- Antécédents cardiovasculaires oui non

Si oui, précisez :

- Hypertension artérielle compliquée (complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales),
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- Antécédent de coronaropathie (stent, AAP)
- Antécédent de chirurgie cardiaque (pontage, valvulaire etc ..)
- Insuffisance cardiaque (tout stade) (rappel : FEVG <60%) (s'aider de l'ordonnance pour la rechercher : association IEC + B- clasique et l'anamnèse du suivi cardio)
- Artériopathie périphérique
- Fibrillation auriculaire

- Antécédent de maladie thrombo-embolique oui non

Si oui, précisez :

- EP
- TVP

- Maladies neurologiques ----- oui non

Si oui, précisez :

- Syndromes démentiels
- Epilepsie
- Maladie du motoneurone (SLA etc),
- Myasthénie grave,
- Sclérose en plaque,
- Maladie de Parkinson,
- Paralysie cérébrale,
- Quadriplégie ou hémiplégie,
- Tumeur maligne cérébrale primitive
- Maladie cérébelleuse progressive
- Autres

- Maladies métaboliques :

Diabète T2 non équilibré (>7,5%) ou avec complications ou Diabète Type 1 oui non

Diabète type 2 équilibré sans complication ----- oui non

Obésité IMC > 30 ----- oui non

- Insuffisance rénale chronique (dialyse, <15, 15-30, 30-60) oui non
- Cirrhose ----- oui non
- Cancer solide (évolutif ou radiothérapie < 6 mois (hors hormonothérapie) / < 5 ans sans traitement ou hormonothérapie) oui - non
- Hémopathies malignes ----- oui non
- Pathologies entraînant une immunodépression (congénitale ou acquise) oui non

Si oui, précisez :

- Médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive (> 20 mg/j ; > 2 semaines) ;
- Infection à VIH non contrôlée ou avec des CDA < 200/mm³ ;
- Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétique ;
- Hémopathie maligne en cours de traitement ;
- Fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus)
- Troubles de l'apprentissage
- Polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis
- Syndrome drépanocytaire
- Un antécédent de splénectomie
- Trisomie 21
- Maladies rares (principe de précaution)

Contact avec le médecin traitant par l'investigateur..... oui non

Si oui, : Date __ / __ / ____

Refus du médecin traitant maintien à domicile

Si coché non, Merci d'encourager votre patient à réaliser une consultation avec son médecin traitant.

Conclusion :

- L'investigateur confirme l'inclusion du patient
- L'investigateur ne confirme pas l'inclusion du patient

Note pour Clininfo :

Si « Possibilité de maintenir la prise en charge à domicile selon votre médecin » = oui ET/OU « Refus du médecin traitant maintien à domicile » = non coché, ET au moins une comorbidité est cochée => poursuivre et proposer le bordereau critères d'inclusion/non inclusion (responsabilité investigateur si inclusion ou non dans l'étude)

Si « Possibilité de maintenir la prise en charge à domicile selon votre médecin » = non ET/OU « Refus du médecin traitant maintien à domicile » = coché => ne pas poursuivre l'inclusion.

Si « Possibilité de maintenir la prise en charge à domicile selon votre médecin » = non ET/OU « Contact avec le médecin traitant par l'investigateur » = non ET « L'investigateur confirme l'inclusion du patient » coché, poursuivre l'inclusion.

TELECONSULTATION J0 : CRITERES

INCLUSION / NON INCLUSION

Date de la téléconsultation à J0 : __ / __ / ____

Date de la consultation avec le médecin traitant : __ / __ / ____ ND

Critères d'inclusion

- Age du patient : 18 à 59 ans > 60 ans

Si « 18 à 59 ans » coché :

Présence d'au moins un facteur de risque :

- HTA sous traitement (tous stades)
- Obésité (IMC ≥ 30 kg/m²)
- Diabète sous traitement (tous types)
- Cardiopathie ischémique stable (tous stades)
- Fibrillation auriculaire
- Insuffisance cardiaque stable (tous stades)
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- Insuffisance rénale chronique de stade 3 ($30 \leq$ DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m²)
- BPCO (tous stades, dont insuffisant respiratoire chronique sous oxygénothérapie à long terme)
- Tumeurs solides ou hémopathies malignes évolutives ou dont le diagnostic remonte à moins de 5 ans
- Immunodéficience :
 - d'origine thérapeutique (transplantation d'organe solide ou greffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, corticothérapie > 15 mg/j équivalent prednisone prise depuis au moins 2 mois);
 - ou infection par le VIH et dernier chiffre de CD4 connu < 200 /mm³
- Antécédent d'embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profond proximale
- Asthme sous corticothérapie inhalé
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé
- Artériopathie périphérique des membres inférieurs stade II et plus
- Autre facteur de risque présenté selon la liste définie par le Haut Conseil de Santé Publique

OU Présence d'au moins 3 comorbidités selon les Réponses Rapides face à la COVID-19 de l'HAS.

Patient ayant fait un prélèvement naso-pharyngé (test antigénique, RT-PCR,-ou autres prélèvements validés par l'HAS à venir)- oui----- non

Si oui, date : __/__/____

Type :

- Test antigénique
- RT – PCR
- Autre

Si oui, type de variant :

- Anglais
- Californien
- Sud-Africain
- Autre : _____ (texte libre)
- Ne sait pas

Si Test coché :

- Localisation : nez gorge

- Résultat :

positif négatif en cours ininterprétable

○ *En cas de test positif (test antigénique, RT-PCR ou autre) patient présentant au moins 1 symptôme au moment du test :*

- Fièvre > 37,5°C depuis au moins 3 jours
- Toux
- Maux de gorge/rhume
- Céphalée
- Anosmie, dysgueusie
- Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses
- Difficultés respiratoires (sensation de dyspnée au repos)
- Douleur thoracique (sternale)
- Plaintes digestives (diarrhée, nausée, vomissement)
- Tachycardie (palpitation)
- Conjonctivite (yeux rouges)

○ *En cas de test antigénique ou Autres négatif ou test RT-PCR en cours ou ininterprétable, le patient devra présenter au minimum 3 des 11 symptômes de COVID-19 datant de 4 jours maximum définis ci-dessous et notion de*

contage (avec un patient COVID+ certain ou probable) datant de moins de 10 jours :

- Fièvre > 37,5°C depuis au moins 3 jours
- Toux
- Maux de gorge/rhume
- Céphalée
- Anosmie, dysgueusie
- Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses
- Difficultés respiratoires (sensation de dyspnée au repos)
- Douleur thoracique (sternale)
- Plaintes digestives (diarrhée, nausée, vomissement)
- Tachycardie (palpitation)
- Conjonctivite (yeux rouges)

Attention : si test RT-PCR négatif : randomisation impossible

En cas de test antigénique ou Autres négatif ou test RT-PCR en cours ou ininterprétable, RT-PCR prévue : oui non

Si RT-PCR prévue : date de la RT-PCR : __ / __ / ____

Si RT-PCR non prévue :

Merci de proposer une ordonnance de RT-PCR en urgence :

Ordonnance transmise oui non

- Absence de signe de gravité durant la téléconsultation et depuis au moins 72 h ----- oui non

Si non, précisez :

- Fréquence respiratoire > 25/mn
- Pouls > 100/mn
- Présence de marbrures
- État de conscience anormal
- État général altéré

Saturation < 95% mesurée (en l'absence de pathologie respiratoire sous-jacente)

Cyanose des lèvres ou extrémités

Signes de lutte respiratoires

- Patient en mesure de comprendre la procédure et de la suivre pendant un an et disposant d'outils pour une télé consultation oui non
 - Patient affilié à la sécurité sociale oui non
- Patient ayant donné son consentement éclairé avant le début de la procédure oui non

Critères de non inclusion

| | |
|---|---|
| Absence de médecin traitant ou référent | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Tout signe de gravité incompatible avec le maintien à domicile | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Insuffisance rénale chronique sévère ou nécessitant une dialyse (soit DFGe <30) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Contre-indication cure de boisson (500 ml/j pdt 21 jours) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Contre-indication à tout médicament de l'étude, y compris une allergie connue, en particulier au magnésium ou aux excipients (acide tartrique, malique, dextrose) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Maladie cardiaque non contrôlée et cliniquement significative, qu'elle qu'en soit l'origine (arythmie, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive non compensée) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Patient déjà impliqué dans une autre RIPH | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Patient sous tutelle ou curatelle | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Personne dans le même foyer ayant participé à cette étude | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Patient refusant l'hospitalisation | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| Personnes visées aux articles L1121-7 et L1121-8 du CSP (mineur, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale) ou n'étant pas en capacité de communiquer son accord verbalement | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

- Remise de la fiche d'information au patient..... oui non
- Signature de la feuille de consentement du médecin oui non
- Signature de la feuille de consentement du patient..... oui non

Pour la randomisation :

Date de naissance (mois/année) : __ / ____

Stratification Age > ou = à 70 ans : oui non

DONNEES DE BASE J0

Données médicales/cliniques :

Sexe : M F

Poids : _____ kg

Taille : _____ cm

Fréquence respiratoire : _____ nbr/min

Fréquence cardiaque : _____ bpm

Patient vacciné contre la COVID-19? OUI NON. Si oui, date : __/__/__

Comorbidités hors HCSP

Tabagisme :

Non jamais

Ex-fumeur

Oui

Si oui, précisez :

moins de 10 cigarettes par jour (ou équivalent)

entre 10 et 20 cigarettes par jour (ou équivalent)

plus de 20 cigarettes par jour (ou équivalent)

Occasionnel

Traitements

Prise de traitement actuellement..... oui non

si oui,

• Corticothérapie..... oui non

Hydrocortisone –

Prednisone –

Prednisolone –

Methylprednisolone –

Dexaméthasone –

Betaméthasone

Si oui motif : _____

Posologie : _____ (mg)

Durée prévue : mois / __/__/ et année / __/__/

durée indéfinie pathologie chronique

• Anticoagulant..... oui non

Si oui, Type anticoagulant :

- Par AVK
- Par AOD
- Par HBPM injectable
- Par Anti-Xa injectable
- Par Heparine non fractionnée

- Anti cholestérol oui non

Si oui, Statine
 Ezetimibe
 Autre : _____ (texte libre)
Dose : _____ (texte libre)
Moins de 1 oubli/semaine : oui non

- Anti hypertenseur oui non

Si oui, ARA 2
 Telmisartan
 IEC
 Autre : _____ (texte libre)

- Anti asthmatique oui non

- Anti diabète oui non

Si oui, Metformine
 Autre : _____ (texte libre)

- Traitement antibiotique : oui non

Si oui,
 Amoxicilline
 Amoxicilline + Ac clavulanique
 Ceftriaxone
 Azithromycine
 Autre : _____ (texte libre)

- Traitement anti douleur de fond..... oui non

Si oui : Pallier 1
 Pallier 2

Pallier 3

- Traitement anti inflammatoire : oui non

Si oui,

- Aspirine
- Colchicine
- Autre : _____ (texte libre)

- Traitement anti-HTA : oui non

Si oui,

- Telmisartan (Micardis)
- Autre : _____ (texte libre)

- Corticoïde inhalée voie nasal : oui non

Si oui,

- Ciclesonide (Alvesco)
- Autre : _____ (texte libre)

- Interferon β -1b (nebulisé par machine pneumatique) : oui non

- Ivermectine : oui non

- Traitement Camostat : oui non

- Traitement metformine : oui non

- Traitement lopinavir/ritonavir : oui non

- Traitement Fluvoxamine : oui non

- Traitement colchicine : oui non

- Traitement vitamine D : oui non

Si oui, Ampoule Goutte

Dose : _____ (texte libre)

Fréquence : _____ (texte libre)

- Traitement zinc : oui non

- Autre complément alimentaire (vitamines – minéraux) : oui non

Si oui : _____ (texte libre)

- Autres traitements : oui non

Si oui : _____ (texte libre)

- Mesure de l'EVA douleur du patient :

Pour mesurer le niveau de douleur :

« Quelle note donneriez-vous à votre douleur ressentie sur une échelle entre 0 et 10 ? »

0 : « vous n'avez strictement aucune douleur ressentie »

et 10 : « la douleur la pire que vous pourriez imaginer »

EVA DOULEUR (0 À 10) / __ / __ /

Si douleur EVA ≥ 1 ,

Echelle DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

| | OUI | NON |
|----------------------------------|-----|-----|
| 1. Brûlure | | |
| 2. Sensation de froid douloureux | | |
| 3. Décharges électriques | | |

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs symptômes suivants ?

| | OUI | NON |
|--------------------|-----|-----|
| 4. Fourmillements | | |
| 5. Picotements | | |
| 6. Engourdissement | | |
| 7. Démangeaisons | | |

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence ?

| | OUI | NON |
|-----------------------------|-----|-----|
| 8. Hypoesthésie au tact | | |
| 9. Hypoesthésie à la piqûre | | |

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

| | OUI | NON |
|-------------------|-----|-----|
| 10. Le frottement | | |

Score du Patient **/10**

ECHELLE CHALDER

| | Moins que d'habitude | Pas plus que d'habitude | Plus que d'habitude | Bien plus que d'habitude |
|---|-------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| SYMPTOMES PHYSIQUES | | | | |
| 1. Vous sentez-vous fatigué ? | | | | |
| 2. Avez-vous besoin de vous reposer plus souvent ? | | | | |
| 3. Vous sentez-vous somnolent, endormi ? | | | | |
| 4. Avez-vous des difficultés pour commencer des activités ? | | | | |
| 5. Manquez-vous d'énergie ? | | | | |
| 6. Avez-vous moins de force dans vos muscles ? | | | | |
| 7. Vous sentez-vous faible ? | | | | |
| SYMPTOMES MENTAUX | | | | |
| 8. Avez-vous des difficultés de concentration ? | | | | |
| 9. Avez-vous des problèmes pour réfléchir clairement ? | | | | |
| 10. Faites-vous des lapsus lorsque vous parlez ? | | | | |
| 11. Avez-vous des difficultés de mémoire ? | | | | |

ECHELLE MMRC

/ ___ / **Stade 0**

Dyspnée pour les efforts soutenus

"Je ne suis essoufflé que pour un effort important"

/ ___ / **Stade 1**

Dyspnée lors de la marche rapide ou en montant une pente légère

"Je suis essoufflé lorsque je me presse en terrain plat ou lorsque je monte une petite cote"

/ ___ / **Stade 2**

Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge, ou obligation de s'arrêter pour reprendre son souffle en marchant sur terrain plat à son propre rythme

"Je marche plus lentement que les personnes de mon âge, en terrain plat, à cause de mon essoufflement" ou "je dois m'arrêter pour respirer lorsque je marche à mon propre pas en terrain plat"

/ ___ / **Stade 3**

Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes sur terrain plat

"Je m'arrête pour respirer après avoir marché environ 100m ou après quelques minutes en terrain plat"

/ ___ / **Stade 4**

Dyspnée au moindre effort de la vie courante

"Je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi" ou "je suis essoufflé quand je m'habille ou me déshabille"

Note à faire apparaître pour l'investigateur

Si présence d'une dyspnée stade 4, stop et orienter sur le médecin traitant ou le centre 15.

Annexe 10 – Etude HYDRO-COVID – questionnaire de suivi trimestriel

ETUDE Hydro Covid

CARNET PATIENT

Inclusion à J30

Evaluation de l'ingestion journalière de 0,5 L d'eau saturée en hydrogène moléculaire pendant 21 jours chez les patients COVID 19 + pris en charge en soins ambulatoires.
Etude comparative, randomisée, multicentrique en double aveugle.

N° Centre: |_|_|
N° Patient: |_|_|_|
Initiales (Nom, Prénom) : |_|-|_|

CENTRE DE COORDINATION
Equipe Themas
Pavillon Taillefer
CHU de Grenoble – BP127
38043 Grenoble Cedex 9
Tel: 04.76.76.50.40
Themas-HYDROCOVID@univ-grenoble-alpes.fr

Ce carnet vous a été remis par la personne qui vous a livré le traitement dans le cadre de l'étude HYDRO COVID et à laquelle vous avez accepté de participer.

Il est très important de le compléter au mieux, afin de pouvoir évaluer l'efficacité du produit à l'étude.

Vous trouverez sur cette page les objectifs de ce carnet et les instructions pour le remplir.

Objectifs

Ce carnet permet, jour par jour, de :

- Évaluer la tolérance au produit, c'est à dire relever les divers effets indésirables éventuellement survenus et vos symptômes,
- Évaluer l'observance au produit, c'est à dire estimer le volume d'eau ingéré contenant le produit à l'étude
- relever votre fatigue, votre essoufflement, votre douleur, votre activité physique
- noter votre consommation de soins (consultations, hospitalisations, absentéisme,...)

Instructions

Ce carnet est à compléter :

- Dès le début une fois à J0
- Une fois par jour jusqu'au 14^{ème} jour (date de votre prochain RDV avec le médecin)
- Une fois à 21 jours (à la fin de votre traitement)
- Enfin à 30 jours

Ce carnet est à remettre à la personne qui viendra chez vous à 30 jours pour récupérer votre saturomètre.

Pour toute question concernant l'étude hydro Covid ou le remplissage de ce carnet, n'hésitez pas à contacter le Centre de Coordination de l'étude :

lundi au vendredi de 9h à 17h

04.76.76.50.40

Themas-HYDROCOVID@univ-grenoble-alpes.fr

J0

ETUDE HYDRO COVID

Date à laquelle vous commencez à remplir ce carnet (J0) :

/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

Mesures du saturomètre à la livraison du traitement :

SpO2 : /_/_/_/_/_ %

FC ou PR : /_/_/_/_/_ bpm

ACTIVITE PHYSIQUE
QUESTIONNAIRE DE MARSHALL
À REMPLIR À JO

Consignes : Remplissez le questionnaire. Pour chaque question, vous choisissez une seule réponse. Vous répondez à toutes les questions.

***A- Combien de fois par semaine faites-vous 20 minutes d'activité physique intense au point de transpirer ou de haleter ?
Par exemple : jogging, port de charge lourde, aérobic ou cyclisme à allure rapide***

- plus de 3 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- jamais

***B- Combien de fois par semaine faites-vous 30 minutes d'activité physique modérée, ou de la marche, qui augmente votre fréquence cardiaque ou qui vous font respirer plus fort que normalement ?
Par exemple : tondre la pelouse, porter des charges légères, faire du vélo à allure modérée ou jouer du tennis en double***

- plus de 5 fois par semaine
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- jamais

À REMPLIR À J0

Questionnaire EQ5D5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (*p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

 La partie de l'image sans PID de relation de? n'a pas été trouvée dans le fichier

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

Vous devez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

La meilleure santé que vous puissiez imaginer

100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0

La pire santé que vous puissiez imaginer

À REMPLIR À JO
Questionnaire PSQI

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
(PSQI)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

- Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

- Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

- Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit :

À REMPLIR À J0

Questionnaire PSQI

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn | | | | |
| b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin | | | | |
| c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes | | | | |
| d) vous n'avez pas pu respirer correctement | | | | |
| e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment | | | | |
| f) vous avez eu trop froid | | | | |
| g) vous avez eu trop chaud | | | | |
| h) vous avez eu de mauvais rêves | | | | |
| i) vous avez eu des douleurs | | | | |
| j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description : | | | | |
| | | | | |
| Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne
 Assez bonne
 Assez mauvaise
 Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois
 Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine
 Trois ou quatre fois par semaine

A REMPLIR À JO

Questionnaire PSQI

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème
 Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) un ronflement fort | | | | |
| b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil | | | | |
| c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez | | | | |
| d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil | | | | |
| e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil | | | | |

J0 à J14

ETUDE HYDRO COVID
à remplir tous les jours

À REMPLIR À JO

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

Vous sentez-vous **douloureux(se)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Aucune douleur / extrêmement douloureux(se)

À REMPLIR À J1

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J2

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

À REMPLIR À J3

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J4

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

À REMPLIR À J5

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J6

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J7

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J8

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

À REMPLIR À J9

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J10

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0  10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J11

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J12

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

À REMPLIR À J13

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

À REMPLIR À J14

Exemple : vous êtes assez fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout fatigué(e) / extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 / 10
Pas du tout essoufflé(e) (même à l'effort) / extrêmement essoufflé(e) (même au repos)

J0 à J21

ETUDE HYDRO COVID PRISE DU PRODUIT

Rappel prise du produit

- ***Vous devrez prendre 2 comprimés par 24h pendant 21 jours :***
 - ***prendre deux fois par jour un comprimé à jeun. Par exemple au réveil ou au moins deux heures après le petit-déjeuner et le deuxième au moins 2 heures après le déjeuner avant le goûter.***
 - ***versez 250 mL d'eau dans le verre doseur qui vous a été remis (jusqu'au trait 250 ml).***
 - ***Prenez de l'eau du robinet ou de l'eau à température ambiante (ne pas mettre de glaçons ou eau très froide sortant du frigo).***
 - ***verser 1 comprimé dans le verre et le laisser remonter à la surface.***
 - ***boire la totalité des 250 mL (ou autant que possible) dès que le comprimé remonte à la surface (dans les 30 secondes idéalement), l'ingestion de l'eau doit rester confortable.***
 - ***s'il reste du liquide dans la tasse, essayer de boire le reste dans les 3 minutes***

Observance / Tolérance au traitement J0 à 10

Indiquez ici la date à laquelle vous avez commencé votre traitement : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

| JOURS | Indiquez la quantité que vous avez bu chaque jour | Amélioration de vos symptômes en fin de journée | Indiquez les chiffres donnés par le Saturomètre SPO2 % et FC (ou PR) bpm |
|-----------|--|---|--|
| 0 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 1 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 2 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 3 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 4 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 5 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 6 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 7 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 8 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 9 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 10 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |

Exemples : 100mL restant non bu : « vous avez bu 80% ».
 250mL restant non bu : « vous avez bu 50% »
 375mL restant non bu : « vous avez bu 25% »

En moyenne, combien de temps vous a-t-il fallu pour absorber la quantité demandée en une journée ?
 Cochez la réponse correspondante.

/_/_/ < 30 secondes /_/_/ 1 minute /_/_/ 2 à 3 minutes /_/_/ > 3 minutes

Observance / Tolérance au traitement J11 à 21

Indiquez ici la date à laquelle vous avez commencé votre traitement : /_/_/ /_/_/ /_/_/

| JOURS | Indiquez la quantité que vous avez bu chaque jour | Amélioration de vos symptômes en fin de journée | Indiquez les chiffres donnés par le Saturomètre SPO2 % et FC (ou PR) bpm |
|-------|--|---|--|
| 11 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 12 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 13 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 14 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 15 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 16 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 17 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 18 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 19 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 20 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |
| 21 | <input type="checkbox"/> 0-24% <input type="checkbox"/> 50-79% <input type="checkbox"/> 25-49% <input type="checkbox"/> 80-100% | /_/_/ Aucune /_/_/ partielle /_/_/ totale | /_/_/_/_/ SpO2% /_/_/_/_/ FC ou PR bpm |

Exemples : 100mL restant non bu : « vous avez bu 80% ».
250mL restant non bu : « vous avez bu 50% »
375mL restant non bu : « vous avez bu 25% »

En moyenne, combien de temps vous a-t-il fallu pour absorber la quantité demandée en une journée ?
Cochez la réponse correspondante.

/_/_/ < 30 secondes /_/_/ 1 minute /_/_/ 2 à 3 minutes /_/_/ > 3 minutes

À REMPLIR À J21

Poids le plus bas durant ces 21 jours de traitement : __ __ __ Kg

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez-vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

Vous sentez-vous **douloureux(se)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Aucune douleur extrêmement douloureux(se)

J30

ETUDE HYDRO COVID

ACTIVITE PHYSIQUE
QUESTIONNAIRE DE MARSHALL
À REMPLIR À J30

Consignes : Remplissez le questionnaire. Pour chaque question, vous choisissez une seule réponse. Vous répondez à toutes les questions.

A- Combien de fois par semaine faites-vous 20 minutes d'activité physique intense au point de transpirer ou de haleter ?
Par exemple : jogging, port de charge lourde, aérobic ou cyclisme à allure rapide

plus de 3 fois par semaine

1 à 2 fois par semaine

jamais

B- Combien de fois par semaine faites-vous 30 minutes d'activité physique modérée, ou de la marche, qui augmente votre fréquence cardiaque ou qui vous font respirer plus fort que normalement ?
Par exemple : tondre la pelouse, porter des charges légères, faire du vélo à allure modérée ou jouer du tennis en double

plus de 5 fois par semaine

3 à 4 fois par semaine

1 à 2 fois par semaine

jamais

À REMPLIR À J30

Questionnaire EQ5D5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (*p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

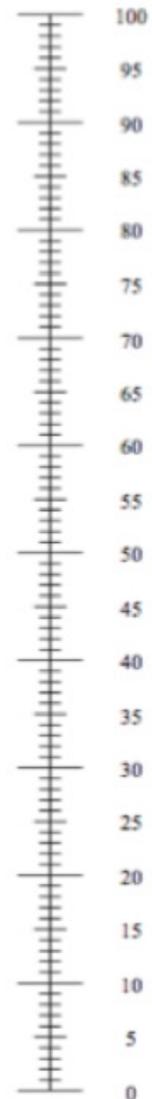
100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

Veillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

La meilleure
santé que vous
puissiez imaginer



La pire santé que
vous puissiez
imaginer

À REMPLIR À J30
Questionnaire PSQI

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
(PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

- Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

- Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

- Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit :

À REMPLIR À J30 Questionnaire PSQI

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn | | | | |
| b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin | | | | |
| c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes | | | | |
| d) vous n'avez pas pu respirer correctement | | | | |
| e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment | | | | |
| f) vous avez eu trop froid | | | | |
| g) vous avez eu trop chaud | | | | |
| h) vous avez eu de mauvais rêves | | | | |
| i) vous avez eu des douleurs | | | | |
| j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description : | | | | |
| | | | | |
| Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne
 Assez bonne
 Assez mauvaise
 Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois
 Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine
 Trois ou quatre fois par semaine

A REMPLIR À J30 Questionnaire PSQI

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème
 Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) un ronflement fort | | | | |
| b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil | | | | |
| c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez | | | | |
| d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil | | | | |
| e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil | | | | |

À REMPLIR À J30

Poids le plus bas durant ces 21 jours de traitement : __ __ __ Kg

Vous sentez-vous **physiquement** fatigué(e) ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez vous **mentalement** fatigué(e) (mémoire, concentration difficile..) (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout fatigué(e) extrêmement fatigué(e)

Vous sentez vous **essoufflé(e)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Pas du tout essoufflé(e) extrêmement essoufflé(e)
(même à l'effort) (même au repos)

Vous sentez-vous **douloureux(se)** ? (tracez un trait sur la ligne ci-dessous)

0 10
Aucune douleur extrêmement douloureux(se)

J0 à J30

ETUDE HYDRO COVID

à compléter à la fin de cette période
(avant de rendre votre carnet au livreur)

ARRET DU TRAITEMENT

Avez-vous arrêté de prendre le produit à l'étude ? Oui non

Si oui,

Temporairement ? Oui non

Si oui

Date arrêt /__/__/__/__/__/__/__/__/__/

Date reprise /__/__/__/__/__/__/__/__/__/

Définitivement ? Oui non

Si oui

Date arrêt /__/__/__/__/__/__/__/__/__/

Motif(s) pour l'arrêt du traitement :

souhait du patient,

décision du médecin investigateur,

décision d'un autre médecin,

réaction de type allergique,

effets secondaires (diarrhée, douleur abdominale...)

impossibilité technique,

incapacité physique,

oubli,

autre précisez _____

EFFETS INDESIRABLES LIES AU TRAITEMENT

Avez-vous ressenti un effet indésirable pendant votre prise de traitement ? Oui non

Si oui,

allergie date(s)

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

diarrhée date(s)

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

douleur abdominale date(s)

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

Vomissement(s) date(s)

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

autre effet indésirable (précisez) _____

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

CONSULTATIONS, SOINS

*Veillez inscrire dans le tableau ci-dessous les **consultations médicales, paramédicales, ou approches complémentaires dont vous avez bénéficié au cours du mois écoulé.**
Merci d'inscrire la **date et le type d'événement** (consultation médicale, hospitalisation ...).*

| Type d'événement | Date | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|
| <input type="checkbox"/> Consultation médecin généraliste | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Consultation paramédicale (kiné, infirmière...) | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Recours aux médecines complémentaires (ostéopathie, acupuncture...) | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Autre: _____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

HOSPITALISATIONS

Veillez compléter le tableau ci-dessous si vous avez été hospitalisé(e) (quelque soit le motif) durant le mois écoulé.

| Dates | Hôpital, Service | Motif |
|--|------------------|-------|
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |

AUTRES ÉVÈNEMENTS

Veillez compléter le tableau ci-dessous pour tout évènement concernant votre santé survenu durant le mois écoulé non lié au traitement (grippe, chute, brûlure,...).

| Date de début | Description | Médicament(s) Autre(s) soin(s) | Date de fin |
|---------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |

Commentaires

Si vous avez besoin d'ajouter des éléments supplémentaires concernant les consultations, soins, hospitalisations ou évènements indésirables :

COMMENTAIRES

Vous pouvez utiliser cet espace pour inscrire tout évènement que vous souhaitez porter à notre connaissance (problème pour dissoudre le produit, ...).

J31 à J90

ETUDE HYDRO COVID

INSTRUCTIONS

Indiquez ici la date à laquelle vous commencez à remplir ce carnet : / / / / / / / / / /

Ce carnet est à renvoyer à J90 à l'aide de l'enveloppe pré timbrée qui vous a été remise à l'adresse ci-dessous :

CHU Grenoble
BP 217 Pavillon Taillefer
Equipe Themas (4^{ème} étage)
38043 GRENOBLE CEDEX 09

CONSULTATIONS, SOINS

*Veillez inscrire dans le tableau ci-dessous les **consultations médicales, paramédicales, ou approches complémentaires dont vous avez bénéficié.***

*Merci d'inscrire la **date et le type d'événement** (consultation médicale, hospitalisation).*

| Type d'événement | Date | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|
| <input type="checkbox"/> Consultation médecin généraliste | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| <input type="checkbox"/> Consultation paramédicale (kiné, infirmière...) | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| <input type="checkbox"/> Recours aux médecines complémentaires (ostéopathie, acupuncture...) | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| <input type="checkbox"/> Autre: _____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

HOSPITALISATIONS

Veillez compléter le tableau ci-dessous si vous avez été hospitalisé(e) (quelque soit le motif).

| Dates | Hôpital, Service | Motif |
|--|------------------|-------|
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |

AUTRES ÉVÈNEMENTS

Veillez compléter le tableau ci-dessous pour tout évènement concernant votre santé survenu non lié au traitement (grippe, chute, brûlure,....).

| Date de début | Description | Médicament(s) Autre(s) soin(s) | Date de fin |
|---------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |

ACTIVITE PHYSIQUE
QUESTIONNAIRE DE MARSHALL
À REMPLIR À J90

Consignes : Remplissez le questionnaire. Pour chaque question, vous choisissez une seule réponse. Vous répondez à toutes les questions.

A- Combien de fois par semaine faites-vous 20 minutes d'activité physique intense au point de transpirer ou de haleter ?
Par exemple : jogging, port de charge lourde, aérobic ou cyclisme à allure rapide

- plus de 3 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- jamais

B- Combien de fois par semaine faites-vous 30 minutes d'activité physique modérée, ou de la marche, qui augmente votre fréquence cardiaque ou qui vous font respirer plus fort que normalement ?
Par exemple : tondre la pelouse, porter des charges légères, faire du vélo à allure modérée ou jouer du tennis en double

- plus de 5 fois par semaine
- 3 à 4 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- jamais

À REMPLIR À J90

Questionnaire EQ5D5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES *(p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

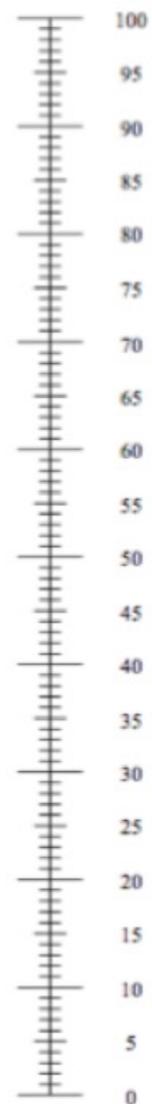
100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

Veillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

La meilleure
santé que vous
puissiez imaginer



La pire santé que
vous puissiez
imaginer

À REMPLIR À J90
Questionnaire PSQI

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
(PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

- Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

- Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

- Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit :

À REMPLIR À J90

Questionnaire PSQI

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn | | | | |
| b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin | | | | |
| c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes | | | | |
| d) vous n'avez pas pu respirer correctement | | | | |
| e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment | | | | |
| f) vous avez eu trop froid | | | | |
| g) vous avez eu trop chaud | | | | |
| h) vous avez eu de mauvais rêves | | | | |
| i) vous avez eu des douleurs | | | | |
| j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description : | | | | |
| | | | | |
| Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne
 Assez bonne
 Assez mauvaise
 Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois
 Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine
 Trois ou quatre fois par semaine

À REMPLIR À J90 Questionnaire PSQI

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème
 Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) un ronflement fort | | | | |
| b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil | | | | |
| c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez | | | | |
| d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil | | | | |
| e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil | | | | |

Commentaires

Si vous avez besoin d'ajouter des éléments supplémentaires concernant les consultations, soins, hospitalisations ou évènements indésirables :

COMMENTAIRES

Vous pouvez utiliser cet espace pour inscrire tout évènement que vous souhaitez porter à notre connaissance.

J91 à J360

ETUDE HYDRO COVID

Indiquez ici la date à laquelle vous commencez à remplir ce carnet : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

Ce carnet est à renvoyer à J360 à l'aide de l'enveloppe pré timbrée qui vous a été remise à l'adresse ci-dessous :

CHU Grenoble
BP 217 Pavillon Taillefer
Equipe Themas (4^{ème} étage)
38043 GRENOBLE CEDEX 09

CONSULTATIONS, SOINS

*Veillez inscrire dans le tableau ci-dessous les **consultations médicales, paramédicales, ou approches complémentaires dont vous avez bénéficié.***

*Merci d'inscrire la **date et le type d'événement** (consultation médicale, hospitalisation ...).*

| Type d'événement | Date | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|
| <input type="checkbox"/> Consultation médecin généraliste | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Consultation paramédicale (kiné, infirmière...) | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Recours aux médecines complémentaires (ostéopathie, acupuncture...) | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| <input type="checkbox"/> Autre: _____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |
| | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ | _/_/____ |

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

HOSPITALISATIONS

Veillez compléter le tableau ci-dessous si vous avez été hospitalisé(e) (quelque soit le motif).

| Dates | Hôpital, Service | Motif |
|--|------------------|-------|
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |
| Date de début: __/__/____ Date de fin: __/__/____ | | |

AUTRES ÉVÈNEMENTS

Veillez compléter le tableau ci-dessous pour tout évènement concernant votre santé survenu non lié au traitement (grippe, chute, brûlure,....).

| Date de début | Description | Médicament(s) Autre(s) soin(s) | Date de fin |
|---------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |
| __/__/____ | | | __/__/____ |

ACTIVITE PHYSIQUE
QUESTIONNAIRE DE MARSHALL
À REMPLIR À J360

Consignes : Remplissez le questionnaire. Pour chaque question, vous choisissez une seule réponse. Vous répondez à toutes les questions.

A- Combien de fois par semaine faites-vous 20 minutes d'activité physique intense au point de transpirer ou de haleter ?
Par exemple : jogging, port de charge lourde, aérobic ou cyclisme à allure rapide

- plus de 3 fois par semaine
- 1 à 2 fois par semaine
- jamais

B- Combien de fois par semaine faites-vous 30 minutes d'activité physique modérée, ou de la marche, qui augmente votre fréquence cardiaque ou qui vous font respirer plus fort que normalement ?
Par exemple : tondre la pelouse, porter des charges légères, faire du vélo à allure modérée ou jouer du tennis en double

- plus de 5 fois par semaine (score : 4)
- 3 à 4 fois par semaine (score : 2)
- 1 à 2 fois par semaine (score : 1)
- jamais (score : 0)

À REMPLIR À J360

Questionnaire EQ5D5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES *(p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

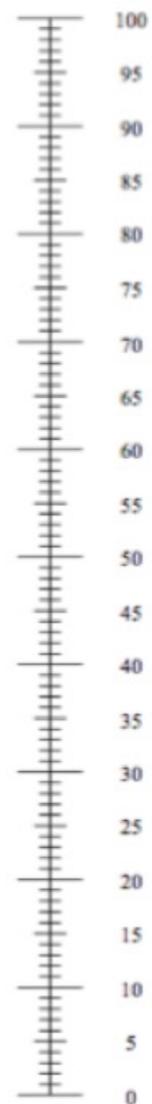
100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

Veillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

La meilleure santé que vous puissiez imaginer



La pire santé que vous puissiez imaginer

À REMPLIR À J360
Questionnaire PSQI

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
(PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

- Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

- Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

- Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit :

À REMPLIR À J360 Questionnaire PSQI

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn | | | | |
| b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin | | | | |
| c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes | | | | |
| d) vous n'avez pas pu respirer correctement | | | | |
| e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment | | | | |
| f) vous avez eu trop froid | | | | |
| g) vous avez eu trop chaud | | | | |
| h) vous avez eu de mauvais rêves | | | | |
| i) vous avez eu des douleurs | | | | |
| j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description : | | | | |
| | | | | |
| Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne
 Assez bonne
 Assez mauvaise
 Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois
 Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine
 Trois ou quatre fois par semaine

À REMPLIR À J360 Questionnaire PSQI

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine
 Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème
 Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) un ronflement fort | | | | |
| b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil | | | | |
| c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez | | | | |
| d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil | | | | |
| e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil | | | | |

Commentaires

Si vous avez besoin d'ajouter des éléments supplémentaires concernant les consultations, soins, hospitalisations ou évènements indésirables :

COMMENTAIRES

Vous pouvez utiliser cet espace pour inscrire tout évènement que vous souhaitez porter à notre connaissance.

Tables

Table des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Mécanismes initiaux de la réaction thrombogénique | 22 |
| Figure 2 : Mécanismes finaux de la réaction thrombogénique | 22 |
| Figure 3 : Mécanismes détaillant l'agrégation plaquettaire | 36 |
| Figure 4 : Synthèse du site d'action des anticoagulants oraux dans la cascade de la coagulation | 38 |
| Figure 5 : Taux d'incidence des AVC ischémiques à 1 an et 5 ans en fonction du sexe et du score CHA ₂ DS ₂ -VASc | 51 |
| Figure 6 : Mécanismes proposés des NETs (Neutrophil extracellular traps) dans la thrombose pulmonaire au cours de la Covid-19 | 139 |
| Figure 7 : Processus de formation d'un thrombus d'origine immunitaire dans la covid-19 sévère associée à une NETose | 139 |
| Figure 8 : Mécanismes proposés d'immunothrombose dans la Covid-19 et interactions des systèmes d'inflammation et de coagulation | 140 |

Index des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Principales étiologies des embolies ischémiques | 24 |
| Tableau 2 : Synthèse des essais princeps comparant les anticoagulants oraux directs à la warfarine | 40 |

Bibliographie

1. WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions & World Health Organization. Classification des lésions d'athérosclérose : rapport d'un groupe d'étude [Internet]. Washington: Organisation mondiale de la Santé; 1958 p. 22. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/37030>
2. VIRCHOW R. Mémoire sur l'embolie. HACHETTE LIVRE - BNF; 2018.
3. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(01):56-61.
4. Czaplicki C, Albadawi H, Partovi S, Gandhi RT, Quencer K, Deipolyi AR, et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? *Cardiovasc Diagn Ther*. déc 2017;7(S3):S186-96.
5. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Time-dependent appearance of intrathrombus neutrophils and macrophages in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Int J Legal Med*. mai 2009;123(3):235-40.
6. Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, Wong SL, Borissoff JI, Piazza G, et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J Thromb Haemost*. juin 2014;12(6):860-70.
7. Fineschi V, Turillazzi E, Neri M, Pomara C, Riezzo I. Histological age determination of venous thrombosis: a neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Int*. 15 avr 2009;186(1-3):22-8.
8. Cazenave JP, Gachet C, Lanza F, Wiesel ML. Plaquettes et thrombose artérielle. *Bull Acad Natle Méd*, 2003, 187, n° 1, 35-46, séance du 14 janvier 2003.
9. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. janv 2009;373(9658):155-66.
10. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2013;61(8):852-60.
11. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Alasady M, Rangnekar G, Dang J, et al. Thrombogenic Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. juin 2015;1(3):210-7.
12. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal*. 2 mai 2013;34(20):1475-80.
13. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 2012;60(22):2263-70.
14. Akar JG, Marieb MA. Atrial Fibrillation and Thrombogenesis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. juin 2015;1(3):218-9.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.

European Heart Journal. 7 oct 2016;37(38):2893-962.

16. Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förschler A, Prothmann S, Kreiser K, Zimmer C, et al. The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clinical Neuroradiology*. juin 2016;26(2):189-97.
17. Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, et al. Histopathologic Composition of Cerebral Thrombi of Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *Baron JC, éditeur. PLoS ONE*. 11 févr 2014;9(2):e88882.
18. Mills JL, Porter JM. Basic Data Related to Clinical Decision-Making in Acute Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. janv 1991;5(1):96-8.
19. Elliott JP, Hageman JH, Szilagyi E, Ramakrishnan V, Bravo JJ, Smith RF. Arterial embolization: problems of source, multiplicity, recurrence, and delayed treatment. *Surgery*. déc 1980;88(6):833-45.
20. Dag O, Kaygın MA, Erkut B. Analysis of Risk Factors for Amputation in 822 Cases with Acute Arterial Emboli. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-5.
21. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *Journal of the Neurological Sciences*. nov 2017;382:49-52.
22. Tomita H, Sasaki S, Hagii J, Metoki N. Covert atrial fibrillation and atrial high-rate episodes as a potential cause of embolic strokes of undetermined source: Their detection and possible management strategy. *Journal of Cardiology*. juill 2018;72(1):1-9.
23. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. juill 2016;47(7):1864-71.
24. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. avr 2017;48(4):867-72.
25. Tedgui Alain, Mallat Ziad. athérosclérose et inflammation. *Med Sci*. 17(2):162-9.
26. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. *Circulation*. 7 oct 2003;108(14):1664-72.
27. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1 juill 2010;30(7):1282-92.
28. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. 1 sept 1995;92(5):1355-74.
29. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *The Lancet*. août 1969;294(7614):230-3.
30. Mansueto G, Costa D, Capasso E, Varavallo F, Brunitto G, Caserta R, et al. The dating of thrombus organization in cases of pulmonary embolism: an autopsy study. *BMC Cardiovasc Disord*. 8 nov 2019;19(1):250.
31. Fineschi V, Bafunno V, Bello S, De Stefano F, Margaglione M, Neri M, et al. Fatal pulmonary thromboembolism. A retrospective autopsy study: searching for genetic

- thrombophilias (Factor V Leiden (G1691A) and FII (G20210A) gene variants) and dating the thrombus. *Forensic Sci Int.* 10 janv 2012;214(1-3):152-8.
32. Maffei V, Nicolè L, Rago C, Fassina A. Histological criteria for age determination of fatal venous thromboembolism. *Int J Legal Med.* mai 2018;132(3):775-80.
33. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
34. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* févr 2021;16(2):217-21.
35. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* sept 2013;34(35):2746-51.
36. Gabet A, Chatignoux E, Grave C, Béjot Y, Olié V. Épidémiologie de la fibrillation atriale en France. Incidence des patients nouvellement traités par un anticoagulant oral, évolutions temporelles et disparités territoriales. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;5:72-81.
37. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 6 sept 2016;354:i4482.
38. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 21 mai 2016;37(20):1591-602.
39. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 30 mars 2004;109(12):1509-13.
40. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol.* févr 2011;86(2):217-20.
41. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis Research.* sept 2016;145:27-33.
42. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* oct 2007;98(4):756-64.
43. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *Bull Epidémiol Hebd.* 2013;(33-34):417-24.
44. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 août

2013;369(9):799-808.

45. Riva N, Bellesini M, Minno MNDD, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism: A multicentre retrospective cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(09):511-21.
46. Søggaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-Year Mortality After Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2 sept 2014;130(10):829-36.
47. Flinterman LE, Van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-Term Survival in a Large Cohort of Patients with Venous Thrombosis: Incidence and Predictors. Singer M, éditeur. *PLoS Med*. 10 janv 2012;9(1):e1001155.
48. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *The Lancet*. déc 1997;350(9094):1795-8.
49. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. janv 2016;41(1):3-14.
50. Wells P, Anderson D, Rodger M, Ginsberg J, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.
51. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 27 oct 2008;168(19):2131-6.
52. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. janv 1994;89(1):432-49.
53. Maffrand JP. The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? *Comptes Rendus Chimie*. août 2012;15(8):737-43.
54. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. juin 2008;133(6):381S-453S.
55. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
56. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. Argumentaire. Paris; 2012 p. 120.
57. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 juin 2007;146(12):857-67.
58. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sanchez P, Derumeaux G, Lecompte T, et al. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané; FFAACS). *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):245-52.
59. HAS. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments

anticoagulants oraux [Internet]. Paris: HAS; 2018 p. 128. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf

60. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet*. 6 déc 1986;2(8519):1293-6.
61. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 3 mai 1990;322(18):1260-4.
62. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 18 oct 1979;301(16):855-8.
63. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 7 sept 1985;2(8454):515-8.
64. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. août 1994;72(2):191-7.
65. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 19 nov 1992;327(21):1485-9.
66. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. janv 1999;81(1):26-31.
67. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost*. oct 2000;84(4):559-64.
68. Pérez-de-Llano LA, Leiro-Fernández V, Golpe R, Núñez-Delgado JM, Palacios-Bartolomé A, Méndez-Marote L, et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. déc 2010;21(8):744-9.
69. Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Carrasco-Querol N, Hernández Rojas Z, Forcadell Drago E, Rodríguez Cumplido D, et al. Anticoagulation Control with Acenocoumarol or Warfarin in Non-Valvular Atrial Fibrillation in Primary Care (Fantas-TIC Study). *Int J Environ Res Public Health*. 26 mai 2021;18(11):5700.
70. Giner-Soriano M, Cortes J, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdú O, Quijada-Manuitt MA, Morros R. The use and adherence of oral anticoagulants in Primary Health Care in

- Catalunya, Spain: A real-world data cohort study. *Aten Primaria*. oct 2020;52(8):529-38.
71. Rodríguez-Bernal CL, Santa-Ana-Téllez Y, García-Sempere A, Hurtado I, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Clinical outcomes of nonvitamin K oral anticoagulants and acenocoumarol for stroke prevention in contemporary practice: A population-based propensity-weighted cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2021;87(2):632-43.
 72. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
 73. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
 74. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
 75. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
 76. Horii M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S ichi, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circ J*. 2012;76(9):2104-11.
 77. Mao L, Li C, Li T, Yuan K. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. *Vascular*. août 2014;22(4):252-8.
 78. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and Safety of Standard-Dose Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin Among Patients With Atrial Fibrillation With a Single Stroke Risk Factor: A Nationwide Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 1 août 2017;2(8):872-81.
 79. Halvorsen S, Johnsen SP, Madsen M, Linder M, Sulo G, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation: a Scandinavian population-based cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 17 août 2022;8(5):577-87.
 80. Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. *CMAJ Open*. 2020;8(4):E877-86.
 81. Haute Autorité de Santé. Avis Pradaxa de la commission de la Transparence du 22 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17022_PRADAXA_PIC_REEV_AvisDef_CT17022.pdf
 82. Haute Autorité de Santé. Avis Xarelto de la commission de la Transparence du 8 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17626_XARELTO_PIC_RI_AvisDef_CT17626.pdf
 83. Haute Autorité de Santé. Avis Eliquis de la commission de la Transparence du 8 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->

18245_ELIQUIS_PIS_EPI_AvisDef_CT18245.pdf

84. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K [Internet]. Paris; 2014 juin p. 50. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/NACORA_CNAMTSjuillet2014.pdf
85. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaim N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* mars 2020;18(2):131-8.
86. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 déc 2010;363(26):2499-510.
87. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 5 avr 2012;366(14):1287-97.
88. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1406-15.
89. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 déc 2009;361(24):2342-52.
90. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 févr 2013;368(8):709-18.
91. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 18 févr 2014;129(7):764-72.
92. Wu O, Morris S, Larsen TB, Skjøth F, Evans A, Bowrin K, et al. Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Oral Anticoagulants Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Real-World Studies. Xu B, éditeur. *Cardiovascular Therapeutics.* 9 juin 2022;2022:1-11.
93. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* avr 2005;3(4):692-4.
94. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of

anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* nov 2015;13(11):2119-26.

95. 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. HAS; 2008 avr.

96. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 14 juin 2011;123(23):2736-47.

97. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Lettre aux professionnels de santé. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/traitement-par-antivitamines-k-avk-nouvelles-informations>

98. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093-100.

99. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. *Journal of the American College of Cardiology.* juill 2011;58(4):395-401.

100. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdés M, Marín F, et al. Long-term bleeding risk prediction in « real world » patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 05 2017;117(10):1848-58.

101. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive Value of the HAS-BLED and ATRIA Bleeding Scores for the Risk of Serious Bleeding in a “Real-World” Population With Atrial Fibrillation Receiving Anticoagulant Therapy. *Chest.* janv 2013;143(1):179-84.

102. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 29 sept 2015;ehv476.

103. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry: *Fatal bleeding during anticoagulant therapy.* *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* juin 2010;8(6):1216-22.

104. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias del Sol A, Planken EV, Lip GYH, van der Meer FJM, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. Garcia de Frutos P, éditeur. *PLOS ONE.* 23 avr 2015;10(4):e0122520.

105. Zenati N, Gaboreau Y, Provencher CB, Albaladejo P, Bosson JL, Pernod G. Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: Results of the SCORE prospective cohort. *Thrombosis Research.* mars 2017;151:83-8.

106. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score

for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 02 2017;117(6):1164-70.

107. Trullas-Vila JC, Bisbe-Company J, Freitas-Ramírez A, Soler-Simon S, Bisbe-Company V, Roncero-Vidal JM, et al. Ten-year experience with acenocoumarol treatment in an ambulatory cohort of Spanish patients. *J Thromb Thrombolysis.* nov 2009;28(4):436-43.

108. Ramagopalan SV, Sicras-Mainar A, Polanco-Sanchez C, Carroll R, de Bobadilla JF. Patient characteristics and stroke and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban and vitamin K antagonists: a Spanish real-world study. *J Comp Eff Res.* oct 2019;8(14):1201-12.

109. Kourlaba G, Stefanou G, Tsalamandris S, Oikonomou E, Papageorgiou G, Nikas N, et al. Incidence and cost of bleeding events requiring hospitalization in patients with atrial fibrillation treated with acenocoumarol in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(3):234-40.

110. Amin A, Keshishian A, Hines DM, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding, and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban compared with warfarin in the United States medicare population: updated analysis. *Curr Med Res Opin.* déc 2022;38(12):2131-40.

111. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* déc 2018;49(12):2933-44.

112. Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* févr 2019;34(2):173-90.

113. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* avr 2015;2(4):e150-159.

114. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.

115. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.

116. Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, et al. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic

review and network meta-analysis. *Future Cardiol.* mai 2022;18(5):393-405.

117. Liu X, Thompson J, Phatak H, Mardekian J, Porcari A, Johnson M, et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial. *Thromb Haemost.* janv 2016;115(1):161-8.

118. Haute Autorité de Santé. Avis Lixiana de la commission de la Transparence du 6 juillet 2016 [Internet]. Paris; 2016 p. 32. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15406_LIXIANA_MTEV_PIC_INS_Avis2_CT15406.pdf

119. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Bru Sonnet R. Les événements indésirables liés aux soins extra- hospitaliers: fréquence et analyse approfondie des causes (étude EVISA). Bordeaux, 2008 [Internet]. Bordeaux; 2008 p. 81. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_EVISAFinal_17aout09.pdf

120. Michel P, Quenon JL. Enquêtes nationales sur les événements indésirables graves associés aux soins : comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009 : rapport final. SERIE ETUDES - DOCUMENT DE TRAVAIL - DREES. sept 2011;(109):125p.

121. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ.* 15 avr 2000;320(7241):1036.

122. Coordination CRPV de Bordeaux. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. 2007.

123. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* sept 1993;95(3):315-28.

124. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* août 1989;87(2):144-52.

125. Landefeld CS, McGuire E, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med.* nov 1990;89(5):569-78.

126. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet.* août 1996;348(9025):423-8.

127. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation.* avr 2003;107(12):1692-711.

128. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. *Chest.* juin 2008;133(6):257S-298S.

129. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American Journal of Medicine.* août 1998;105(2):91-9.

130. Thurot C, Reymond JL, Bourrain JL, Pinel N, Beani JC. [Fluindione-induced acute exanthematous pustulosis with renal involvement]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2003;130(12 Pt 1):1146-9.

131. Belmouaz S, Desport E, Abou Ayache R, Thierry A, Mignot A, Bauwens M, et al. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. *Clin Nephrol.* déc 2006;66(6):455-8.
132. Reynaud F, Giraud P, Cisterne JM, Verdier D, Kouchakipour Z, Hermelin A, et al. [Acute immuno-allergic interstitial nephritis after treatment with fluindione. Seven cases]. *Nephrol Ther.* juill 2009;5(4):292-8.
133. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. [Internet]. ANSM; 2014 [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-vitamine-k-avk>
134. Druilhe L, Humbert X. [INR and vitamin K antagonists management by the primary care physicians in Normandy]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 avr 2020;78(2):157-73.
135. 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.* 13 juin 2001;285(22):2864-70.
136. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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.* févr 2010;137(2):263-72.
137. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA₂DS₂-VA Score rather than CHA₂DS₂-VASc? *Circulation.* 20 févr 2018;137(8):832-40.
138. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 21 mai 2016;37(20):1582-90.
139. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Long-Term Stroke Risk Prediction in Patients With Atrial Fibrillation: Comparison of the ABC-Stroke and CHA₂DS₂-VASc Scores. *JAHA.* juill 2017;6(7):e006490.
140. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 1 févr 2021;42(5):373-498.
141. Gaboreau Y, Zenatti N, Vermorel C, Imbert P, Bosson JL, Pernod G. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: comment. *J Thromb Thrombolysis.* juill 2018;46(1):84-7.
142. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* juill 2020;134(4):1275-84.
143. Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-

- 19 Autopsies. *Acta Haematol.* 2021;144(5):476-83.
144. Martín-Martín J, Martín-Cazorla F, Suárez J, Rubio L, Martín-de-Las-Heras S. Comorbidities and autopsy findings of COVID-19 deaths and their association with time to death: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* mai 2022;38(5):785-92.
145. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thrombosis Research.* avr 2021;200:1-8.
146. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, De Almeida Monteiro RA, Da Silva LFF, De Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* juin 2020;18(6):1517-9.
147. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 3 sept 2020;136(10):1169-79.
148. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation.* 22 sept 2020;142(12):1176-89.
149. Colicchia M, Perrella G, Gant P, Rayes J. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection: spotlight on neutrophil extracellular trap-mediated platelet activation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* févr 2023;7(2):100116.
150. Li S, Wang H, Shao Q. The central role of neutrophil extracellular traps (NETs) and by-products in COVID-19 related pulmonary thrombosis. *Immun Inflamm Dis.* août 2023;11(8):e949.
151. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 7 sept 2010;107(36):15880-5.
152. Elaskalani O, Abdol Razak NB, Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones. *Cell Commun Signal.* déc 2018;16(1):24.
153. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 1 avr 2021;184(7):1671-92.
154. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, De Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *Journal of Experimental Medicine.* 7 déc 2020;217(12):e20201129.
155. Kim CH. SARS-CoV-2 Evolutionary Adaptation toward Host Entry and Recognition of Receptor O-Acetyl Sialylation in Virus-Host Interaction. *IJMS.* 26 juin 2020;21(12):4549.
156. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine.* 5 mai 2020;172(9):629-32.
157. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* nov 2009;15(11):1318-21.
158. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 18 août 2011;118(7):1952-61.

159. Zhang Y, Guan L, Yu J, Zhao Z, Mao L, Li S, et al. Pulmonary endothelial activation caused by extracellular histones contributes to neutrophil activation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* déc 2016;17(1):155.
160. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ.* 26 août 2021;n1931.
161. Fournier M, Faille D, Dossier A, Mageau A, Nicaise Roland P, Ajzenberg N, et al. Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings.* févr 2021;96(2):295-303.
162. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 25 août 2020;324(8):799-801.
163. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1089-98.
164. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care.* déc 2020;24(1):561.
165. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 14 mai 2020;382(20):e60.
166. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* sept 2020;76(10):1168-76.
167. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke [Internet].* sept 2020 [cité 7 déc 2023];51(9). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031208>
168. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology.* sept 2020;19(9):767-83.
169. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* mars 2022;28(3):583-90.
170. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* juill 2020;191:9-14.
171. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al.

Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* août 2020;18(8):1995-2002.

172. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, Vinson DR, Liu VX, Schmittiel JA, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med.* 1 juill 2021;181(7):997-1000.

173. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* mars 2021;159(3):1182-96.

174. Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J.* 31 août 2021;42(33):3127-42.

175. Rauniyar R, Kuikel S, Mishra A, Rauniyar R, Yadav S, Thapaliya S, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation versus therapeutic anticoagulation in hospital-admitted COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* févr 2023;17(2):73-9.

176. Massoud GP, Hazimeh DH, Amin G, Mekary W, Khabsa J, Araji T, et al. Risk of thromboembolic events in non-hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Eur J Pharmacol.* 15 févr 2023;941:175501.

177. Alonso-Beato R, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Gómez-Tórtola A, García-Fernández-Bravo I, Oblitas CM, et al. Risk of thrombosis recurrence among patients with COVID-19 and surgery-associated venous thromboembolism. *Rev Clin Esp (Barc).* mai 2023;223(5):255-61.

178. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* janv 2022;399(10320):143-51.

179. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* nov 2022;146(18):1344-56.

180. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2 févr 2017;376(5):429-39.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| <i>Publications en lien avec ce travail de thèse.....</i> | 7 |
| <i>Publications dans des revues à comité de lecture</i> | 7 |
| <i>Communications orales dans des congrès à comité de lecture.....</i> | 8 |
| <i>Abréviations</i> | 13 |
| <i>Introduction.....</i> | 15 |
| <i>Les maladies thromboemboliques.....</i> | 17 |
| 1.1 Quelques définitions | 17 |
| 1.2 Pathogénie et physiopathologie du thrombus | 19 |
| 1.2.1 Pathogénie du thrombus..... | 19 |
| 1.2.1.1 Initiation du thrombus | 19 |
| 1.2.1.2 Évolution du thrombus..... | 19 |
| 1.2.2 Physiopathologie de la thrombose artérielle..... | 21 |
| 1.2.3 Physiopathologie de l'embolie artérielle..... | 23 |
| 1.2.4 Physiopathologie de l'athérosclérose | 25 |
| 1.2.5 Physiopathologie de la thromboembolie veineuse..... | 26 |
| 1.3 Présentations cliniques de la thromboembolie | 29 |
| 1.3.1 Le patient en situation de trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation – flutter) | 29 |
| 1.3.1.1 Épidémiologie de la fibrillation atriale – flutter | 29 |
| 1.3.1.2 Présentations cliniques et facteurs de risque de la fibrillation atriale | 29 |
| 1.3.2 Le patient atteint d'une maladie thromboembolique veineuse | 31 |
| 1.3.2.1 Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse | 31 |
| 1.3.2.2 Présentations cliniques et facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse | 32 |
| 1.4 Les thérapeutiques médicamenteuses : les anti thrombotiques anticoagulants | 35 |
| 1.4.1 Quelques rappels historiques | 35 |
| 1.4.2 Efficacité clinique des traitements anticoagulants oraux..... | 38 |
| 1.4.2.1 Études d'efficacité des AVK dans la prévention des AVC/ES dans la FANV et la TVP-EP..... | 39 |
| 1.4.2.2 Études d'efficacité des AOD dans la prévention des AVC/ES dans la FANV..... | 39 |
| 1.4.2.3 Études d'efficacité des AOD dans la TVP-EP | 41 |
| 1.4.3 Tolérance des traitements anticoagulants oraux..... | 42 |
| 1.4.3.1 Hémorragies graves sous anticoagulants oraux | 42 |
| 1.4.3.2 AVK et hémorragies majeures | 44 |
| 1.4.3.3 AOD et hémorragies majeures | 45 |
| A. Dans la fibrillation auriculaire non valvulaire..... | 45 |
| B. Dans la thromboembolie veineuse..... | 46 |
| 1.4.4 Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes sous anticoagulants oraux..... | 47 |
| 1.4.5 Conséquences des effets secondaires des anticoagulants oraux sur le système de soins | 48 |
| 1.4.6 Consommation des anticoagulants oraux | 49 |
| 1.4.7 La gestion des anticoagulants par le clinicien..... | 50 |
| 1.4.7.1 Évaluation du risque thrombo-embolique | 50 |

| | |
|---|------------|
| Évaluation du risque hémorragique des patients sous anticoagulants oraux dans les études cliniques | 53 |
| 2. L'étude SCORE..... | 55 |
| 2.1.1 Manuscrit de l'Étude SCORE | 56 |
| 2.1.2 Leçons de l'étude SCORE | 74 |
| 3. L'étude CACAO..... | 75 |
| 3.1.1 Manuscrit évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO | 76 |
| 3.1.2 Leçons de l'article évaluant la qualité prédictive des scores de risques hémorragique dans l'étude CACAO | 100 |
| 3.1.3 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD | 100 |
| 3.1.4 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AOD | 114 |
| 3.1.5 Manuscrit évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK | 115 |
| 3.1.6 Leçons de l'étude évaluant les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sévère chez les patients traités par AVK | 130 |
| 4. Mécanismes physiopathologiques de la Covid-19 aigüe..... | 135 |
| 4.1 Généralités..... | 135 |
| 4.2 Mécanismes physiopathologiques | 137 |
| 4.2.1 Atteinte microvasculaire | 137 |
| 4.2.1.1 Interaction polynucléaires neutrophyles et plaquettes | 137 |
| 4.2.1.2 La NETose | 138 |
| 4.2.1.3 Interaction SARS-CoV2 – plaquettes..... | 140 |
| 4.2.1.4 Apoptose cellulaire dans le cadre du SARS-CoV2 | 140 |
| 4.2.1.5 Rôle des histones dans le processus thrombogénique | 141 |
| 4.2.2 Atteintes macrovasculaires – épidémiologie..... | 141 |
| 5. Étude Hydro-Covid-MTE..... | 145 |
| 5.1 Étude Hydro-Covid | 145 |
| 5.2 Étude Hydro-Covid-MTE : une étude ancillaire de l'étude HydroCovid | 147 |
| 5.2.1 Leçons à tirer de l'étude HydroCovid-MTE..... | 166 |
| Discussion générale..... | 169 |
| Conclusion | 171 |
| Annexes..... | 172 |
| Annexe 1 – Le patient atteint de maladies cardio-vasculaires : insuffisance coronarienne, cardiaque, troubles du rythme, thrombose | 172 |
| Annexe 2 – Etude SCORE – article 1 | 231 |
| Annexe 3 – Etude SCORE – article 2 | 237 |
| Annexe 4 – Etude SCORE – questionnaire à l'inclusion | 242 |
| Annexe 5 – Etude SCORE – questionnaire à 3 mois | 244 |
| Annexe 6 – Etude SCORE – questionnaire à 1 an..... | 246 |
| Annexe 7 – Etude CACAO – questionnaire initial | 248 |

| | |
|---|------------|
| Annexe 8 – Etude CACAO – questionnaire de suivi trimestriel..... | 258 |
| Annexe 9 – Etude HYDRO-COVID – questionnaire initiale..... | 274 |
| Annexe 10 – Etude HYDRO-COVID – questionnaire de suivi trimestriel | 291 |
| <i>Tables</i> | 353 |
| Table des figures..... | 353 |
| Index des tableaux..... | 353 |
| <i>Bibliographie</i> | 354 |
| <i>Table des matières</i> | 368 |

Résumé :

Les travaux de cette thèse ont pour but, à long terme, de mettre à disposition du médecin une stratégie d'estimation du risque hémorragique chez 2 types de population, celle atteinte par une fibrillation atriale et celle porteuse d'une thromboembolie veineuse. Cette stratégie se base sur des modèles d'évaluation statistique à partir d'études de cohorte. La première partie de cette thèse a été consacrée à une revue de littérature concernant les mécanismes physiopathologiques entourant la thrombose, l'embolie, l'athérosclérose. Les modalités d'actions et les preuves d'efficacité clinique des anticoagulants oraux ont été recherchées, analysées et comparées entre eux. Les résultats de l'étude SCORE concluent cette première partie. La seconde partie s'est attachée à valider l'utilisation de scores de risques hémorragiques sur une cohorte de patients en soins primaires puis d'explorer d'autres facteurs de risque non identifiés jusqu'alors (Etude CACAO). La troisième partie visait à déterminer quelle était la place de la Covid-19 dans la survenue des événements thromboemboliques à partir de l'analyse ancillaire d'un essai contrôlé randomisé en soins primaires.

Abstract:

The long-term aim of this thesis is to provide physicians with a strategy for estimating the risk of haemorrhage in 2 types of population: those with atrial fibrillation and those with venous thromboembolism. This strategy is based on statistical evaluation models derived from cohort studies. The first part of this thesis was devoted to a review of the literature on the pathophysiological mechanisms surrounding thrombosis, embolism and atherosclerosis. The modes of action and evidence of clinical efficacy of oral anticoagulants were researched, analysed and compared. The results of the SCORE study conclude this first part. The second part focused on validating the use of haemorrhagic risk scores in a cohort of primary care patients, and then exploring other previously unidentified risk factors (CACAO study). The third part aimed to determine the role of Covid-19 in the occurrence of thromboembolic events, based on an ancillary study of a randomized controlled trial in primary care.