



HAL
open science

Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires chez l'hémodialyse chronique : étude des pratiques, des bénéfices et des risques. Etude T2HD

Alexandre Martin

► To cite this version:

Alexandre Martin. Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires chez l'hémodialyse chronique : étude des pratiques, des bénéfices et des risques. Etude T2HD. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01732116

HAL Id: hal-01732116

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732116>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

ANNE 2014

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de

Médecine Spécialisée

par

Alexandre MARTIN

le 14 octobre 2014

**ANTICOAGULANTS ORAUX ET ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ
L'HEMODIALYSE CHRONIQUE : ETUDE DES PRATIQUES, DES BENEFICES ET DES
RISQUES. ETUDE T2HD**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur FRIMAT Luc	Professeur	Président
Monsieur le Professeur WAHL Denis	Professeur	Juge
Monsieur le Professeur MALIKOV Sergueï	Professeur	Juge
Madame le Docteur THILLY Nathalie	Maître de conférence	Juge
Monsieur le Docteur PETERS Nicolas	Docteur	Juge

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :

Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
<input type="checkbox"/> « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
<input type="checkbox"/> « DES Spécialité Médecine Générale »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
<input type="checkbox"/> « Gestion DU – DIU »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ Oliéro
GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie -Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean -Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean- Marie POLU - Jacques
POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean -François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean -François STOLTZ - Professeur Michel
STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean -Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre président du jury,

Monsieur le Professeur Frimat,

Professeur en Néphrologie,

Merci d'accepter et de me faire l'honneur d'être président de mon jury de thèse.

Merci de vos conseils lors de ma formation concernant la prise en charge globale des patients, l'expérience que vous m'avez apporté lors des situation difficiles, et le temps que vous m'avez consacré tout au long de ma formation.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Wahl,

Professeur en Médecine Vasculaire,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Vos conseils avisés, et ceux du Dr Zuily, m'ont toujours appris à démêler les situations délicates.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Malikov,

Professeur en Chirurgie Vasculaire,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Votre expertise et vos connaissances dans votre domaine sont une chance pour les patients. Vous avez attiré ma curiosité sur tout le domaine vasculaire, en particulier les abords. Je suis très heureux de travailler régulièrement avec toute votre équipe.

A notre juge,

Madame le Docteur Thilly,

Maître de Conférences en Epidémiologie Clinique,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Vos connaissances, votre rigueur, et votre aide m'ont beaucoup apporté tout au long de la réalisation de cette thèse. Votre patience quant à mes longues questions statistiques, et épidémiologiques, était très appréciables. Je suis très heureux d'avoir pu collaborer avec vous.

A notre Juge, et Co-Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Peters,
Docteur en Néphrologie,

Je te remercie de me faire l'honneur d'avoir co-dirigé ma thèse. Merci pour ton encadrement, en dialyse, en consultation, et pour cette thèse. Mon statut de hobbit-padawan à tes cotés est quasiment terminé. Tu maîtrises parfaitement l'art de sabrer les problèmes, sans pour autant les éluder. Je serai heureux de la poursuite de notre "collaboration". Les lithiases n'ont qu'a bien se tenir.

je tiens également à remercier (attention, il y a du monde...)

Emmanuelle, pour m'avoir supporté (dans tous les sens du terme) pendant ces années d'internat. Merci pour tout ton amour et ta générosité. Tu es la seule qui arrive à me canaliser, enfin un peu, et ta présence m'a beaucoup aidée durant l'internat. A moi maintenant de te soutenir pour la suite.

Mes parents, je ne serai probablement pas là aujourd'hui sans vous, vous m'avez tout donné. Je sais tout ce que je vous dois. Navré de ne pas reprendre la Maison Martin.

Mon petit frère Julien, merci pour ton humour et ta. Tu te débrouilles bien. Attention aux Paris-Brest.

Mes grand-parents, qui m'ont connu encore jeune et innocent, et qui je pense, seraient heureux de me voir aujourd'hui au début de ma carrière de médecin.

Toute ma famille, Lydie, Sophie, Nicolas, Jean-Claude, Colette pour les rares moments que nous passons ensemble. Cela me fait toujours plaisir d'entendre les blagues et bêtises des MARTIN et URICHERS

Mes amis d'avant mes débuts en médecine, Kelu, Redgice, Wiltounet, Berni, Gigi, le Black, Nathanael. Nous sommes un peu tous dispersés. Au plaisir de tous se retrouver

Mes anciens chefs, en commençant évidemment par le Pr Tack, ce personnage. Allier apprentissage intense, bonne humeur, et prise en charge excellente était un

plaisir. J'ai beaucoup découvert dans votre service (cela inclus : foie gras, magret de canard, saucisse, fromage, vin, chocolat, thé, moustache ? non pas moustache).

L'équipe de Verdun, Dr Bindi, Dr Gilson, et Assetou ; c'est auprès de vous que j'ai fait mes premiers pas néphrologiques, vous avez posés les bases de ma réflexion et je vous en remercie.

Dr Mirgaine, le professeur tournesol de la néphrologie lorraine. Vous maîtrisez l'art d'arriver aux bonnes conclusions avec humour et par des chemins détournés. J'ai beaucoup appris de votre philosophie et de votre patience.

Joëlle, avec qui j'aurai aimé plus travailler pour ses qualités de leadership et ses connaissances ; j'espère ne pas avoir à faire à ton courroux téléphonique d'ici quelques mois pour des transferts de patients.

Marc, pour tes connaissances, ta patience, ton recadrage quand nécessaire. Navré de ne pas être devenu un de tes apôtres greffeurs.

Sophie, pour ton regard intéressant et différent sur certains problèmes.

Dr Saadi, qui centralise et gère d'une main ferme toute la maîtrise de l'abord vasculaire en Lorraine. J'ai été très heureux d'apprendre à vos cotés.

Tous mes chefs de réanimation et de diabétologie.

Mes autres ancien chefs, les moins "vieux", les plus jeunes.

Julien, Emmanuelle, Stéphanie, Kenza, Alexandre, Jérémie, pour vos qualités humaines, votre patience, vos compétences, et votre tolérance envers mes éventuels couacs.

Mes amis co-internes, Emilie, Perrine, Manon, Arielle, Ophélie, Pierre, Asma, Benjamin, Martin, Arnaud, Julien, Laurence, François, Jean-Romain, Nicolas*2, Yassine (le Lif), Rahim, Julie, Ania, Hélène, Laura, Marjorie, Alexia, Laurène, Léa, Johanna. Je comptais dire un mot perso pour chacun d'entre vous, mais il me faudra une deuxième thèse avec une deuxième partie remerciements pour tout faire rentrer... Merci pour tous les stages passés à vos cotés, cela a été un véritable plaisir.

Toutes les équipes paramédicales que j'ai pu rencontrer

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : antiagrégant plaquettaire

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

AIT : accident ischémique transitoire

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse

ACO : anticoagulant oral

FA : fibrillation auriculaire

AVK : anti vitamine K

EP : embolie pulmonaire

FAV : fistule artério-veineuse

HD : hémodialyse

IMC : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IRC : insuffisance rénale chronique

IRCT : insuffisance rénale chronique hémodialysée

Hb : hémoglobine

PTH : hormone parathyroïdienne

TVP : thrombose veineuse profonde

TCA : temps de céphaline activée

HNF : héparine non fractionnée

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

UDM : Unité de Dialyse Médicalisée

NO : oxyde nitrique

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	- 8 -
SERMENT.....	- 15 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 16 -
TABLE DES MATIERES	- 17 -
ETAT DE L'ART	- 18 -
ARTICLE	- 27 -
INTRODUCTION.....	- 29 -
PATIENTS ET METHODES.....	- 31 -
RESULTATS	- 34 -
DISCUSSION	- 40 -
CONCLUSION	- 45 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 46 -
TABLEAUX	- 48 -
FIGURES	- 57 -
PERMIS D'IMPRIMATURE	- 66 -
RESUME.....	- 66 -

ETAT DE L'ART

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire inférieur à 60mL/min/1,73m² depuis plus de 3mois (KDIGO 2012).

Arrivé au stade d'insuffisance rénale terminale, le rein ne peut plus effectuer son rôle de régulation de l'homéostasie. Un traitement de suppléance est donc nécessaire, que ça soit par hémodialyse, dialyse péritonéale ou bien encore une transplantation rénale.

En France, en 2012, la prévalence des patients nécessitant un traitement de suppléance était à 1127 par million d'habitants. La prévalence de l'hémodialyse seule était de 587 par million d'habitants, avec une incidence en constante augmentation (+2% / an) du fait du vieillissement de la population et du plus grand nombre de sujets hypertendus et diabétiques. (cf rapport annuel REIN 2012)

Principes d'hémodialyse

Les séances d'hémodialyse intermittentes permettent l'éliminer les déchets produits par l'organisme, de restaurer un équilibre hydro-sodé ainsi qu'électrolytique. Pour cela, un abord vasculaire permettant de relier le patient au dialyseur avec un débit sanguin d'au moins 200ml/min est nécessaire. (Fig 3)

La fistule artério-veineuse, généralement créée aux membres supérieurs, est le moyen le plus efficace et qui présente le moins de complications infectieuses, thrombotiques, et sténosantes à l'occasion de dialyses chroniques. Des pontages prothétiques artério-veineux, et la mise en place de cathéters tunnelisés doubles sont également possible mais les complications sont plus fréquentes [1–3].

Les principes physico-chimiques régissant l'épuration sanguine au cours d'une séance sont au nombre de trois :

La diffusion : passage des solutés du sang vers le dialysat à travers la membrane de dialyse motivé par des gradients de concentration. Le flux diffusif est proportionnel au coefficient de diffusion du soluté, la surface d'échange, au gradient de concentration transmembranaire, et inversement proportionnel à la distance de diffusion. Les transferts par diffusion représentent l'essentiel des échanges de solutés réalisés au cours de séance d'hémodialyse conventionnelle. (Fig. 5)

La convection : transfert de solutés par l'intermédiaire d'un gradient de pression hydrostatique transmembranaire. La porosité membranaire aux solutés conditionne les flux de soluté en fonction de leur poids moléculaire.(Fig. 6)

L'adsorption : soustraction de solutés réalisée par affinité membranaire. Ce phénomène intervient essentiellement avec des substances de nature peptidiques et avec des membranes synthétiques faites de polymères actifs(Fig. 7)

L'hémostase

Pour rappel, l'hémostase primaire fait intervenir la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques concentriques : l'intima formée de l'endothélium et du sous-endothélium, puis la média et l'adventice. Les propriétés de ces tuniques sont très différentes:

La monocouche de cellules endothéliales au contact du sang est non thrombogène : elle **protège de l'activation des plaquettes**. Elle régule négativement la coagulation et synthétise des protéines du système fibrinolytique

- Le sous-endothélium est thrombogène : composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sus-jacente (collagènes, microfibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur Willebrand, glycosaminoglycanes), il **provoque l'adhésion des plaquettes.**

- Les fibroblastes de l'adventice portent une protéine membranaire, le facteur tissulaire, qui active la coagulation

L'hémostase primaire peut être divisée en 2 temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire. Lors du temps vasculaire, sous l'effet d'une lésion endothéliale, il se développe une vasoconstriction. Les plaquettes renforcent cette vasoconstriction par la libération de sérotonine, adrénaline, noradrénaline et thromboxane A₂. Lors du temps plaquettaire, il y a **adhésion** des plaquettes au sous-endothélium grâce au facteur Willebrand et à la glycoprotéine GP1b présente à la surface plaquettaire. De plus, les plaquettes activées libèrent des substances pro-agrégantes telles l'ADP, l'adrénaline, la noradrénaline, le thromboxane A₂. L'agrégation des plaquettes est ensuite assurée par l'intermédiaire du fibrinogène et du calcium qui se fixent sur les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa.

L'hémostase secondaire est décrite classiquement en deux voies d'activation de la coagulation. La voie extrinsèque et la voie intrinsèque qui se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X.

La voie intrinsèque comprend quatre facteurs qui sont le facteur XII, le facteur XI, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire. L'activation du **système contact** est déclenchée par l'intermédiaire du facteur XII ou certains composés biochimiques (complexes immuns par exemple). Le facteur IX activé en présence de facteur VIII activé qui est son cofacteur permet l'activation du facteur X en facteur X activé. La voie extrinsèque nécessite la présence d'une protéine non enzymatique,

appelée **facteur tissulaire (FT)**, qui ne circule pas dans le plasma. En présence de facteur tissulaire lié aux phospholipides des membranes cellulaires, le facteur VII ou proconvertine s'active et devient la convertine, ou facteur VIIa. Le facteur VIIa lié au facteur tissulaire permet lui aussi d'activer le facteur X ou facteur Stuart en facteur X activé. Il existe cependant des "régulateurs" de la coagulation : le système de l'antithrombine, le système Protéine C- Protéine S, et le TFPI (Fig. 2)

Effets de l'IRCt et de l'hémodialyse sur l'hémostase

Le maintien de la fluidité sanguine est donc assuré et régulé par les interactions entre plaquettes, vaisseaux, et les facteur pro-coagulants ou anti-coagulants. Or dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal, tous ces mécanismes de régulation sont altérés, et avec l'anémie, les troubles de l'hémostases constituent en effet la principale anomalie hématologique chez les patients.

Effets prothrombotiques

Une augmentation du risque thrombotique est observé au stade terminal d'insuffisance rénale [4].

Le stress oxydatif, l'augmentation de plusieurs facteurs de la coagulation (le fibrinogène, les facteurs VII,VIII,IX,XII, la thromboplastine, le fibrinopeptide A). La réduction du taux de protéine C, l'augmentation de la libération de facteur de Willebrand, et l'hyperhomocystéinémie expliquent probablement cet effet prothrombotique.

Des facteurs iatrogènes ont également été identifiés. Les traitements par agents stimulants l'érythropoïèse (en augmentant le nombre de récepteur GPIIb/IIIa

plaquettaires), le contact sanguin avec les éléments du circuit extracorporel, les cathéters tunnelisés, les pontages prothétiques en font partie.

Effets hémorragiques

La pathogénie est complexe et multifactorielle, elle est résumée par la figure 8 .Les anomalies plaquettaires et de l'interaction avec l'endothélium sont nombreuses chez les patients urémiques [5,6]. La dialyse permet d'épurer plusieurs toxines urémiques pro-hémorragiques , laissant penser que le risque hémorragique est diminué. Or, l'utilisation d'un circuit extra-corporel nécessite une anticoagulation, le plus souvent par héparine (HBPM, HNF). L'activation plaquettaire per-dialytique, et l'hyporéactivité plaquettaire qui en résulte sont également hémorragipares [7]. L'anémie est également une facteur important de saignements [4–6].

Indications des antiagrégants et anticoagulants oraux, et complications chez l'hémodialysé.

Les antiagrégants plaquettaires.

En France, seule la ticlopidine a l'indication officielle la prévention des thromboses des abords artério-veineux en hémodialyse chronique, mais son profil de tolérance (toxicité hématologique en particulier limite son utilisation.

Plusieurs études ont déjà été réalisées avec d'autres antiagrégants plaquettaires en prévention de la thrombose des abords veineux. Cependant les effectifs étaient toujours réduits.

L'aspirine semble montrer un intérêt dans la prévention de la thrombose de FAV, avec une diminution du risque de thrombose [8].

L'étude de Dixon et al retrouve un bénéfice primaire à l'association aspirine + dipyridamol avec une augmentation de la durée de vie de l'abord avant première

réintervention, mais il n'y avait pas de différence de survie totale de l'abord. Le nombre d'évènements indésirables dans les deux groupes n'était pas différent [9].

Le clopidogrel quant à lui a montré un intérêt dans la prévention de thrombose de pontages prothétiques, tout en améliorant leur durée totale d'utilisation [10].

L'étude de Dember et al. retrouve un intérêt au clopidogrel dans la prévention de thromboses des FAV, mais il n'existe pas de bénéfice au long cours, avec une survie d'abord veineux comparable [11].

L'étude de Kaufman et al. ne montre pas de bénéfice supplémentaire à l'utilisation du clopidogrel en plus de l'aspirine chez les patients porteur de FAV dans la prévention thrombotique [12].

Comme on peut donc le constater, l'aspirine et le clopidogrel (les 2 antiagrégants les plus souvent utilisés) ne **bénéficient pas de l'AMM dans les préventions primaires ou secondaires de thrombose d'abord. Ils sont pourtant parfois utilisés en pratique pour ces indications.**

Cependant, **leur utilisation est très large pour d'autres indications fréquentes chez les patients dialysés** : artériopathie des membres inférieurs, prévention secondaire après accident vasculaire cérébral ischémique ou syndrome coronarien aigu (soit les évènements thromboemboliques artériels).

Ils ne sont pas contre-indiqués dans l'insuffisance rénale hémodialysée.

Les anticoagulants oraux

Les anti-vitamines K pourraient avoir une utilité dans les thromboses de cathéters tunnelisés [13,14]. Les INR cibles sont discordants, avec des objectifs de 1,5-2,5 ou bien 1,8-2,5. Ces études ont montré une élévation du risque hémorragique, mais une diminution des thromboses de cathéters. La molécule utilisée dans ces études

était la warfarine (COUMADINE). Pourtant, en France, fluindione et warfarine ont l'AMM pour la prévention de thrombose de cathéter.

Ces médicaments sont également largement utilisés chez les hémodialysés en prévention du risque thromboembolique veineux, que ce soit en prévention primaire (ACFA, prothèse valvulaire, valvulopathies mitrales, IC sévère) ou en prévention secondaire (antécédents de thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire). Il n'existe pas de contre-indication des AVK dans l'insuffisance rénale, mais leur maniement est plus délicat nécessitant une surveillance biologique plus étroite de l'INR, sans que les délais de contrôle de cet INR soient clairement établis [15–17].

Bien entendu, la fibrillation atriale touche également la population des hémodialysés, le bénéfice des anti-vitamines K dans ce cadre a été montré par plusieurs études, même si dans la population des dialysés un contrôle biologique régulier est nécessaire afin de juguler le risque hémorragique et thrombotique lié à une plus large variation de l'INR que dans la population générale [15,18–20].

L'ACFA est une pathologie particulièrement fréquente dans la population des hémodialysés. En effet, dans la population d'hémodialysés, la prévalence de l'ACFA est estimée entre 13 et 27% des patients. Sa présence est fortement corrélée à d'autres pathologies cardiaques telles que les coronaropathies, les dégénérescences valvulaires, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Je rappelle quand dans la population générale non insuffisante rénale la prévalence est de 0.4 à 1%, avec une prévalence plus élevée à 8% chez les patients âgés de 80 ans ou plus [15].

Les héparines et anticoagulation en séance

Les dernières recommandation concernant les dialysés chroniques sont anciennes (EBPG 2002), précises concernant la posologie d'HNF, mais floues concernant les

HBPM. Les modalités de l'administration (bolus, entretien, ou les 2) de l'anticoagulation per-dialyse est au choix du clinicien. Elles se bornent à dire que l'anticoagulation permet effectivement de diminuer le risque de thrombose du circuit, sans autre précision. Bien entendu, elles stipulent également que cette anticoagulation est contre indiquée, de manière relative ou absolue, dans les situations hémorragiques (post opératoire, hémorragie active).

Il existe des références plus récentes (KDIGO 2007), mais celles-ci concernant l'anticoagulation en séance des patients hémodialysés aigus.

Rapport bénéfice/risque

En ce qui concerne les risques hémorragiques liés à ces traitements, plusieurs études ont déjà montré que les antiagrégants plaquettaires et anticoagulants favorisaient la survenue d'hémorragies dans la population de dialysés [21].

De plus, le risque d'hémorragie digestive est plus élevé chez les dialysés [22].

L'étude de Holden et al. en 2008 regroupant 255 patients, a montré un un odd ratio d'une hémorragie majeure de 3,59 (IC95% [0.95-13.60]) pour la warfarine, 5,24(IC95% [1 ;64-16.79]) pour l'aspirine, et de 6,19(IC95% [1.60-23.97]) pour la co-prescription des deux traitements [23].

Seulement en 2012, on remarque dans une nouvelle étude que la warfarine prescrite pour fibrillation atriale n'augmente pas le risque d'hémorragie, et de plus est bénéfique pour la survie du patient [24].

Par ailleurs, les sténoses et thromboses d'abord sont responsables d'une morbi-mortalité importante [25]. Comme décrit précédemment, ces situations de thromboses d'abord bénéficient parfois de prescription d'AAP ou AVK, mais les indications restent floues, mal définies, et dépendent de peu d'études.

Dans un cadre plus large, la prescription d'AAP et AVK a conduit à la réalisation plusieurs études afin pour trouver un bénéfice cardio-vasculaire chez l'hémodialysé chronique [26,27]. Pour l'instant, ce bénéfice n'est pas démontré.

De plus, avec le vieillissement de la population des dialysés, nous sommes en face d'une population sans doute plus fragile puisqu'elle accumule potentiellement plus de comorbidités.

On remarque donc qu'on ne retrouve pas dans la bibliographie récente de grande étude comparant la survie, les évènements thrombotiques, et les évènements hémorragiques dans une population d'hémodialysés traitée par antiagrégants ou anticoagulants. Notre étude est la première à s'intéresser au risque et bénéfice thérapeutique global de ces médicaments

ARTICLE - Résumé

introduction : les patients hémodialysés chroniques présentent des troubles de l'hémostase liés à l'IRCT, aux pathologies cardio-vasculaires, et aux traitements dont ils bénéficient. Ils présentent plus d'événements thrombotiques et hémorragiques que la population générale, avec une balance bénéfique/risque médicamenteuse moins connue. Le but de notre étude est de décrire les pratiques de prescription des antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux, et d'étudier l'impact de ces pratiques sur la survie et la survenue d'événements thrombotiques et/ou hémorragiques.

méthode : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique sur 502 patients incidents en hémodialyse en Lorraine entre 2009 et 2010. Ont été étudiés : la prescription d'anticoagulant oral et antiagrégants plaquettaires, la survenue d'événements thrombotiques ou hémorragiques, la survie.

résultats : il y a eu 550 événements durant le suivi, dont 454 événements thrombotiques et 96 événements hémorragiques. L'événement le plus fréquent était la thrombose d'abord vasculaire de dialyse. 60,7 %, des patients étaient traités par AAP, et 29,4% par AVK. Les patients présentaient le plus d'hémorragies, et de thrombose dans le groupe AAP + AVK. La survie était la meilleure chez les patients n'ayant aucun traitement antiagrégant ou anticoagulant.

discussion/conclusion : contrairement à ce qui était attendu, nous avons retrouvé un nombre important de thromboses comparé aux hémorragies, qui sont pourtant plus souvent décrites dans la littérature. Les patients sans traitement AAP ou AVK ont le moins de comorbidités, le moins d'événement hémorragiques et thrombotiques, et la meilleure survie. La poursuite de l'analyse des données de cette étude devrait permettre de dégager un rapport bénéfice/risque des traitement AAP et AVK dans leur différentes utilisations.

INTRODUCTION

Les patients hémodialysés chroniques présentent un risque hémorragique, en particulier digestif, plus élevé que la population générale. En effet, les toxines urémiques, l'anémie, l'hyperparathyroïdie secondaire, les séances d'hémodialyse entraînent des anomalies de l'hémostase primaire par dysfonction plaquettaire ou troubles de l'interaction plaquette endothélium [5–7,28,29], mais aussi de l'hémostase secondaire de part la prescription d'héparines durant les séances [30]. De plus, les dialysés d'aujourd'hui, âgés et souvent diabétiques, présentent très fréquemment des complications cardiaques (ischémie, arythmie, valvulopathie) et/ou vasculaires (athéromatose, artérite) [18,20,31,32] qui requièrent la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, ce qui augmente le risque hémorragique. A l'heure actuelle, le bénéfice de ces traitements dans l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dialysée n'est pas clairement démontré [26,33–36].

Paradoxalement, une augmentation du risque thrombotique est également observé au stade terminal de l'insuffisance rénale [4]. Plusieurs facteurs ont déjà été identifiés : athérosclérose, traitements par agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), hyperhomocystéinémie, augmentation de la production de NO et de prostacyclines par l'endothélium. La thrombose est favorisée par le contact sanguin avec les éléments du circuit extracorporel, induisant ainsi l'activation plaquettaire. Enfin, les thromboses d'abord vasculaire (cathéter tunnelisé, fistule artério-veineuse native, pontage prothétique) sont fréquentes et s'associent à une morbidité non négligeable.

Ce double risque, hémorragique et thrombotique, rend la thérapeutique difficile. La pratique clinique est d'autant plus délicate que les scores de risque sont moins performants que dans la population générale [15,17]. D'autre part, l'arsenal thérapeutique disponible évolue moins rapidement dans l'IRCT que dans la population non insuffisante rénale. Les nouveaux anticoagulants oraux (NCO) restent actuellement contre indiqués dans l'insuffisance rénale du fait de l'absence d'études spécifiques à l'IRCT. Les essais menés jusqu'à présent n'ont pas permis de dégager des stratégies précises ou incontestables sur l'utilisation des antiagrégants ou des anticoagulants en IRCT dialysée. Une approche de type pharmacoépidémiologie semble *ad hoc* pour prendre en compte la complexité des profils des patients et des situations cliniques

L'étude T2HD « Thrombose et hémorragie chez l'hémodialysé chronique » est une étude de pharmacoépidémiologie avec 2 objectifs. 1/ décrire les pratiques de prescription des médicaments antiagrégants plaquettaires et AVK chez les patients IRC hémodialysés chroniques en région Lorraine. 2/ étudier l'impact de ces pratiques sur la survie et la survenue d'événements thrombotiques et/ou hémorragiques dans cette population. Le critère de jugement principal est la survie brute en fin de suivi. La finalité de cette recherche est de mieux prévenir les complications hémorragiques et thrombotiques chez les patients hémodialysés chroniques en identifiant la stratégie thérapeutique la plus adaptée à chaque situation clinique.

PATIENTS ET METHODES

Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, de cohorte, rétrospective, multicentrique. Les patients étudiés sont les hémodialysés chroniques ayant démarré un nouveau traitement de suppléance par hémodialyse en Lorraine, du 01/01/2009 au 31/12/2010. Ils sont identifiés dans l'un des 12 centres de dialyse (dialyse centre lourd, ou UDM) du réseau Néphrolor à partir des données du registre REIN. L'inclusion était confirmée lors du recueil des données. Les critères d'inclusion sont : âge \geq 18ans, démarrage d'un premier traitement par hémodialyse en 2009 ou 2010, dialyse $>$ 45jours. Les critères d'exclusion étaient : néoplasie évolutive au démarrage de l'hémodialyse, autre méthode de suppléance avant le démarrage de l'hémodialyse (transplantation, dialyse péritonéale). La date de point étant fixée au 30/06/2013, la durée de suivi minimale était de 2,5 ans et la durée maximale était de 4,5 ans. Les motifs de sortie d'étude étaient : le décès, la transplantation rénale, la dialyse péritonéale, le déménagement hors Lorraine.

Evénements :

Les événements cliniques majeurs relevés étaient : le décès toutes causes, la survenue de syndrome coronarien aigu, d'ischémie aiguë des membres inférieurs, d'ischémie d'un autre territoire artériel, de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombose d'abord, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou

hémorragique, d'hémorragie digestive, ainsi que les hémorragies graves. Une hémorragie grave était définie par la survenue d'une hospitalisation, la nécessité d'une transfusion sanguine ou la mise en cause du pronostic d'organe.

Données recueillies

La consultation du dossier médical sur site permettait de recueillir les antécédents hémorragiques et thrombotiques à l'initiation de la dialyse, les comorbidités cardiovasculaires à l'initiation et pendant la dialyse, les évènements hémorragiques et thrombotiques durant la dialyse. L'étude des thérapeutiques permettait de détailler les traitements AAP, ACO, l'anticoagulation en séances, la prescription d'ASE. Les données biologiques recueillies étaient les taux d'hémoglobine, les numérations plaquettaires, les INR des patients sous AVK, le TP des patients non anticoagulés. Les comorbidités et antécédents étaient comparés aux données du registre REIN. Si une variable était présente uniquement dans le registre REIN, ou uniquement lors du recueil T2HD, nous considérons que cette variable avait réellement existé. Un comité de validation vérifiait les données recueillies, et définissait l'indication du traitement AAP ou ACO en l'absence de celle dans le dossier médical.

Base de données

Une base de données spécifique à l'étude, a été créée, testée et validée avant le début de la saisie. Cette base de données respectait les procédures qualités en vigueur au CIC-EC de Nancy. Le traitement des données a été réalisé dans le cadre des accords CCTIRS et CNIL obtenus pour le registre REIN en Lorraine. Le contrôle

des données recueillies au niveau des cahiers d'observation était réalisé par une personne différente de celle qui a effectué le recueil, à raison d'environ 10% des recueil, soit 50 dossiers. Les documents sont archivés, de manière réglementaire, pendant au moins 15 ans.

Analyses statistiques

Les résultats des analyses sont présentés sous la forme d'effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, et de moyennes et écarts-type pour les variables quantitatives dont la distribution est Gaussienne. Pour les variables quantitatives dont la distribution s'éloigne d'une distribution Gaussienne, sont également présentés la médiane, le premier et le troisième quartile (ou l'intervalle interquartile). Quatre groupes de patients ont été étudiés selon le traitement reçu : AAP en mono ou bithérapie, ACO, AAP+ACO, aucun traitement antiagrégant ni anticoagulant. Le traitement était pris en compte à partir de 30 jours de prise. Pour comparer les caractéristiques des 4 groupes et les événements survenus pendant le suivi, ont été utilisés : des tests du Chi-2 (et de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives, des analyses de variance pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les courbes de survie entre les 4 groupes de traitement, ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, N.C.).

RESULTATS

Caractéristiques à l'inclusion

812 patients incidents étaient pris en charge en hémodialyse en Lorraine en 2009 et 2010. 97 ont été exclus pour 1ère méthode de suppléance non HD, 82 pour durée de dialyse < 45 jours, 76 pour cancers évolutifs à l'initiation, 52 pour difficultés de recueil sur site avec absence de dossier complet, 3 pour âge < 18ans. Le nombre de patients finalement inclus était de 502 patients. Le sex ratio montrait 63,7% d'hommes pour 36,7% de femmes. L'âge moyen était de 68,7 ans. 92,2% des patients dialysaient en centre lourd. 17,3% ont réalisé leur 1ère dialyse en urgence. 40,8% avaient un cathéter comme voie d'abord bien qu'une FAV était présente avant la 1ère dialyse chez 76,1% des patients. A l'initiation de la dialyse, 27,5% des patients avaient déjà présenté un syndrome coronarien aigu. 11% avaient présenté au moins un AVC. 51,8% des patients étaient diabétiques, très largement de type 2.

Devenir des patients

La durée moyenne de suivi était de 29,24 mois. 44,4% ont atteint la date de point, et 37,1% sont décédés lors du suivi (tableau 2). L'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire aura concerné respectivement 37,5% et 34,7% des patients à la fin du suivi. 50% des patients de plus de 80 ans présentaient une FA (PARAGRAPHE A DEVELOPPER UN PEU).

Indications, et répartition des traitements AAP et ACO

L'indication des ACO et AAP était présente dans 27,7% des dossiers médicaux consultés, le comité de validation a donc dû déterminer l'indication de ces traitements dans 65,5% des cas. L'indication la plus fréquente de prescription d'AVK était la FA. Les indications de prise d'AAP les plus fréquemment retrouvées étaient la prévention des récurrences de syndrome coronarien aigu (28,3%), l'artérite des membres inférieurs (23,1%) et la prévention des récurrences d'AVC/AIT (9,6%) (tableau 3).

60,7% des patients étaient traités par AAP, et 29,4% par AVK. 44,8% des patients étaient traités par AAP seul (mono ou bi-antiagrégation plaquettaire), 13,5% par AVK seul, 15,9% par AAP+AVK. Ces résultats ne varient pas significativement selon que l'on considère la définition d'un patient traité à partir de 1 ou de 30 jours de traitement. Sur les 502 patients de l'étude, seuls 129 n'ont eu ni AAP ni AVK (26%). L'aspirine était l'AAP le plus prescrit, 44,8% des patients ont été sous ce traitement, dont 22,5% durant toute la période de suivi. Le clopidogrel était prescrit chez 12,8% des patients. 19,1% des patients ont été sous bi-antiagrégation pendant le suivi. La fluindione (Previscan) était l'AVK le plus prescrit durant le suivi avec 109 patients, soit 21,7% des patients (tableau 4).

Données biologiques

Le nombre d'INR recueillis en moyenne par patient sous AVK était de $26,6 \pm 23,8$. Le plus grand nombre d'INR recueillis pour un seul patient était de 118. La valeur d'INR moyenne chez les patients traités était de $2,2 \pm 0,5$. Sur la durée du suivi, 22,6% des patients ont eu au moins un INR > 3 , 8,4% des patients qui ont eu au moins un INR > 5 . Il y a eu en moyenne $32,4 \pm 21,2$ numérations plaquettaires réalisées par malade. 46% des patients ont eu au moins un taux de plaquettes < 150 G/L, alors que seulement 14,7% ont eu au moins un taux de plaquettes > 450 G/L. Le taux d'hémoglobine moyen était à $11,1 \text{ g/dl} \pm 1,0$, pour une moyenne de $32,4 \pm 21,2$ dosages par patient. Il est intéressant de noter que 85,7% des patients ont eu un résultats au moins une valeur d'hémoglobine $> 12 \text{ g/dl}$.

Evénements

Il y a eu 550 évènements recueillis au cours du suivi, 454 évènements thrombotiques (82,5% des évènements) et 96 évènements hémorragiques (17,5). 214 évènements thrombotiques concernaient les abords vasculaires de dialyse. Dans toute la population étudiée, le nombre moyen d'évènements thrombotiques par patient était de 0,9. Le nombre moyen d'évènement hémorragiques était de 0,2. 232 patients (46.3%) ont présenté au moins un épisode thrombotique, parmi ces patients, le nombre moyen d'évènements thrombotiques était de $2,2 \pm 1,7$ (tableau 5). 70 patients (11%) ont eu au moins un évènement hémorragique, parmi ces patients, le nombre moyen d'évènements hémorragiques était de $2,8 \pm 2$. 45 patients (9%) ont présenté au moins un évènement thrombotique et un évènement hémorragique, soit en moyenne $1,9 \pm 1,4$ évènements par patients. Si l'on exclu les

thromboses d'abord, 108 patients (21,5%) ont présenté au moins un événement thrombotique, soit en moyenne $1,7 \pm 1,1$ par patients.

L'événement concernant le plus de patients était la thrombose de voie d'abord avec 124 patients (24,8%). Venait ensuite le syndrome coronarien aigu (avec ou sans sus-décalage du segment ST), qui a concerné 51 patients (10,2%). L'ischémie aiguë des membres inférieurs a concerné 39 patients (9,8%). Les AVC (ischémiques ou sans précision) et AIT ont concernés 31 patients (6,2%). Sur les 45 patients ayant présenté un événement thrombotique et hémorragique, 26 ont présenté une hémorragie grave.

Caractéristiques patients et événements dans les 4 groupes traitement

Avec un $p > 0,05$ il n'était pas possible de conclure à une différence entre les groupes pour les données suivantes : la durée de suivi, le sexe, l'IMC, le tabagisme, la méthode de dialyse, les antécédents d'embolie pulmonaire, de thrombose de la voie d'abord, de valvulopathie ou prothèse valvulaire, le taux de plaquettes. Les patients sans traitement AAP ou ACO étaient ceux qui étaient les plus jeunes, les moins diabétiques, débutait le moins la dialyse sur cathéter. Ils avaient également le moins d'antécédents cardio-vasculaires, thrombotiques et hémorragiques. La survie était largement meilleure dans ce groupe. (tableau 6)

Les patients ayant le plus de comorbidités étaient dans les groupes AVK et AAP + AVK. En effet, ils étaient statistiquement plus souvent diabétiques, avaient plus d'antécédents de TVP, d'antécédents de fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, et coronaropathies.

Groupes traitements et événements durant le suivi

Les patients ayant présenté le plus souvent un événement thrombotique ou plus, étaient les patients du groupe AAP + AVK (60,4% des patients), et le groupe sous AAP seul (52,8% des patients). Seulement 26,1 % des patients ont présenté une thrombose ou plus dans le groupe sans traitement (tableau 7).

Le nombre moyen d'événements thrombotique par patient était le plus élevé dans le groupe AAP+AVK avec en moyenne $2,8 \pm 2,0$ événements par patient. Dans le groupe AAP, la moyenne était de $1,9 \pm 1,2$ événement par patient, dans le groupe AVK $1,8 \pm 1,4$ événements par patient, et $1,5 \pm 1,0$ événements par patient dans le groupe sans traitement.

Les patients présentant le plus d'événements hémorragiques sont les patients du groupe AAP+AVK, avec 27,1% des patients concernés. Le nombre moyen d'événements par patient est le plus important dans le groupe AAP, avec $3,2 \pm 2,2$ événements par patient.

Les patients qui présentent le plus d'événements thrombotiques et hémorragiques sont ceux du groupe AAP et AVK, avec 17,7% des patients présentant un événement. Le nombre moyen d'événement par patient était entre 1,4 et 1,3 selon les groupes.

Les patients présentant le moins d'événements thrombotiques et hémorragiques étaient les patients sans traitement. 26,1% des patients de ce groupe ont présenté au moins un événement thrombotiques, et 5,55% des patients ont présenté un événement hémorragique.

Sur toute la période du suivi, la comparaison de la survie brute entre les 4 groupes de patients n'a pas permis de montrer de différence significative entre les groupes

AAP, AVK, AAP+AVK, cependant une meilleure survie est observée dans le groupe sans traitements (Figure 2a). LA survie n'était par ailleurs pas corrélée au diabète mais était influencé par l'âge des patients (Figure 2b et 2c).

DISCUSSION

Conformément à la littérature, nous pensions trouver un nombre important d'événements hémorragiques chez nos patients. Finalement notre étude a mis en lumière un nombre d'évènements thrombotiques supérieur aux hémorragies. Ces données sont d'autant plus intéressantes qu'il s'agit d'une étude multicentrique et qui concerne des patients aux caractéristiques proches de la population générale des hémodialysés décrite en France [37].

Par rapport à la population hémodialysés du registre REIN 2012, les patients étaient 2 ans plus jeunes en moyenne que les patients du registre REIN 2012 national, le ratio H/F était comparable (60% d'hommes et 40% de femmes pour le registre REIN 2012). Dans notre étude, le BMI moyen était plus élevé, et le nombre de patients ayant un BMI >30 était également plus important. Dans ce contexte, le diabète de type 2 était également plus fréquent. Malgré ces comorbidités, 73% des patients avaient une FAV à l'initiation, contre 53% des hémodialysés du registre REIN 2012.

Un tiers des patients de notre cohorte étaient atteint d'insuffisance cardiaque contre environ 1/4 des patients décrits dans le registre REIN 2012. La FA à l'initiation était comparable aux données du registre REIN dans lequel 22,5% des patients présentaient une FA. Néanmoins, à la fin du suivi, 34,1% des patients avait présenté au moins un épisode de FA. Cela est plus fréquent que dans la littérature, où la prévalence de FA est estimée entre 13 et 27% des patients dialysés [15]. Dans l'étude de Knoll et al[24], il y avait seulement 5% des patients qui présentaient une

FA au début du suivi, 17% des patients présentaient cette pathologie à la fin du suivi. Sa présence est fortement corrélée à d'autres pathologies cardiaques telles que les coronaropathies, les dégénérescences valvulaires, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Dans la population générale, insuffisance rénale exclue, la prévalence de FA est de 0.4 à 1%. Elle est de 8% chez les patients âgés de 80 ans ou plus.

Sur le plan biologique les chiffres moyens d'hémoglobine étaient sensiblement les mêmes. Dans notre étude, l'hémoglobine moyenne était en effet de $11,1 \pm 1$, contre $11,4 \pm 1,4$ dans la population REIN 2012. 85,7% des patients de notre cohorte ont eu au moins un dosage d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL du suivi et donc un dosage supérieur à l'hémoglobine cibles des dernières recommandations (KDIGO 2012 et HAS 2013) [38,39]. Nous n'avons cependant pas d'argument pour formuler un éventuel sous-dosage ou surdosage en ASE dans notre population par rapport à la population des hémodialysés en France.

La physiologie de l'insuffisance rénale, ainsi que les traitements qui y sont associés, expliquent à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique. Durant notre suivi, il est survenu 4 fois plus d'évènements thrombotiques que d'évènements hémorragiques, la large majorité de ces thromboses étant liées à des thromboses d'abord. Si l'on exclu ces dernières, il s'est produit tout de même 2,5 fois plus d'évènements thrombotiques que d'évènements hémorragiques.

Concernant les pratiques de prescriptions, seuls 25,1% des patients n'avaient ni AAP ni ACO. Ceci est expliqué par la forte prévalence des maladies

cardiovasculaires et antécédents thrombotiques dans notre population. Cela est cependant largement supérieur aux données disponibles dans la littérature [40].

Il avait assez peu de traitement prescrit en vue de la prévention de thromboses d'abord de dialyse (5,4%), alors que celles-ci ont concerné 24,7% des patients.

La description des événements thrombotiques et hémorragiques constatés dans notre cohorte ne permet pas de conclure sur un éventuel rapport bénéfice risque de ces traitements. Nous constatons que les patients présentant le plus d'évènements (thromboses et hémorragies) sont dans le groupe associant AAP et AVK. Si l'on s'intéresse à la thrombose d'abord vasculaire de dialyse, événement le plus fréquent dans notre étude, les données de la littérature ne permettent pas de dégager une stratégie claire médicamenteuse en vue de les prévenir.

La Warfarine pourrait avoir une utilité dans les thromboses de cathéters tunnelisés [2,13,14]. A notre connaissance, la fluindione n'a jamais été utilisé dans des études. Pourtant, en France, fluindione et warfarine ont l'AMM pour la prévention de thrombose de cathéter. Dans notre étude, la warfarine était l'AVK le moins prescrit, et la fluindione l'AVK le plus prescrit.

Concernant les FAV et goretex, en France, seule la ticlopidine a l'indication officielle la prévention des thromboses des abords artério-veineux en hémodialyse chronique, mais son profil de tolérance (toxicité hématologique en particulier) limite son utilisation. Dans notre étude, 1 seul patient était traité par ticlopidine. L'aspirine et le clopidogrel ne bénéficient par contre pas de l'AMM dans les préventions primaires

ou secondaires de thrombose d'abord. Les données de la littérature sont discordantes, avec des études souvent de faibles effectifs et des critères de jugement différents. L'aspirine semble montrer un intérêt dans la prévention de la thrombose de FAV, avec une diminution de du risque de thrombose [8]. La durée de survie totale de l'abord n'est pas améliorée par l'association primaire aspirine + dipyridamol [9]. Le clopidogrel semble montrer une efficacité en prévention de thrombose de pontage prothétique et FAV, sans pour autant améliorer leur durée de vie [10,11]. L'association aspirine + clopidogrel ne montre pas de bénéfice à l'aspirine seule chez les patients porteurs d'un pontage prothétique[12].

En ce qui concerne les hémorragies, il y a effectivement plus d'événements dans les groupes de patients traités par rapport au groupe sans traitement. Les patients qui ont présenté le plus d'hémorragies graves sont les patients qui ont également ceux qui ont présenté un événement thrombotique. Cela est intéressant dans la mesure où les grandes études réalisés à présent ne mettaient pas en lien les épisodes thrombotiques avec les épisodes hémorragiques tout en étudiant la survie.[40,41]

Quelque soit les "groupes traitements" de patients étudiés, il y avait toujours plus de thromboses que d'hémorragies. Nos données confirment cependant la survenue d'hémorragiques grave et gastro-intestinales [21,22].

Les patients du groupe sans traitement ont la meilleure survie à la fin du suivi, mais cela était attendu puisqu'il s'agit de patients plus jeune et présentant moins de comorbidités cardio-vasculaires.

Le caractère rétrospectif de notre étude est une limite en soi, majoritairement liée à un problème de recueil de données. Il existe probablement une sous-estimation de certains événements, non décrits dans les dossiers médicaux présentant des données manquantes. Par ailleurs, les indications des prescriptions d'AAP ou AVK n'étaient pas toujours claires, ni définies dans les dossiers. Cependant, le croisement des données du registre REIN avec les données recueillis pour T2HD limite ces biais. Par ailleurs, durant la période de recueil, la tenue régulière du comité de validation, permettait si nécessaire, une seconde vérification des données recueillies.

Malgré le nombre important d'INR recueillis, nous n'avons également pas pu mettre en rapport direct la survenue d'hémorragies et/ou de thromboses lors des surdosages ou sous-dosages en AVK.

Malgré ces limites, la durée de suivi importante, le nombre de patients inclus, et le nombre de données (événements, et données biologiques) recueillies constituaient les qualités de l'étude. Notre étude est par ailleurs la première à s'intéresser à la fois à la survie et à la survenue d'événements hémorragiques ou thrombotiques, dans le cadre de la prescription d'AAP et AVK chez les hémodialysés chroniques.

CONCLUSION

La prescription des traitements antiagrégants et anticoagulant est fréquente en hémodialyse, elle est motivée par la présence de lourdes comorbidités cardio-vasculaires. Les données brutes montrent que les événements thrombotiques et hémorragiques sont fréquents, avec une prédominance d'événements thrombotiques. Les indications de prescription d'AAP et AVK rentrent le plus souvent dans le cadre de pathologies cardio-vasculaires, alors que l'événement thrombotique le plus fréquent concerne les abords vasculaires. La plupart des études insistent sur le risque hémorragique des hémodialisés traités par AAP et/ou AVK, nos résultats mettent surtout en évidence la survenue fréquente de thromboses.

Ces données de cette étude forment la base pour des analyses statistiques plus poussées. Celles-ci permettront d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque des traitements AAP et AVK dans leurs différentes indications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Moist LM, Trpeski L, Na Y, Lok CE. Increased hemodialysis catheter use in Canada and associated mortality risk: data from the Canadian Organ Replacement Registry 2001-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1726–32. doi:10.2215/CJN.01240308.
- [2] Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:786–800. doi:10.2215/CJN.00860207.
- [3] Schild AF, Prieto J, Glenn M, Livingstone J, Alfieri K, Raines J. Maturation and failure rates in a large series of arteriovenous dialysis access fistulas. *Vasc Endovascular Surg* 2004;38:449–53.
- [4] Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16:245–56.
- [5] Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94:2569–74.
- [6] Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19:317–22. doi:10.1111/j.1525-139X.2006.00179.x.
- [7] Deguchi N, Ohigashi T, Tazaki H, Handa M, Ikeda Y. Haemodialysis and platelet activation. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6 Suppl 2:40–2.
- [8] Coleman CI, Tuttle LA, Teevan C, Baker WL, White CM, Reinhart KM. Antiplatelet agents for the prevention of arteriovenous fistula and graft thrombosis: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1239–44. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02329.x.
- [9] Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, Greenberg A, Delmez JA, Allon M, et al. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med* 2009;360:2191–201. doi:10.1056/NEJMoa0805840.
- [10] Trimarchi H, Young P, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E. Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c128–32. doi:10.1159/000089671.
- [11] Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2164–71. doi:10.1001/jama.299.18.2164.
- [12] Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2313–21.
- [13] Willms L, Vercaigne LM. Does warfarin safely prevent clotting of hemodialysis catheters? a review of efficacy and safety. *Semin Dial* 2008;21:71–7. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00381.x.
- [14] Coli L, Donati G, Cianciolo G, Raimondi C, Comai G, Panicali L, et al. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 2006;7:118–22.
- [15] Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz W-R, Fisher M, Pavenstädt H, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705–11. doi:10.1681/ASN.2007111207.
- [16] 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;138:1093–100. doi:10.1378/chest.10-0134.
- [17] Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
- [18] Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:897–902. doi:10.1053/j.ajkd.2005.07.044.
- [19] Khella S, Bleicher MB. Stroke and its prevention in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1343–51. doi:10.2215/CJN.04341206.
- [20] Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Borrego J, Polaina M, Gutiérrez CP, et al. Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3343–8. doi:10.1093/ndt/gfq220.
- [21] Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1347–55. doi:10.2215/CJN.00810209.
- [22] Wasse H, Gillen DL, Ball AM, Kestenbaum BR, Seliger SL, Sherrard D, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2003;64:1455–61. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00225.x.
- [23] Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:105–10. doi:10.2215/CJN.01810407.
- [24] Knoll F, Sturm G, Lamina C, Zitt E, Lins F, Freistätter O, et al. Coumarins and survival in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:332–7. doi:10.1093/ndt/gfr341.
- [25] Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:523–35.
- [26] Best PJM, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008;155:687–93. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.046.
- [27] Ishani A, Herzog CA, Collins AJ, Foley RN. Cardiac medications and their association with cardiovascular events in incident dialysis patients: cause or effect? *Kidney Int* 2004;65:1017–25. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00473.x.
- [28] Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381–92. doi:10.1055/s-2005-916671.
- [29] Aggarwal A, Kabbani SS, Rimmer JM, Gennari FJ, Taatjes DJ, Sobel BE, et al. Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2002;40:315–22. doi:10.1053/ajkd.2002.34510.
- [30] Fischer K-G. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:178–89. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00166.x.
- [31] De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LMJ, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782–9. doi:10.1001/jama.2009.1488.
- [32] Sarnak MJ, Foley RN. Cardiovascular mortality in the general population versus dialysis: a glass half full or empty? *Am J Kidney Dis* 2011;58:4–6. doi:10.1053/j.ajkd.2011.04.004.

- [33] Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:713–22.
- [34] Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:580–9. doi:10.1038/nrcardio.2009.121.
- [35] Wetmore JB, Shireman TI. The ABCs of cardioprotection in dialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2009;53:457–66. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.037.
- [36] Johnson SG, Rogers K, Delate T, Witt DM. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest* 2008;133:948–54. doi:10.1378/chest.07-2627.
- [37] Rapport REIN 2012 -http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2012_vdef.pdf. n.d.
- [38] KDIGO 2012 - KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease - *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335. - http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf. n.d.
- [39] HAS 2013 - Anémie chez l'insuffisant rénal comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1647166/fr/epo-fiche-bum. n.d.
- [40] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:872–81. doi:10.1681/ASN.2008080824.
- [41] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–33. doi:10.1681/ASN.2009030319.

TABLEAUX

tableau 1 : caractéristiques socio-démographiques et dialytiques à l'inclusion

	Résultats (N=502) n (%) ou m(σ)
Sexe	
Homme	318 (63.3%)
Femme	184 (36.7%)
Age à l'initiation de la dialyse	68.7 (13.7)
IMC	29.2 (6.6)
Tabagisme (actuel ou ancien)	190 (37.8%)
Etiologie	
Inconnue ou non renseignée	161 (32.1%)
Diabète	112 (22.3%)
Maladie rénale vasculaire dont HTA	80 (15.9%)
Glomérulonéphrites	38 (7.6%)
Polykystose rénale	30 (6.0%)
Pyélonéphrite	17 (3.4%)
Néphropathie tubulointerstitielle	7 (1.4%)
Autres	57 (11.4%)
Lieu de dialyse (à l'initiation)	
Centre lourd	463 (92.2%)
Autodialyse médicalisée	30 (6.0%)
Entraînement	9 (1.8%)
1 ^{ère} dialyse en urgence	87 (17.3%)
1 ^{ère} dialyse avec KT	205 (40.8%)
Fistule AV à la 1 ^{ère} dialyse	382 (76.1%)
Comorbidités et antécédents thrombotiques à l'initiation	
Fibrillation auriculaire	108 (21.5%)
Autres arythmies	83 (16.5%)
Valvulopathie mitrale	77 (15.3%)
Prothèse valvulaire	12 (2.4%)
Insuffisance cardiaque	173 (34.5%)
Artérite des membres inf	119 (23.7%)
Insuffisance coronarienne	142 (28.3%)
Diabète	
Total	260 (51.8%)
Type I	7 (1.4%)
Type II	253 (50.4%)
Syndrome coronarien aigu	
Total	138 (27.5%)
Avec sus-décalage ST	87 (17.3%)
Sans sus-décalage ST	21 (4.2%)
Sus-décalage NR	30 (6.0%)
AVC	
Total	55 (11.0%)
Ischémique	11 (2.2%)
Hémorragique	2 (0.4%)
Type NR	42 (8.4%)
AIT	15 (3.0%)
Embolie pulmonaire	23 (4.6%)
Thrombose veineuse profonde	45 (9.0%)
Thrombose artérielle	38 (7.6%)

Thrombose de la voie d'abord

25 (5.0%)

tableau 2 : Devenir des patients

comorbidités durant et à la fin du suivi

	Pendant le suivi	Tous
Fibrillation auriculaire	66 (13.1%)	174 (34.7%)
Autres arythmies	-	-
Valvulopathie mitrale	56 (11.2%)	133 (26.5%)
Prothèse valvulaire	1 (0.2%)	13 (2.6%)
Insuffisance cardiaque	15 (3.0%)	188 (37.5%)
Artérite des membres inf	42 (8.4%)	161 (32.1%)
Insuffisance coronarienne	22 (4.4%)	164 (32.7%)
Motif de fin de suivi		
		496 (98.8%)
Décès		186 (37.1%)
Transplantation		60 (12.0%)
Déménagement		12 (2.4%)
Sevrage		10 (2.0%)
DP		3 (0.6%)
Autre		2 (0.4%)
Date de point (30/06/13)		223 (44.4%)
Durée du suivi (en mois)		29.24 (14.88)

tableau 3 : indications de la prescription d'AAP et ACO

	tous N=502
Indication de la prescription des antiagrégants plaquettaires et/ou AVK précisée dans le dossier médical	
Oui	139 (27.7%)
Non	329 (65.5%)
Donné manquante	34 (6.8%)
Indication retenue après tenue du comité de validation	
AVK	
Fibrillation auriculaire	93 (18.5%)
Prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde	22 (4.4%)
Prévention des récurrences de thrombose des voies d'abord	15 (3.0%)
Prévention des récurrences d'embolie pulmonaire	11 (2.2%)
Autres indications	9 (1.8%)
Prévention des récurrences d'AVC / AIT	9 (1.8%)
Artérite des membres inférieurs	9 (1.8%)
Valvulopathie mitrale	9 (1.8%)
Prévention des récurrences de syndrome coronarien aigu	7 (1.4%)
Insuffisance cardiaque sévère	5 (1.0%)
Autres indications : Non identifiée	2 (0.4%)
Antiagrégants plaquettaires	
Prévention des récurrences de syndrome coronarien aigu	142 (28.3%)
Artérite des membres inférieurs	116 (23.1%)
Prévention des récurrences d'AVC / AIT	48 (9.6%)
Fibrillation auriculaire	33 (6.6%)
Autres indications	23 (4.6%)
Autres indications : Non identifiée	18 (3.6%)
Prévention des récurrences de thrombose des voies d'abord	12 (2.4%)
Insuffisance cardiaque sévère	11 (2.2%)
Valvulopathie mitrale	10 (2.0%)
Prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde	8 (1.6%)
Prévention des récurrences d'embolie pulmonaire	4 (0.8%)

tableau 4 : répartition des traitements de fond, et distribution des différents AAP et ACO

répartition des traitements de fond

patients, (N=502), n (%)	
AAP seuls	
total	225 (44,8%)
monothérapie	151 (30,1%)
bithérapie	74 (14,7%)
ACO seul	68 (13,5%)
AAP + ACO	80 (15,9%)

Traitement par AVK

	tout le suivi	début du suivi puis arrêt	en cours puis arrêt	en cours jusqu'au bout	total	aucune prise
Acenocoumarol	13 (2.59%)	3 (0.60%)	9 (1.79%)	8 (1.59%)	33 (6.57%)	469 (93,43%)
Fluindione	54 (10.76%)	0 (0.00%)	24 (4.78%)	31 (6.18%)	109 (21.71%)	393 (78.29%)
Warfarine	6 (1.20%)	0 (0.00%)	2 (0.40%)	8 (1.59%)	16 (3.19%)	486 (97.81%)

Traitement par antiagrégant plaquettaire

	tout le suivi	début du suivi puis arrêt	en cours puis arrêt	en cours jusqu'au bout	total	aucune prise
aspirine	113 (22.51%)	27 (5.38%)	10 (1.99%)	75 (14.94%)	225 (44.82%)	277 (55.18%)
Clopidogrel	19 (3.78%)	13 (2.59%)	16 (3.19%)	16 (3.19%)	64 (12.75%)	438 (87.25%)
aspirine + clopidogrel	31 (9.16%)	19 (3.78%)	28 (5.58%)	18 (3.59%)	96 (19.12%)	406 (80.88%)
aspirine + dipyridamole	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)	501 (99.80%)
prasugrel	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1(0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)	501 (99.80%)
ticagrelor	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1(0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)	501 (99.80%)

tableau 5 : Descriptif des événements durant le suivi

	Nombre de patients ayant	tous N=502
Au moins un événement thrombotique	232	46,2%
Au moins une thrombose de la voie d'abord	124	24,7%
Au moins une ischémie aiguë des MI	49	9,8%
Au moins un syndrome coronarien sans sus-décalage du ST	29	5,8%
Au moins une thrombose artérielle	28	5,6%
Au moins une thrombose veineuse profonde	22	4,4%
Au moins une autre ischémie	19	3,8%
Au moins un syndrome coronarien avec sus-décalage du ST	17	3,4%
Au moins un AVC ischémique	15	3,0%
Au moins un AIT	12	2,4%
Au moins une embolie pulmonaire	8	1,6%
Au moins un syndrome coronarien aigu (sans précision)	5	1,0%
Au moins un AVC (sans précision)	4	0,8%
Au moins un événement hémorragique	70	13,9%
Au moins une autre hémorragie grave	38	7,6%
Au moins une hémorragie digestive	35	7,0%
AVC hémorragique	4	0,8%
Au moins 1 événement thrombotique et hémorragique	45	9,0%
Au moins une thrombose de la voie d'abord	12	2,4%
Au moins une ischémie aiguë des MI	4	0,8%
Au moins une thrombose artérielle	6	1,2%
Au moins un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage ST	5	1,0%
Au moins une thrombose veineuse profonde	3	0,6%
Au moins une autre ischémie	3	0,6%
Au moins un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST	4	0,8%
Au moins un AVC ischémique	2	0,4%
Au moins un AIT	1	0,2%
Au moins une embolie pulmonaire	2	0,4%
Au moins un syndrome coronarien aigu (sans précision)	1	0,2%
Au moins un AVC (sans précision)	26	5,2%
Au moins une autre hémorragie grave	20	4,0%
Au moins une hémorragie digestive	4	0,8%
Nombre moyen d'événements thrombotiques	454	82,5%
par patients (n=502)	0,9	
par patients ayant eu au moins 1 événement (n=257)	1,8	
par patients ayant eu au moins 1 événement thrombotique (n= 232)	2,2	
	(1,7)	
Nombre moyen d'événements hémorragiques	96	17,5%
par patients (n=502)	0,2	
par patients ayant eu au moins 1 événement (n=257)	0,4	
par patients ayant eu au moins 1 événement hémorragique (n=70)	2,8 (2)	

tableau 6 : caractéristiques patients dans les 4 groupes

	traitement AAP/AVK des patients - pris 30 jours					Test
	total N=502	AAP seuls N=225	AVK seul N=68	AAP + AVK N=80	ni AAP ni AVK) N=129	
Décès avant la fin du suivi						
Non	316 (62.9%)	138 (61.3%)	34 (50.0%)	44 (55.0%)	100 (77.5%)	P = <0.001
Oui	186 (37.1%)	87 (38.7%)	34 (50.0%)	36 (45.0%)	29 (22.5%)	
Age à la dialyse						
N	502	225	68	80	129	P = <0.001
Moyenne (ET)	68.7 (13.7)	70.9 (11.8)	72.5 (10.0)	73.0 (9.6)	60.1 (16.7)	
Q1 / Médiane / Q3	61.0 / 71.5 / 79.0	63.0 / 73.0 / 80.0	65.5 / 75.0 / 80.0	67.5 / 74.5 / 80.0	45.0 / 63.0 / 75.0 0	
1ère séance de dialyse réalisée avec cathéter						
Non	293 (58.4%)	130 (57.8%)	34 (50.0%)	41 (51.3%)	88 (68.2%)	P = 0.038
Oui	205 (40.8%)	92 (40.9%)	33 (48.5%)	39 (48.8%)	41 (31.8%)	
DM	4 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ATCD de syndrome coronarien aigu						
Non	364 (72.5%)	133 (59.1%)	58 (85.3%)	49 (61.3%)	124 (96.1%)	P = <0.001
Oui	138 (27.5%)	92 (40.9%)	10 (14.7%)	31 (38.8%)	5 (3.9%)	
ATCD d'AVC ou AIT						
Non	438 (87.3%)	187 (83.1%)	57 (83.8%)	68 (85.0%)	126 (97.7%)	P = <0.001
Oui	64 (12.7%)	38 (16.9%)	11 (16.2%)	12 (15.0%)	3 (2.3%)	
ATCD de thrombose veineuse profonde						
Non	454 (90.4%)	204 (90.7%)	58 (85.3%)	67 (83.8%)	125 (96.9%)	P = 0.007
Oui	45 (9.0%)	21 (9.3%)	10 (14.7%)	11 (13.8%)	3 (2.3%)	
DM	3 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)	1 (0.8%)	
Fibrillation auriculaire à l'initiation ou pendant le suivi						
Non	328 (65.3%)	167 (74.2%)	22 (32.4%)	19 (23.8%)	120 (93.0%)	P = <0.001
Oui	174 (34.7%)	58 (25.8%)	46 (67.6%)	61 (76.3%)	9 (7.0%)	
Insuffisance cardiaque à l'initiation de la dialyse						
Non	329 (65.5%)	139 (61.8%)	37 (54.4%)	41 (51.3%)	112 (86.8%)	P = <0.001
Oui	173 (34.5%)	86 (38.2%)	31 (45.6%)	39 (48.8%)	17 (13.2%)	
Artérite des membres inf à l'initiation ou pendant le suivi						
Non	341 (67.9%)	129 (57.3%)	55 (80.9%)	34 (42.5%)	123 (95.3%)	P = <0.001
Oui	161 (32.1%)	96 (42.7%)	13 (19.1%)	46 (57.5%)	6 (4.7%)	
Diabète						
Non	242 (48.2%)	86 (38.2%)	36 (52.9%)	30 (37.5%)	90 (69.8%)	P = <0.001
Oui	260 (51.8%)	139 (61.8%)	32 (47.1%)	50 (62.5%)	39 (30.2%)	

Q1 : premier quartile
Q3 : 3ème quartile

Tableau 7 : répartition des événements selon les groupes traitements
traitement AAP/AVK des patients

	tous n=502	aap n=227	avk n=68	aap+avk n=81	pas de traitement n=126	Test
événements T totaux						
nombre de patients	232 (46,2%)	120 (52,8%)	30 (44,1%)	49 (60,4%)	33 (26,1%)	p = 0.012
nombre moyen d'événement/patient ayant fait un événement	2,2 (1,7)	2,2 (1,6)	2 (1,5)	2,8 (2,0)	1,7 (1,3)	p < 0.0001
Q1/médiane/Q3	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/2,0	2,0/2,0/4,0	1,0/1,0/2,0	
événements H totaux						
nombre de patients	70 (13,9%)	29 (12,7%)	12 (17,6%)	22 (27,1%)	7 (5,55%)	p = 0.438
nombre moyen d'événement/patient ayant fait un événement	2,8 (2,0)	3,2 (2,2)	2,3 (1,8)	2,6 (1,8)	2,4 (2,1)	p < 0.0001
Q1/médiane/Q3	1,0/2,0/3,0	2,0/2,0/5,0	1,0/2,0/2,5	2,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	
événements T + H						
nombre de patients	45 (9,0%)	21 (9,3%)	6 (8,8%)	14 (17,5%)	4 (3,1%)	p =0,006
nombre moyen d'événement/patient ayant fait un événement	1,9 (1,4)	1,8 (1,1)	1,8 (1,3)	2,6 (2,1)	1,4 (0,8)	
Q1/médiane/Q3	1,0/1,0/2,0	1,0/1,0/2,0	1,0/1,0/2,0	1,0/2,0/4,0	1,0/1,0/2,0	
événements T, sauf abords						
nombre de patients	108 (21,5%)	66 (29,3%)	11 (16,2%)	26 (32,5%)	5 (3,9%)	p < 0,0001
nombre moyen d'événement/patient ayant fait un événement	1,7 (1,1)	1,8 (1,2)	1,2 (0,4)	1,8 (1,0)	1,4 (0,5)	p = 0.338
Q1/médiane/Q3	1,0/1,0/2,0	1,0/1,0/2,0	1,0/1,0/1,0	1,0/2,0/2,0	1,0/1,0/2,0	

Q1 : premier quartile

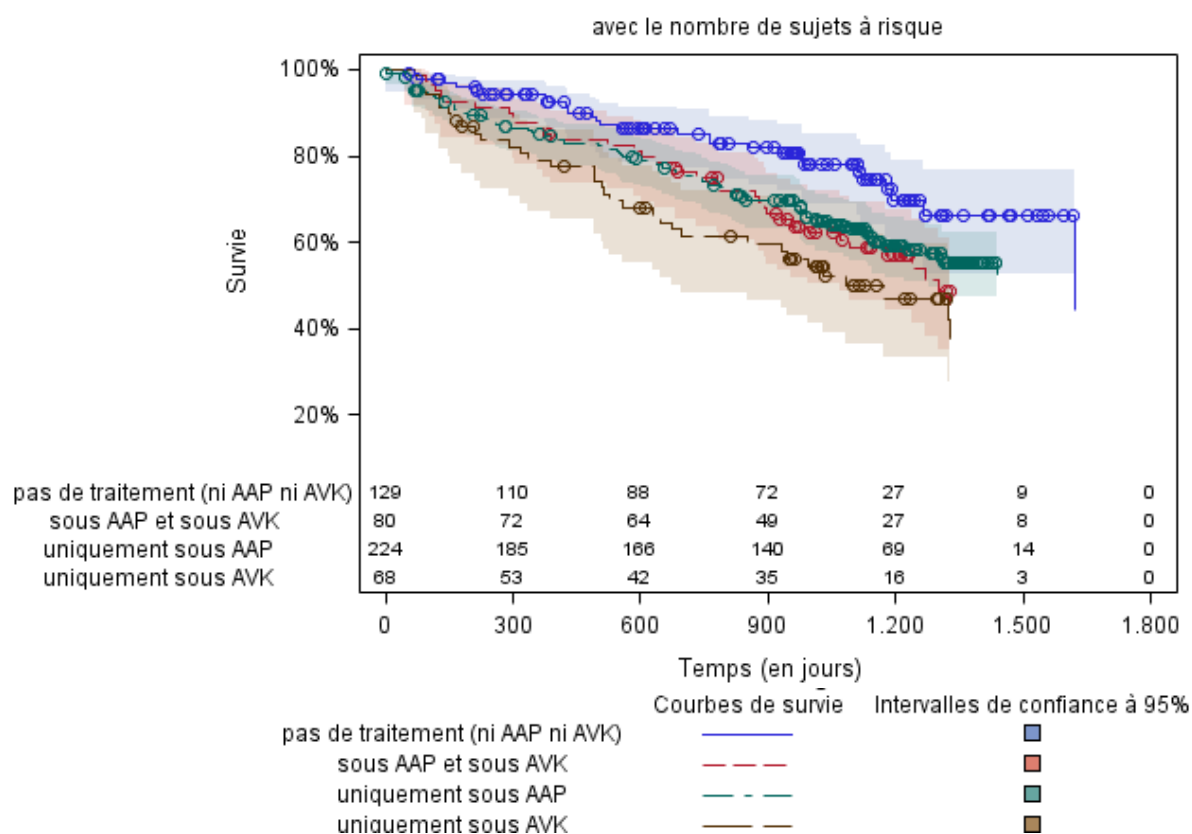
Q3 : 3ème quartile

T : thrombotiques

H: hémorragiques

FIGURES

Figure 1a : comparaison de la survie brute entre les 4 groupes (Kaplan-Meier)

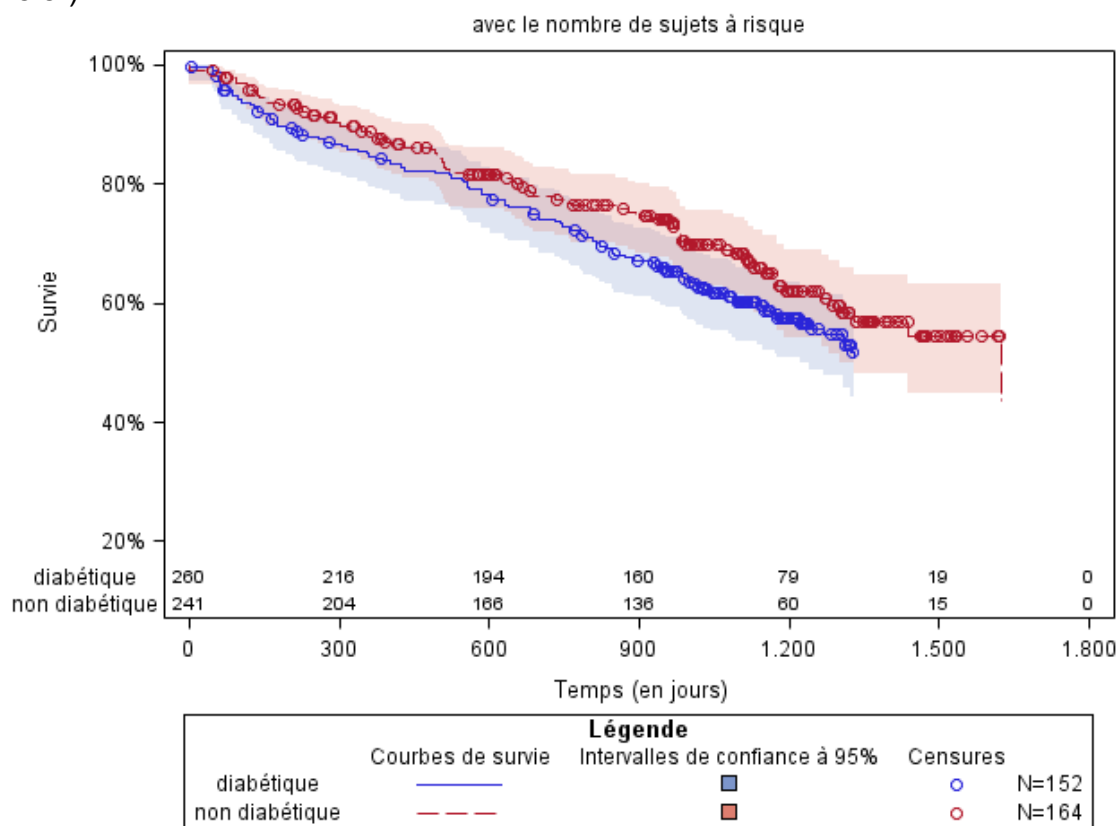


absence de différence significative de survie à la fin du suivi entre les groupes AAP, AVK, AAP + AVK.

Différence de survie entre le groupe sans traitement VS les autres groupes.

survie [IC à 95%]		à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans
pas de traitement		0.935 [0.875 ; 0.967]	0.831 [0.746 ; 0.889]	0.764 [0.664 ; 0.837]	0.664 [0.528 ; 0.768]
sous AAP et sous AVK		0.850 [0.751 ; 0.912]	0.748 [0.637 ; 0.829]	0.606 [0.485 ; 0.706]	0.457 [0.319 ; 0.585]
uniquement sous AAP	sous	0.845 [0.790 ; 0.887]	0.750 [0.686 ; 0.802]	0.642 [0.572 ; 0.703]	0.528 [0.438 ; 0.609]
uniquement sous AVK	sous	0.790 [0.671 ; 0.870]	0.613 [0.483 ; 0.720]	0.499 [0.366 ; 0.619]	0.376 [0.222 ; 0.529]

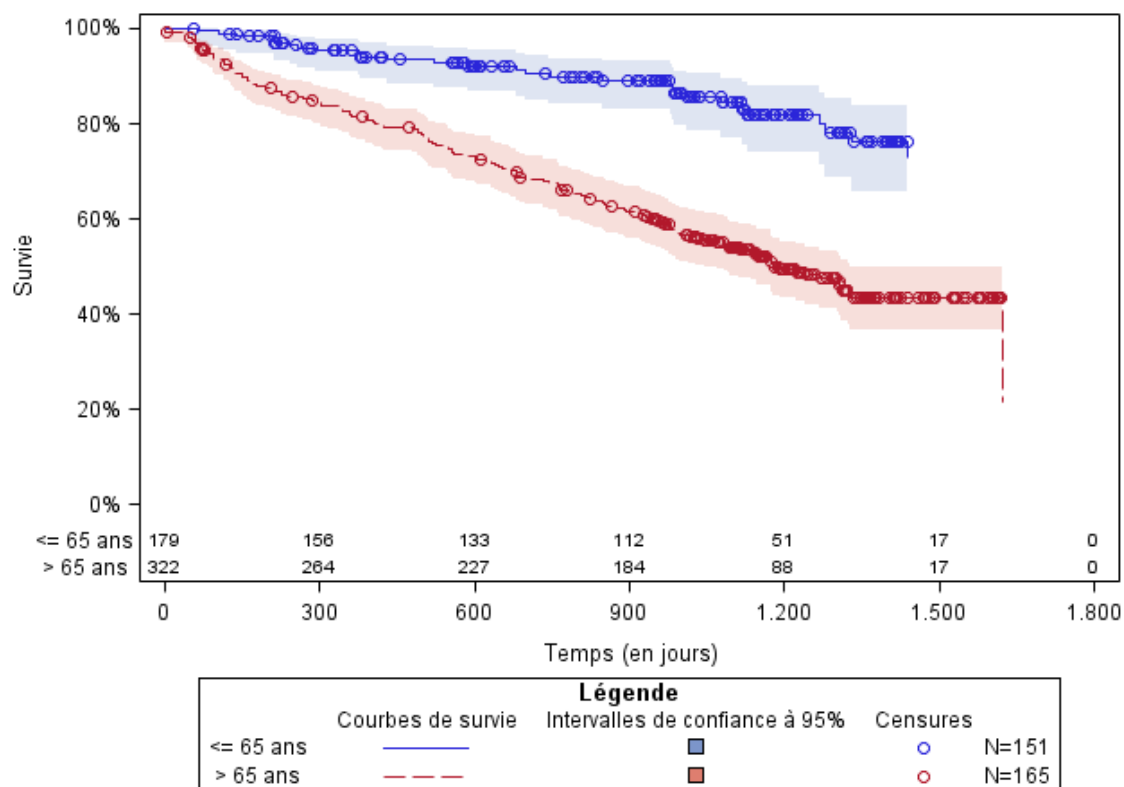
Figure 1b : comparaison de la survie brute entre les diabétiques et non diabétiques (Kaplan-Meier)



absence de différence significative de survie entre les diabétiques et non diabétiques

survie [IC à 95%]	à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans
diabétique	0.847 [0.796 ; 0.886]	0.742 [0.683 ; 0.791]	0.601 [0.535 ; 0.660]	0.507 [0.431 ; 0.579]
non diabétique	0.885 [0.836 ; 0.920]	0.774 [0.713 ; 0.824]	0.683 [0.613 ; 0.744]	0.545 [0.449 ; 0.632]

Figure 1c : comparaison de la survie brute entre les moins et les plus de 65 ans avec le nombre de sujets à risque



différence significative de survie brute à la fin du suivi entre les moins et les plus de 65 ans

survie [IC à 95%]	à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans
≤ 65 ans	0.953 [0.909 ; 0.977]	0.906 [0.849 ; 0.943]	0.844 [0.770 ; 0.896]	0.727 [0.601 ; 0.819]
> 65 ans	0.817 [0.770 ; 0.855]	0.681 [0.626 ; 0.730]	0.540 [0.481 ; 0.599]	0.433 [0.367 ; 0.498]

Fig 1 :

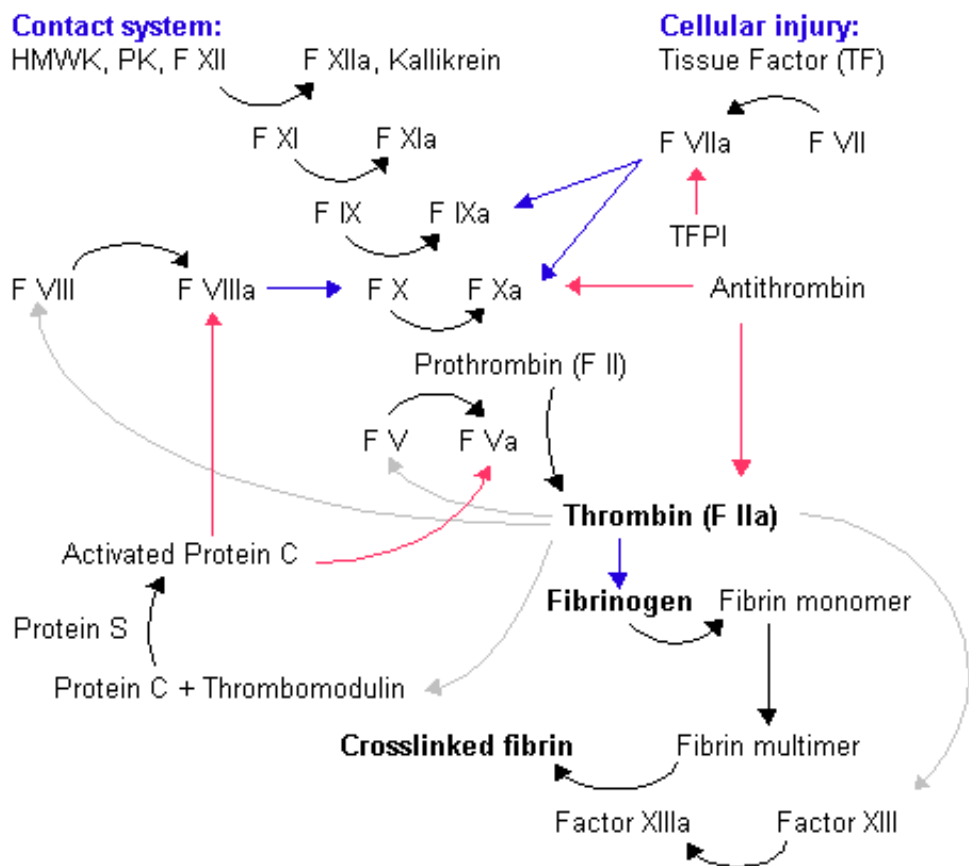
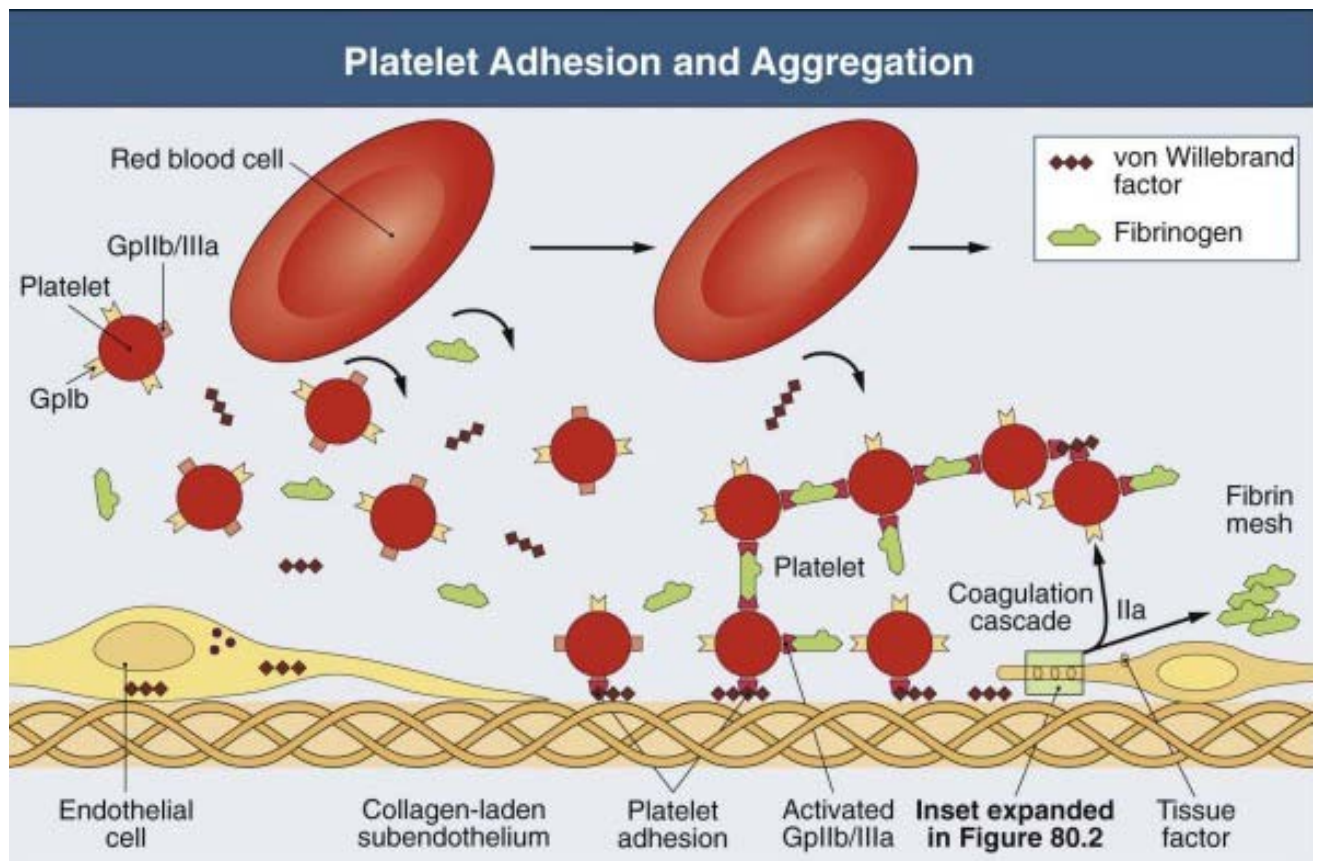


Fig 2 :

Fig 3 :

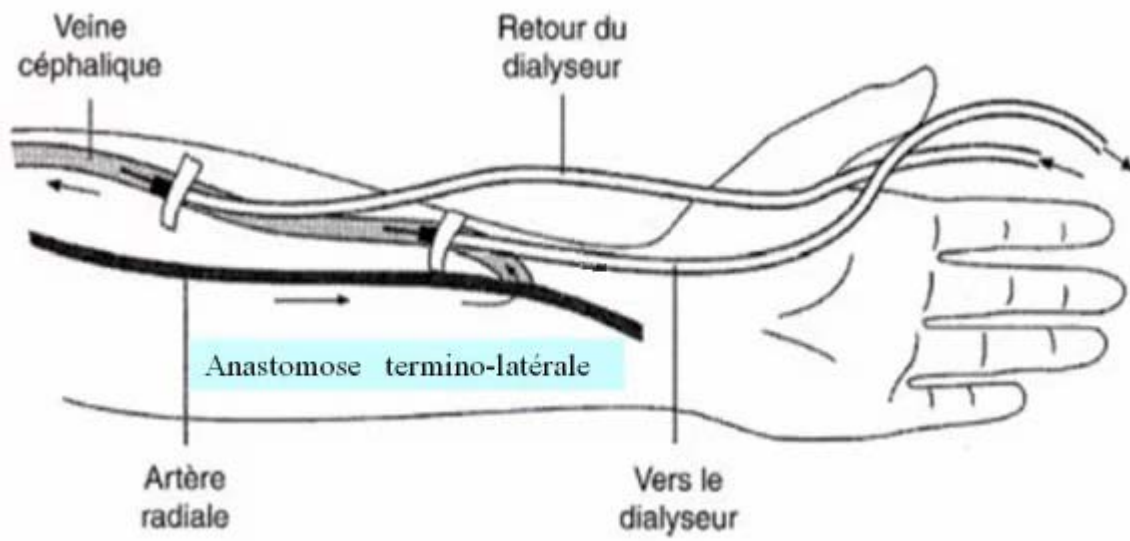


Fig 4

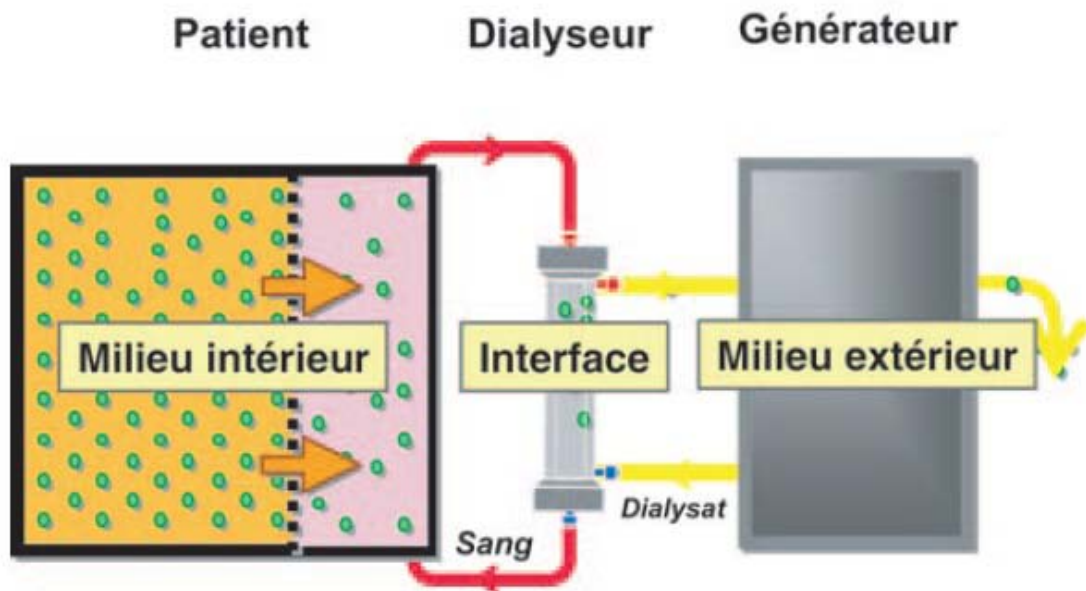


Fig 5 : diffusion

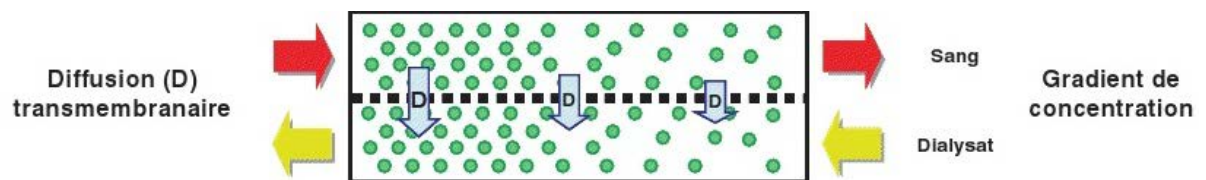


Fig 6 : convection

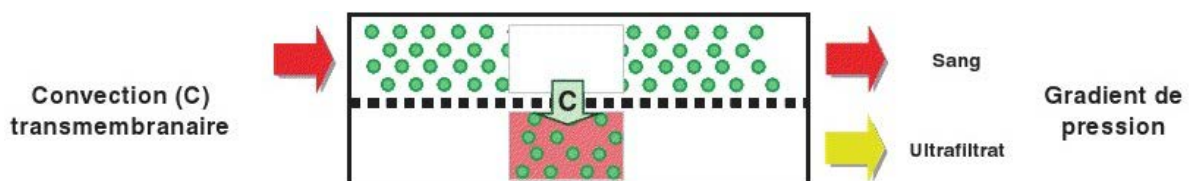


Fig 7 : adsorption

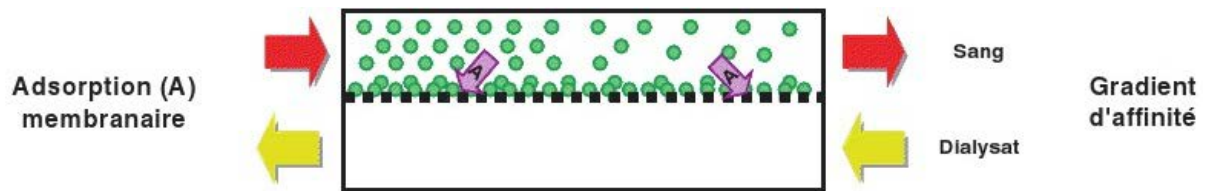


Fig 8 :

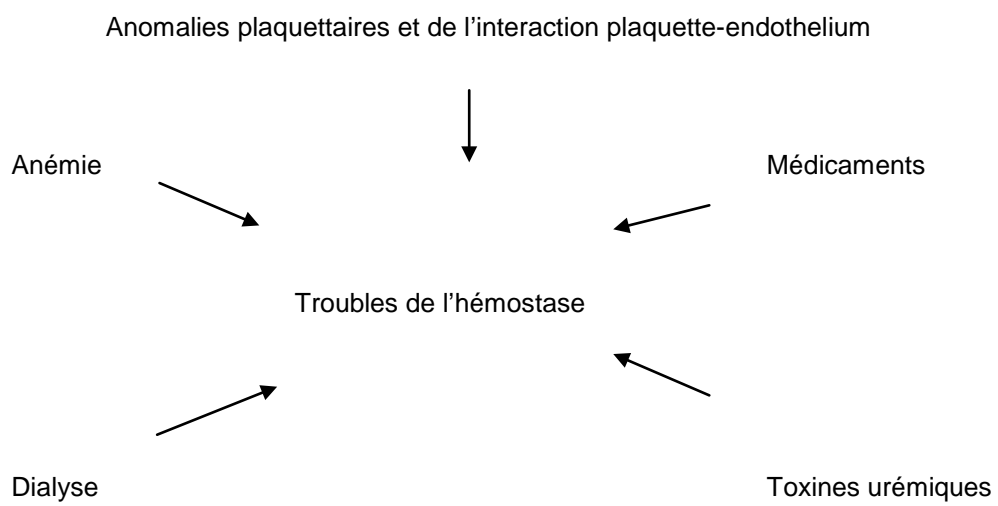


Fig 9 : CHA2DS2-VASc et risque d'AVC

CHA2DS2-VASc Risk	Score	CHA2DS2-VASc Score	Adjusted stroke rate (% / year)
		0	0
CHF or LVEF <40%	1	1	1.3
Hypertension	1	2	2.2
Age > 75	2	3	3.2
Diabetes	1	4	4
Stroke / TIA / Thromboembolism	2	5	6.7
Vascular Disease	1	6	9.8
Age 65-74	1	7	9.6
Female	1	8	6.7
		9	15.2

CHF = congestive heart failure; TIA - transient ischemic attack; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Fig 10 : Score HAS-BLED (37)

Caractéristiques	Points
HTA	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR labile	1
Age > 65ans	1
alcool et/ou médicaments	1 pour chacun
	Maximum 9 pts

L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg. L'insuffisance rénale est définie si dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$. La dysfonction hépatique est définie si hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale).

Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie).

Les médicaments : antiplaquettaires, AINS.

Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :

- Score 0 : risque hémorragique à 1,9
- Score 1 : risque hémorragique à 2,5
- Score 2 : risque hémorragique à 5,3
- Score 3 : risque hémorragique à 8,4
- Score 4 : risque hémorragique à 10,4
- Score \geq à 5 : risque hémorragique à 12,3.

Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score > 3 indique un «haut risque» nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti-thrombotique (ACO ou aspirine)

Fig 11 : arbre décisionnel dialyse (JASN 2009, Reinecke et al.)

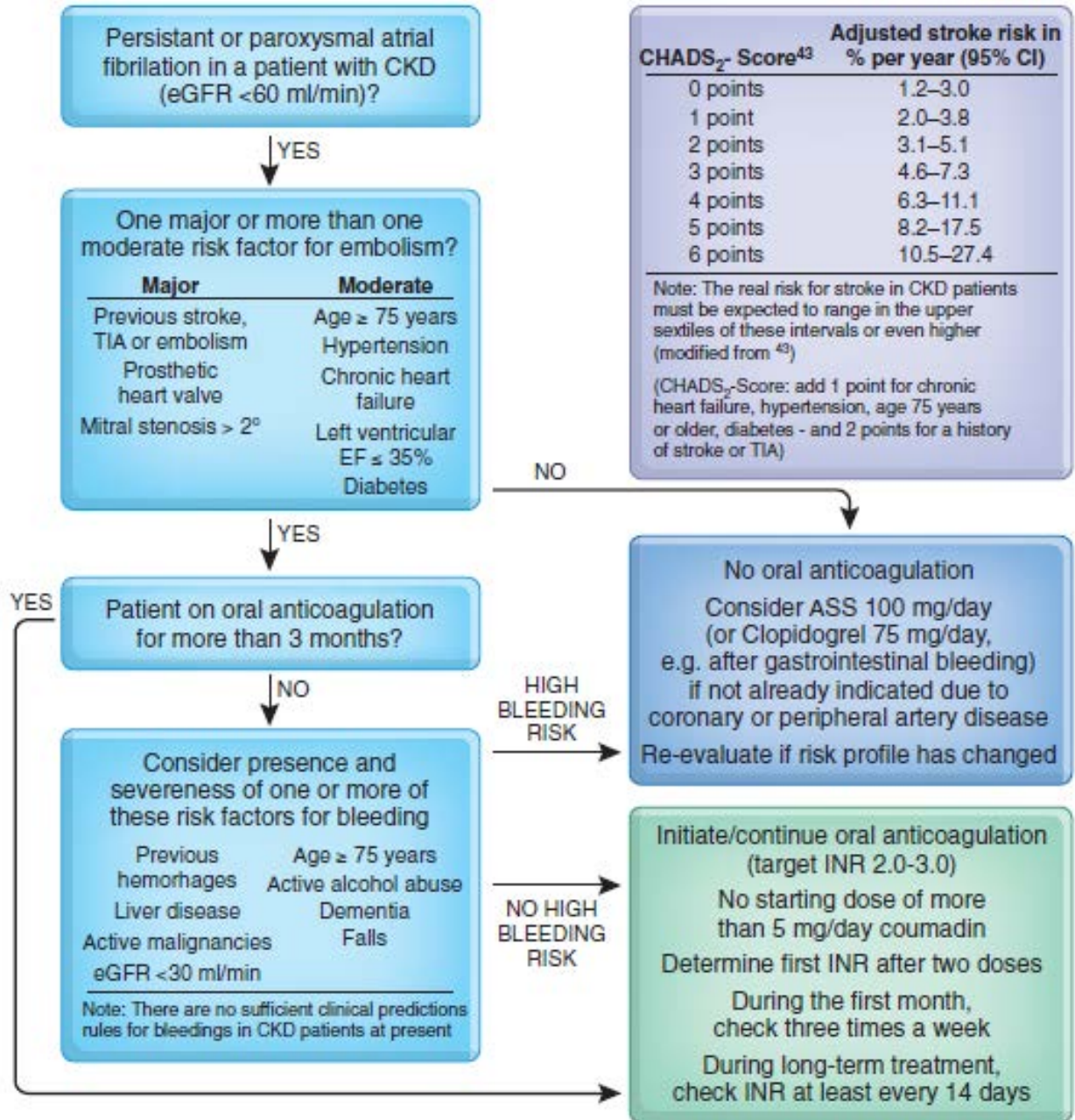


Fig 12 : Flow charts

PERMIS D'IMPRIMATURE

RESUME

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

introduction : les patients hémodialysés chroniques présentent des troubles de l'hémostase liés à l'IRCT, aux pathologies cardio-vasculaires, et aux traitement dont ils bénéficient. Ils présentent plus d'événement thrombotiques et hémorragiques que la population générale, avec une balance bénéfice/risque médicamenteuse moins connue. Le but de notre étude est de décrire les pratiques de prescription des antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux, et étudier l'impact de ces pratiques sur la survie et la survenue d'événements thrombotiques et/ou hémorragiques. **méthode** : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique sur 502 patients incidents en hémodialyse en lorraine entre 2009 et 2010. Ont été étudiés : la prescription d'anticoagulant oraux et antiagrégants plaquettaires, la survenue d'événements thrombotiques ou hémorragiques, la survie. **résultats** : il y a eu 550 événements durant le suivi, dont 454 événements thrombotiques et 96 événements hémorragiques. L'événement le plus fréquent était la thrombose d'abord vasculaire de dialyse. 60,7 %, des patients étaient traités par AAP, et 29,4% par AVK. Les patient présentaient le plus d'hémorragies, et de thrombose dans le groupe AAP + AVK. La survie étaient la meilleures chez les patients n'ayant aucun traitement antiagrégant ou anticoagulant. **discussion/conclusion** : contrairement à ce qui était attendu, nous avons retrouvé un nombre important de thromboses comparé aux hémorragies, qui sont pourtant plus souvent décrites dans la littérature. Les patients sans traitement AAP ou AVK ont le moins de comorbidités, le moins d'événement hémorragiques et thrombotiques, et la meilleure survie. La poursuite de l'analyse des données de cette étude devrait permettre de dégager un rapport bénéfice/risque des traitement AAP et AVK dans leur différentes utilisations.

TITRE EN ANGLAIS : Oral anticoagulants and antiplatelet agents : Practices, benefits, and risks in the chronic hemodialysis population. T2HD Study (Thrombosis and hemorrhage in hemodialysis)

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE NEPHROLOGIE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : insuffisance rénale chronique terminale; hémodialyse; thrombose; hémorragie; antiagrégant plaquettaire; anticoagulant

INTITULÉ ET ADRESSE : **UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex