



HAL
open science

Évènements hémorragiques dans une population gériatrique nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale

Thomas Trebesses

► **To cite this version:**

Thomas Trebesses. Évènements hémorragiques dans une population gériatrique nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale . Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01773116

HAL Id: dumas-01773116

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01773116>

Submitted on 20 Apr 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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°36

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Avril 2018

par

Thomas TREBESSES

Né le 08 Octobre 1988 à Bordeaux

**Evènements hémorragiques dans une population gériatrique
nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale.**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Florent GUERVILLE

Jury :

Madame le Professeur Nathalie SALLES

Présidente

Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL

Juge et Rapporteur

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA

Juge

Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

Juge

Madame le Docteur Véronique CRESSOT

Juge

Monsieur le Docteur Florent GUERVILLE

Juge et Directeur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°36

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Avril 2018

par

Thomas TREBESSES

Né le 08 Octobre 1988 à Bordeaux

**Evènements hémorragiques dans une population gériatrique
nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale.**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Florent GUERVILLE

Jury :

Madame le Professeur Nathalie SALLES	Présidente
Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL	Juge et Rapporteur
Monsieur le Professeur Philippe CASTERA	Juge
Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE	Juge
Madame le Docteur Véronique CRESSOT	Juge
Monsieur le Docteur Florent GUERVILLE	Juge et Directeur

Remerciements

Aux membres du jury

A ma présidente du jury, le Professeur Nathalie SALLES, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre confiance et pour m'avoir confié ce travail lors de mon semestre dans votre service. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Au Professeur Thierry COUFFINHAL, vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et d'en être le rapporteur. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon estime.

Au Professeur Philippe CASTERA, vous me faites l'honneur de juger ce travail, en tant que représentant de notre spécialité de Médecine Générale. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Au Docteur Aurélie LAFARGUE, je vous remercie de juger et d'apporter votre expertise en cardio-gériatrie à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Au Docteur Véronique CRESSOT, vos compétences et votre expérience au SSR gériatrique apportent une critique nécessaire à ce travail. Vous avez accepté de juger cette thèse, je vous en remercie et vous assure de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, le Docteur Florent GUERVILLE, un immense merci pour ton aide, ton soutien, ta rigueur et tes innombrables corrections et relectures tout au long de la rédaction de ce travail. Je n'aurais pas pu espérer meilleur directeur de thèse !

A mes parents, merci pour votre amour, votre soutien infailible et votre passion de la médecine. Ce jour marque la fin de mes études, et cette thèse est l'accomplissement d'années d'éducation et de travail. Je ne doute pas de la fierté que vous en tirez.

A mes frères, merci de me supporter et merci pour notre complicité à toute épreuve.

A mes grands-parents. A Papi et Mamie, merci pour votre présence et pour les spaghetti bolognaises tous les mercredis depuis près de 20 ans. A Papou et Mamou, déjà partis, merci pour tous ces souvenirs à Coarraze. Reposez en paix face au Gabizos.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, de Pau, Maucor, Kientzville, Luquet et Hossegor. A mon filleul Jean, à Bernard pour le couvert à chaque fois que je descends et pour toutes nos aventures pyrénéennes passées et à venir. A mon parrain Patrick et ma marraine Joëlle.

« On choisit pas ses parents, on choisit pas sa famille », comme dirait Maxime Le Forestier, mais je pouvais difficilement tomber mieux !

A ma belle-famille, de Houston à Grasse, merci pour votre gentillesse. Merci pour l'hébergement à Trespoey, ma seconde maison pendant ces trois semestres palois et même après. A Camille et Matt, from Aberdeen to Pau City (thank you for the translate of my abstract)!

A Charlotte, mon Etoile Polaire, ma Croix du Sud. Partout, pour toujours. Merci pour ta présence à mes côtés, ton soutien, ta patience.

Aux copains du lycée, Oïhan (fidèle parmi les fidèles) & Servane, Clément (« Et combien de saisons de misère... ») & Amélie, Edouard (plus lunatique tu oublies de respirer) & Gaëlle, Sophie (fille de la Dordogne) & Jérémie, Alice (triplette rouquine) & Vianney, Masse (le Basco-ricain) & Shivani (thanks for the corrections), Darre (Orthez capitale du Béarn) & Morgane, Julian (P1 du 1^{er} coup!) & Aurélia, Nico (tu vas l'ouvrir ce bar à vin?), Alex (alias Zizou) & Gisèle. Des années d'amitiés à entretenir !

Aux copains de la fac, Jojo & Marie-Neige (C'est joli NYC ?), Vincent (merci pour le pèlerinage annuel de Hossegor au San Nicolas, des moments inoubliables!) & Audrey (marathon girl), Thibaut (le Roux), Max (à quand le Tours?), Richou (agent infiltré chez l'ennemi, courage), Clairouze (c'est ENCORE cramé!), Kanav (Taloak !) & Claire, Hugues (Frère Côme de l'abbaye de Lagrasse), Charlotte (la Brune), Ninon (d'Oloron qui mange du jambon), Alice & Quentin (les châtelains). Une fois par semaine, par mois ou par an, c'est toujours une joie de vous retrouver.

Aux copains de l'Internat et les co-internes, Dorothee de la gastro paloise, Jérémie (Docteur ès Coca Light), Coriolis (le Dieu du Vent), Céline, Mylène et Nam-Nam du P6 à Agen, Charli (Garage ou Berry?), Romain (Eh mec), Clément, Jungy (la Comtesse), Tiphou (Bayonne ou Clermont?), Solène et Gilou des Urgences 64B, Judith, Camille et Marion de la Gériatrie à Pellegrin, Fabien (WSL is ON!), Pierre, Stephen, Caro, Laura, Marie, Cyrielle, Victoire, Sarah, Audrey, Sophie, Astrid et Olivier de la team Gynéco-Pédia de Pau, Sylvain (Allez Racing!) & Aurélie (je te plains), La Pince (niveau bleu/rouge) & Claire, Quy (Docteur Do), Marine (Aloha, ça farte?), Marie (de Pondichéry à Bordeaux). Que de souvenirs depuis 3 ans, des moments de joie, des moments de solitude, des coups de stress, des soirées, des staffs, des visites, des gardes, des sorties SMUR, des vanes, des rigolades, des raclettes, des randos, des apéros et bien plus encore.

Aux personnels médicaux et paramédicaux lors de tous mes stages, Hépatogastro-Entérologie, Urgences, Pédiatrie et Gynécologie de l'Hôpital de Pau, Médecine Interne P6 et Urgences à Agen, le Docteur Alemant à Gujan et le Docteur Boulais à La Teste et Gériatrie aigüe au 6^e aile 1 à Pellegrin. Merci pour votre accueil, votre gentillesse, votre patience, vos conseils et votre participation à l'apprentissage de mon métier au quotidien.

Aux médecins généralistes qui ont participé à mon étude.

Aux béarnais et aux girondins.
A mon idole Mark, à San Fernando et au mythique FCGB.

Abréviations

- AAP	Anti-Agrégants Plaquettaires
- AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AIT	Accident Ischémique Transitoire
- AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AOD	Anticoagulant Oral Direct
- AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Event in Atrial Fibrillation
- AVC	Accident Vasculaire Cérébral
- AVK	Anti-Vitamine K
- CHU	Centre Hospitalier Universitaire
- DDJ	Dose Définie Journalière
- DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
- EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- ESC	European society of Cardiology
- ETT	Echographie Trans Thoracique
- FA	Fibrillation Atriale
- HAS	Haute Autorité de Santé
- HTA	HyperTension Artérielle
- IDM	Infarctus Du Myocarde
- IMC	Indice de Masse Corporelle
- INR	International Normalized Ratio
- ISI	Index de Sensibilité International
- ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
- MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
- MMSE	Mini-Mental State Examination
- MNA	Mini Nutritional Assessment
- NACORA	Nouveaux AntiCoagulants Oraux et Risques Associés
- PAM	Pression Artérielle Moyenne
- PAS	Pression Artérielle Systolique
- PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
- RE-LY	Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy
- ROCKET AF	Rivaroxaban once daily Oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
- SFC	Société Française de Cardiologie
- SFGG	Société Française de Gériatrie et Gériatrie
- SSR	Service de Soins et Rééducation
- VPP	Valeur Prédictive Positive

Liste des figures et tableaux

Figure 1: Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs (AOD), des médicaments antivitaminase K (AVK) et de l'héparine	16
Figure 2: Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM.....	18
Figure 3: Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, données EGB	19
Figure 4: Diagramme de flux	28
Figure 5: Répartition des traitements anticoagulants	32
Figure 6 : Evènements survenus au cours du suivi.	33
Figure 7: Survie sans hémorragie grave censurée sur les décès.....	34
Figure 8: Critères de gravité des hémorragies	35
Figure 9: Survie sans hémorragie grave non censurée sur les décès.....	40
Figure 10: Adaptation posologique des AOD	42
Tableau 1: Caractéristiques des AVK	15
Tableau 2: Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux	18
Tableau 3: Caractéristiques générales des patients inclus	30
Tableau 4: Caractéristiques gériatriques des patients inclus.....	31
Tableau 5: Caractéristiques biologiques des patients inclus	31
Tableau 6: Localisation des hémorragies	34
Tableau 7: Caractéristiques générales des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave.....	36
Tableau 8: Caractéristiques gériatriques des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave	37
Tableau 9: Caractéristiques biologiques des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave	38
Tableau 10: Description de la spécialité d'origine du prescripteur en fonction du traitement introduit.....	40
Tableau 11: Répartition des traitements en fonction de la spécialité du prescripteur	41

Table des matières

Abréviations.....	5
Liste des figures et tableaux	6
I INTRODUCTION	9
1) La fibrillation atriale chez les patients âgés	9
1.1) Epidémiologie	9
1.2) Physiopathologie	9
1.3) Nosologie de la fibrillation atriale	9
1.4) Complications de la fibrillation atriale.....	10
1.5) Evaluation du risque embolique.....	11
1.6) Evaluation du risque hémorragique	12
2) Prévention des évènements thrombo-emboliques : le traitement anticoagulant	13
2.1) Recommandations.....	13
2.2) Epidémiologie des anticoagulants.....	14
2.3) Les Anti-Vitamines K (AVK).....	15
2.4) Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)	17
3) L'aspect gériatrique	21
II OBJECTIFS	23
III MATERIELS ET METHODES	24
1) Type d'étude	24
2) Population de l'étude.....	24
3) Constitution des groupes.....	24
4) Recueil des données	25
5) Paramètres étudiés.....	25
6) Statistiques.....	27
IV RESULTATS	28
1) Diagramme de flux.....	28
2) Caractéristiques de la population	29
3) Description des hémorragies	33
4) Description de la mortalité	39
5) Description des spécialités des prescripteurs.....	40
6) Evaluation du respect des indications thérapeutiques	41

7) Evaluation du respect des posologies des AOD	42
V DISCUSSION.....	43
1) Résumé des principaux résultats	43
2) Discussion de la méthode	44
3) Discussion des Résultats	45
3.1) Analyse de la population incluse	45
3.1.1) Age	46
3.1.2) Genre.....	46
3.1.3) Institutionnalisation	46
3.1.4) Comorbidités.....	47
3.1.5) Démence	47
3.1.6) Dénutrition.....	48
3.1.7) Chutes	49
3.1.8) Fonction rénale	50
3.1.9) Biologie.....	51
3.1.10) Polymédication.....	51
3.1.11) Prescription d'Aspirine	52
3.1.12) Scores de risque	52
3.2) Analyse des hémorragies.....	53
3.3) Analyse de la mortalité	55
3.4) Analyse des prescriptions	56
VI CONCLUSION.....	59
VII BIBLIOGRAPHIE.....	60
VIII ANNEXES	69
1) Annexe 1 : Indice de Charlson.....	69
2) Annexe 2 : Index de Barthel	70
IX SERMENT MEDICAL	72
Abstract	73

I INTRODUCTION

1) La fibrillation atriale chez les patients âgés

1.1) Epidémiologie

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population générale. Elle affecte 600 000 à 1 000 000 de personnes en France, dont deux tiers sont âgées de 75 ans ou plus (1). La prévalence et l'incidence de la FA augmentent avec l'âge. Après 75 ans, plus de 26 cas pour 1000 sujets sont observés contre 4,1 dans la population générale (2). Ainsi, près de 70% des patients en FA ont plus de 75 ans. Le coût moyen de la prise en charge d'un patient en FA est de l'ordre de 3000 euros annuel. Le coût global de la maladie est de l'ordre de 2,5 milliards d'euros dont la moitié est due aux frais d'hospitalisation (3).

1.2) Physiopathologie

La FA se définit comme la disparition d'une activité électrique auriculaire organisée au profit de dépolarisations anarchiques, rapides (400 à 600 par minute), responsables de la perte de la contraction auriculaire et de l'accélération de la fréquence ventriculaire. L'origine électrophysiologique de la FA du sujet âgé se trouve dans la constitution de multiples circuits de micro-réentrée. Dans certains cas, il s'agit de foyers anormaux dans les veines pulmonaires (4). Ceux-ci s'organisent au sein d'un myocarde auriculaire rendu hétérogène par la fibrose consécutive au vieillissement ou à une augmentation de pression dans les oreillettes causée par une insuffisance ventriculaire ou par une valvulopathie (5).

1.3) Nosologie de la fibrillation atriale

Les recommandations américaines et européennes distinguent cinq types de FA : la FA « nouvellement diagnostiquée » (sans notion de durée ou de présence et gravité de symptômes), la FA « paroxystique » (réduction spontanée en moins de sept jours), la FA « persistante » (absence de réduction spontanée dans les sept jours), la FA « persistante prolongée » (durée supérieure à 1 an pour laquelle un traitement anti-arythmique est envisagée) et la FA « permanente » en cas d'échec ou d'impossibilité de cardioversion. La FA pouvant évoluer au cours de la vie d'un sujet, ces différentes catégories ne s'excluent pas

mutuellement, et il est difficile d'apprécier les prévalence et incidence de chaque type de FA (6-7)

La fibrillation atriale est traditionnellement divisée en FA valvulaire et FA non valvulaire (8).

Bien que différentes définitions existent, la FA valvulaire correspond en général soit à la FA sur valves cardiaques mécaniques, soit à la FA sur maladie valvulaire rhumatismale et notamment sur sténose mitrale. Cette classification influe sur le choix du traitement anticoagulant, essentiellement à cause du risque majoré d'AVC dans la FA valvulaire (5) (8).

1.4) Complications de la fibrillation atriale

Les principales complications de la FA sont l'insuffisance cardiaque, expliquée par la chute du débit cardiaque et la difficulté de remplissage du ventricule gauche, et les embolies dont le risque dépend de la cardiopathie sous-jacente : il est multiplié par 15 en cas de FA valvulaire et par 5 en cas de FA non valvulaire. L'embolie est cérébrale dans 85% des cas (3). La mortalité des sujets de plus de 75 ans en FA est de l'ordre de 8 pour 100 patients-années, dont la moitié d'origine cardiovasculaire (9).

Environ 20% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont dus à une cardiopathie emboligène, dont la FA est la plus fréquemment mise en cause (50%). Le risque d'embolie systémique et d'AVC augmente avec l'âge. Le risque attribuable à la FA pour les AVC passe de 1,5 (50-59ans) à plus de 23% dans la tranche d'âge de 80 à 89 ans. La sévérité augmente également avec l'âge: plus de deux tiers des plus de 80 ans après un AVC décèdent ou présentent une dépendance dans leur vie quotidienne (2).

Les AVC sont la première cause de handicap d'origine non traumatique en France. Ils peuvent provoquer de multiples déficiences telles que des hémipariés, troubles de la sensibilité, spasticité, troubles de la déglutition, déficiences visuelles, troubles urinaires et troubles cognitifs avec en particulier des troubles du langage et des apraxies. Ces déficiences entraînent des incapacités majeures pour les patients qui nécessitent une lourde prise en charge pluridisciplinaire : médicale avec les traitements médicamenteux (antalgiques, toxine botulique,...), paramédicale avec intervention de kinésithérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, ergothérapeutes, infirmières,... et sociale (auxiliaires de vie, aides financières,...) (10). La prévalence globale de la démence un an après un AVC varie de 7,4 à 41,3% en fonction des études. Les patients ayant eu un AVC ont 9 fois plus de risque de développer une démence à 1 an que les témoins sans AVC. Cela pose également le problème du maintien à domicile et de l'institutionnalisation (11).

1.5) Evaluation du risque embolique

Les sujets âgés présentent le risque le plus élevé de faire un AVC en présence d'une FA mais également le risque hémorragique le plus élevé sous anticoagulant. Afin d'estimer l'importance de ces risques, des scores, non spécifiques d'une tranche d'âge, ont été mis à la disposition des praticiens. Ces scores ont été validés avec les anti-vitamines K (AVK) et leur application a été extrapolée aux anticoagulants oraux directs (AOD).

Le risque de faire un AVC en présence d'une FA n'est pas homogène et dépend d'un certain nombre de facteurs. Le risque embolique peut être estimé par le score CHA₂DS₂-VASc (12). Les items de ce score sont :

- insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche (**C**ongestive heart failure)
- Hypertension artérielle (**H**TA)
- **A**ge supérieur ou égal à 75 ans
- **D**iabète
- AVC ou accident ischémique transitoire (AIT) ou accident thrombo-embolique (**S**troke)
- maladie **V**asculaire : infarctus du myocarde (IDM) ancien, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), athérome aortique
- **A**ge compris entre 65 et 74 ans
- **S**exe féminin

Une pondération se fait sur plusieurs items et notamment sur l'âge supérieur à 75 ans. Ce score est proposé par les recommandations européennes pour la prise de décision d'introduction d'un traitement anticoagulant dans la FA. Quel que soit le type de FA, un score à 1 (risque de 1,3% d'AVC par an) doit faire discuter l'initiation d'un traitement et un score supérieur ou égal à 2 (risque de 2,2% et plus d'AVC par an) le recommande (5).

1.6) Evaluation du risque hémorragique

L'évaluation du score hémorragique peut se faire à l'aide de différents scores. Ceux-ci n'indiquent ni ne contre-indiquent un traitement anticoagulant mais apportent une estimation du risque hémorragique au prescripteur, s'il décide d'initier un traitement.

L'European Society of Cardiology (ESC) propose d'utiliser le score HAS-BLED pour estimer le risque hémorragique. Il repose sur les items suivants (13):

- **HTA**
- insuffisance rénale ou hépatique (**A**bnormal renal and liver function)
- AVC (**S**troke)
- antécédent de saignement (**B**leeding)
- international normalized ratio (INR) **L**abile
- âge supérieur à 65 ans (**E**lderly)
- co-médication par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antiagrégants plaquettaires ou prise d'alcool (**D**rugs or alcohol)

C'est le seul score qui a une valeur prédictive positive du risque d'hémorragie intracérébrale (14). Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement.

Le score HEMORR2HAGES a été créé afin d'améliorer la sensibilité de l'estimation du risque hémorragique dans la population âgée poly-pathologique. Elle modifie la pondération de certains items du score HAS-BLED et rajoute des items fréquemment retrouvés dans la population âgée et susceptibles d'augmenter leur risque de saignement. Les items sont (15):

- maladie rénale ou hépatique (**H**epatic or renal disease)
- alcoolisme (**E**thanol)
- affection **M**aligne
- âge supérieur à 75 ans (**O**lder age)
- thrombopénie (**R**educed platelet)
- antécédent hémorragique (**R**ebleeding risk)
- **HTA** non contrôlée
- **A**némie
- prédisposition **G**énétique (polymorphisme CYP 2C9)
- risque de chute, maladie neurologique ou psychiatrique (**E**xcessive fall risk)
- antécédent d'AVC (**S**troke)

Le score ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) a été créé plus récemment (2015) et se veut plus simple d'utilisation pour une évaluation du risque hémorragique équivalente. Il repose sur 5 items (16):

- âge supérieur ou égal à 75 ans (**O**lder age)
- anémie ou diminution de l'hématocrite (**R**educed haemoglobin/Hct/anaemia)
- antécédent hémorragique (**B**leeding history)
- insuffisance rénale (**I**nsufficient kidney function)
- co-médication par antiagrégant plaquettaire (**T**reatment with antiplatelet)

Les évaluations des risques embolique et hémorragique reposent sur des critères similaires. Les sujets à plus haut risque embolique sont donc souvent aussi ceux à plus haut risque hémorragique. On remarque que la population âgée est particulièrement à risque, le critère « âge » étant souvent pondéré à la hausse. Plusieurs études ont montré une équivalence dans la prédiction des événements hémorragiques de ces différents scores dans la population générale (17-18), mais une étude française a montré une infériorité du score HAS-BLED par rapport aux scores HEMORR2HAGES et ORBIT dans une population de plus de 80 ans (19).

Malgré ce sur-risque hémorragique dans la population âgée fragile, le rapport bénéfices/risques des anticoagulants dans la FA est souvent en faveur de leur utilisation comme le préconisent les différentes recommandations internationales.

2) Prévention des événements thrombo-emboliques : le traitement anticoagulant

2.1) Recommandations

L'introduction d'un traitement anticoagulant dans la FA pour la prévention des événements thrombo-emboliques est codifiée par plusieurs recommandations qui cependant divergent entre elles quant à la classe thérapeutique à utiliser en première intention.

Les recommandations de l'ESC de 2016 préconisent l'utilisation d'AOD en l'absence de contre-indication, en préférence aux AVK. Elle recommande de traiter par anticoagulant les hommes à partir d'un score CHAD2DS2-VASc supérieur ou égal à 2 ou à partir de 1 en fonction des caractéristiques du patient et de son choix. Pour les femmes, elle recommande

le traitement à partir d'un score de 3 ou à partir de 2 avec un choix individualisé. Il s'agit de recommandation de classe I, niveau A. La monothérapie par anti-agrégant plaquettaire en prévention des complications thrombo-emboliques de la FA n'est plus recommandée (III, A). Les AOD sont contre-indiqués en cas de FA valvulaire, donc en présence de valve cardiaque mécanique (III, B) ou de rétrécissement mitral modéré à sévère (III, C). Contrairement à sa recommandation précédente de 2010 où l'ESC soulignait le manque de données concernant les sujets très âgés, polypathologiques ou polymédiqués, la nouvelle recommandation insiste sur la « sous-utilisation d'anticoagulants oraux dans la population âgée » (AVK et AOD confondus) malgré un « plus grand bénéfice » chez eux que chez les jeunes (5).

Les recommandations conjointes de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et de la Société Française de Cardiologie (SFC) reprennent l'argumentaire de l'ESC. Elles soulignent le principe de précaution chez les sujets fragiles de plus de 80 ans (3).

Contrairement aux autres sociétés savantes, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne privilégie pas les AOD aux AVK. Dans sa recommandation de 2014, les AVK restent le traitement de référence et les AOD ne représentent qu'une alternative, uniquement dans la FA non valvulaire en cas d'INR labile (20). Dans le cadre de cette alternative, lorsque le choix entre les trois AOD est possible, l'apixaban est mis en avant (21).

La mise à jour de cette recommandation devrait être publiée début 2018 et recommander les mêmes choix thérapeutiques que l'ESC.

Les recommandations américaines préconisent l'utilisation des AVK en première intention tout comme l'apixaban, devant le dabigatran et le rivaroxaban (22).

2.2) Epidémiologie des anticoagulants

La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux a été estimée à 1,5 millions de personnes avec un âge moyen de 72,5 ans, dont plus de 30% de ont plus de 80 ans. Les sujets âgés sont donc une population particulièrement concernée par les anticoagulants. Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7% des sujets âgés de 65 ans ou plus ont été exposés au moins une fois à un traitement anticoagulant en 2013 (13,4% en 2011). Le rapport de l'ANSM de 2014 (23) montre que la consommation des anticoagulants oraux augmente progressivement ces dix dernières années en France. Les ventes des AVK ont doublé entre 2000 et 2012 avec une décroissance à partir de 2013, probablement liée à la mise en disposition récente (2009) en France des AOD, dont les ventes ont progressé rapidement de 1 million de Doses Définies Journalières (DDJ) en 2009 à 117 millions en 2013 (contre 313 millions de DDJ pour les AVK).

2.3) Les Anti-Vitamines K (AVK)

Pendant des décennies, les médicaments anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle dite des anti-vitamines K (AVK) : coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et dérivés de l'indanédione (fluidione).

	AVK	Nom commercial	Liaison protéique	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Dérivés de l'indanédione	Fluidione	Préviscan® 20 mg	95 %	30 h	48 h
Dérivés coumariniques	Acéno-coumarol	Sintrom® 4 mg			
		Mini-Sintrom® 1mg	97 %	8-9 h	24 h
	Warfarine	Coumadine® 2 et 5 mg	97 %	35-45 h	96-120 h

Tableau 1: Caractéristiques des AVK (24)

Cette classe a été découverte en 1940 par K. Link et H. Campbell aux Etats-Unis en étudiant du trèfle doux (mélilot) suspecté d'être responsable d'accidents hémorragiques chez les bestiaux le consommant moisi. Ils découvrent qu'il contient du 3,3'-méthylènebis (4-hydroxycoumarine) dont la fermentation conduit à des effets anticoagulants. En 1948, la warfarine est synthétisée. Son mécanisme d'action ne fut identifié qu'en 1974.

La vitamine K intervient au dernier stade de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S). La vitamine K est un co-facteur de la carboxylase. Seuls les facteurs gammacarboxylés peuvent se lier aux phospholipides des membranes cellulaires et participer à la formation de thrombine. La vitamine K a également un rôle dans la gammacarboxylation des protéines C et S. Pour jouer son rôle de co-facteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous sa forme réduite. Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes : la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase. Ainsi les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de coagulation (figure 1). Compte-tenu des demi-vies hétérogènes des facteurs de la coagulation impliqués, la latence d'action de l'AVK est plus dépendante de la demi-vie des facteurs de coagulation que de la demi-vie de l'anticoagulant lui-même. Les AVK sont métabolisés par le foie en dérivés inactifs puis sont éliminés par voies biliaire et rénale. Pour les dérivés coumariniques, la principale voie métabolique implique le cytochrome P450 2C9.

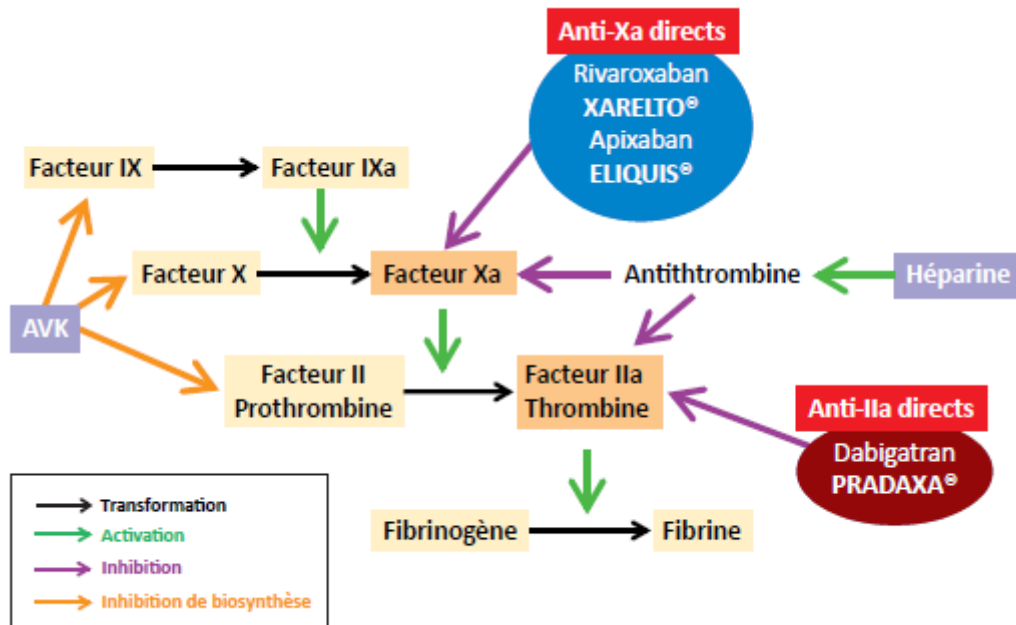


Figure 1: Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs (AOD), des médicaments antivitamine K (AVK) et de l'héparine (25).

Les avantages des AVK sont la prise orale unique quotidienne favorisant l'observance, leur efficacité dans la prévention des événements thrombo-emboliques dans la FA (étude BAFTA) (9). Il existe un antidote en cas de surdosage et/ou d'hémorragie. L'administration de vitamine K ou de concentré de facteurs vitamine K dépendants (PPSB ou Kaskadil©) permet d'antagoniser le traitement AVK rapidement.

Cependant les AVK ne sont pas d'un maniement facile. Ils imposent un contrôle régulier de l'INR. L'INR correspond au rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin, élevé à la puissance de l'index de sensibilité international (ISI). Leur marge thérapeutique est étroite. Dans le cas de la FA, l'INR cible se situe entre 2 et 3 (en l'absence de prothèse valvulaire mécanique). Plusieurs études ont montré que le temps passé dans l'intervalle cible de l'INR n'était que de 50 à 60% des cas. Une fois sur deux, le traitement expose donc le patient à des risques d'accidents ischémiques (INR inférieur à 2) ou hémorragiques (INR supérieur à 3) (14). Ces molécules ont un délai d'action long, nécessitant une couverture par anticoagulants injectables lors de leur initiation dans certaines indications. Ils présentent une importante variabilité intra et inter-individuelle. L'effet anticoagulant des AVK peut être modifié par des interactions médicamenteuses ou alimentaires ainsi que lors de pathologies aiguës.

Le rapport bénéfices/risques des AVK dans la FA est établi depuis longtemps. Les études AVK versus placebo montrent une diminution du risque relatif d'AVC de 65% avec une diminution de la mortalité totale de 25% (26). Le bénéfice « net » des AVK dans cette indication a également été évalué, notamment chez les personnes âgées. Dans l'étude ATRIA (27) qui comptabilise les AVC ischémiques évités et les hémorragies cérébrales induites sous AVK, il

n'a été observé de bénéfice net significatif qu'après 75 ans. Cela s'explique par l'augmentation du risque emboligène de la FA à mesure de l'avancée en âge.

Les AVK sont également plus efficaces que l'Aspirine dans la prévention des événements thrombo-emboliques dans la FA avec un même risque hémorragique (28).

Cependant, avant l'apparition des AOD, environ 50% de la population éligible recevait effectivement un traitement anticoagulant par AVK, du fait d'une contre-indication à ce traitement ou de l'impossibilité de le conduire de façon optimale. Les principales motivations des professionnels de santé à la non-prescription (ou à la prescription à minima d'Aspirine) des AVK dans la population âgée étaient le risque hémorragique et la démence évoluée des patients (29). Les AVK sont l'une des premières classes thérapeutiques pourvoyeuses d'effets secondaires médicamenteux. Leur risque hémorragique est étudié depuis plusieurs dizaines d'années. Selon l'ANSM, ils sont la première classe pharmacologique responsable d'accidents iatrogènes graves et représentent la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux (12,3%) soit environ 17000 hospitalisations par an. On estime entre 5000 et 6000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an en France.

2.4) Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

2.4.1) Historique et mode d'action

C'est dans ce contexte que l'industrie pharmaceutique recherche des alternatives aux AVK. Les objectifs principaux du développement de ces nouvelles molécules étaient de s'affranchir des contraintes de surveillance biologique, de proposer une action pharmacologique prévisible, rapide et plus stable, de limiter les interactions médicamenteuses et alimentaires et de réduire le risque hémorragique.

Les AOD disponibles en France sont:

- Le dabigatran (Pradaxa®) : inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa), obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2008 et française en 2009.
- Le rivaroxaban (Xarelto®) : inhibiteur direct du facteur Xa, obtention de l'AMM européenne en 2008 et française en 2009.
- L'apixaban (Eliquis®) : inhibiteur direct du facteur Xa, obtention de l'AMM européenne en 2011 et française en 2012.

A noter, l'existence de l'édoxaban (Lixiana) qui est aussi un inhibiteur direct du facteur Xa, qui a obtenu l'AMM européenne en 2015 et l'accord de remboursement par la Commission

de transparence de la HAS en 2016 mais qui n'est pas encore commercialisé en France, ainsi que le bétrixaban, inhibiteur direct du facteur Xa, en cours de développement.

DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Non commercialisé
Mécanisme d'action	Inhibiteur direct de la thrombine (IIa)	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur Xa
Biodisponibilité	3-7%	Sans aliments : 66% Avec aliments : près de 100%	50%	62%
Pro-drogue	Oui	Non	Non	Non
Absorption avec alimentation	Pas d'effet	+39%	Pas d'effet	+6-22%
Absorption avec IPP	-12-30%	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Demi-vie d'élimination	12-17 h	Sujet jeune : 5-9 h Sujet âgé : 11-13 h	12 h	9-11 h
Élimination urinaire	80%	Environ 35%	Environ 27%	Environ 50%
Tests de la coagulation (INR/TCA)	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables
Antidote	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Coût*	75,78 € (60 gel à 110 mg)	71,02 € (28 cps à 20 mg)	172,28 € (60 cps à 5 mg)	-

Tableau 2: Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux (29-30).

Les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009, concomitant à la décroissance des ventes des AVK.

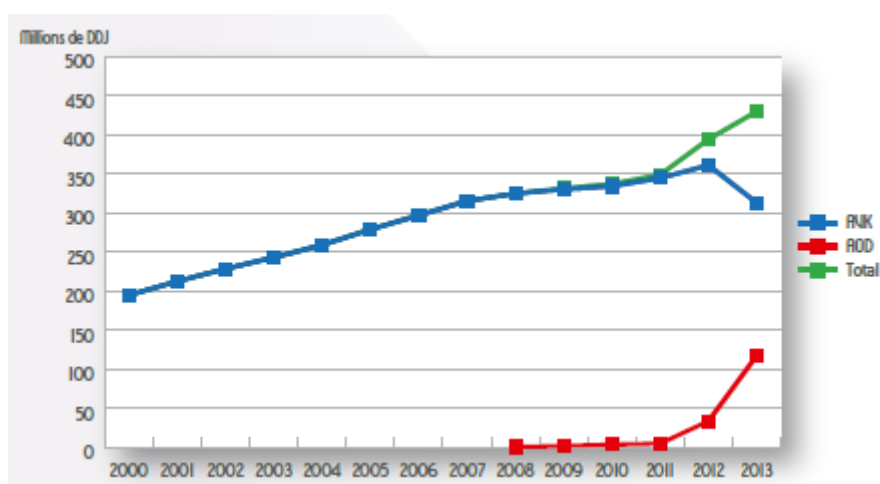


Figure 2: Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM (23).

Parmi les AOD, le dabigatran, première molécule disponible, était au départ la plus vendue, jusqu'en 2012, où le rivaroxaban l'a supplanté. Il n'est pas possible d'étudier l'évolution de la consommation de l'apixaban, tout juste à ses débuts lors de la seule étude française de consommation disponible datant de 2014 (23).

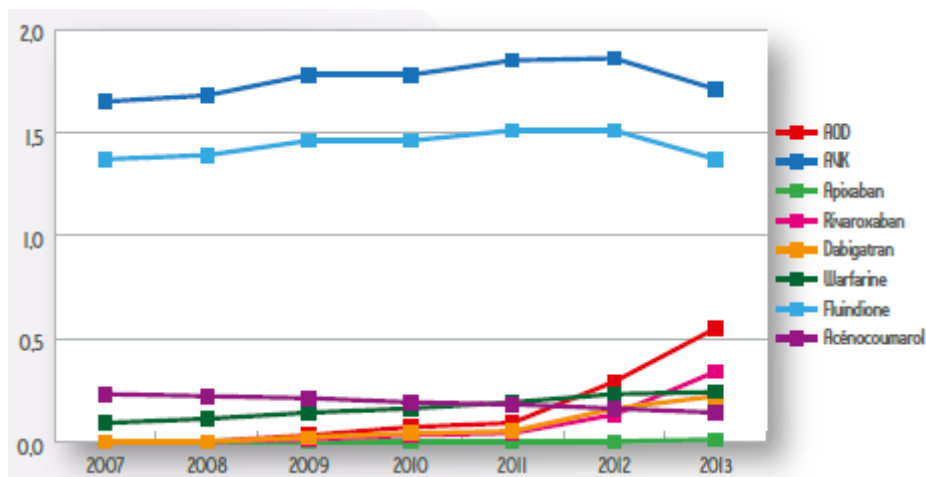


Figure 3: Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, données EGB (23).

Les AOD ont la particularité de ne bloquer qu'un seul constituant de la cascade de la coagulation (Figure 1). De ce fait, ces molécules présentent des propriétés pharmacologiques qui leur confèrent une pharmacocinétique prévisible, permettant une prescription simplifiée. Par contre leur élimination, essentiellement rénale, nécessite une attention particulière, en particulier chez la personne âgée.

2.4.2) Etudes princeps

L'intérêt des AOD a été montré par trois études princeps de non infériorité (correspondant à chaque molécule) réalisées versus warfarine, dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire. Aucun essai randomisé n'a comparé les AOD entre eux.

- *Le dabigatran*

L'étude RE-LY (32) met en évidence, pour une posologie à 150mg deux fois par jour, une prévention des AVC non inférieure à la warfarine (réduction du risque de 34%), avec non infériorité sur le risque d'hémorragie majeure. A la posologie de 110mg x 2 par jour, on retrouve un effet non inférieur à la warfarine en prévention des AVC et une réduction significative des hémorragies majeures (20%). Quelle que soit la posologie, on observe une réduction significative des hémorragies cérébrales. La part des sujets âgés (>75 ans) dans la population de l'étude est de 40% (7258 sur 18113). Dans l'analyse de ce sous-groupe, la posologie de 150mg x 2 par jour permet une prévention des AVC non inférieure à la warfarine mais également une augmentation du risque d'hémorragie majeure. Pour la posologie de 110mg x 2 par jour, on observe une efficacité et une tolérance non inférieures

à la warfarine. Par contre, on observe des hémorragies digestives plus fréquentes que sous warfarine, quelle que soit la posologie dans ce sous-groupe de plus de 75 ans.

- *Le rivaroxaban*

L'étude ROCKET-AF (33) met en évidence une prévention des AVC et un risque d'hémorragie majeure non inférieurs à la warfarine. La proportion des sujets âgés (>75 ans) est de 43% (6164 sur 14264). Dans ce sous-groupe, l'étude a retrouvé une prévention des AVC et une tolérance non inférieures à la warfarine. Les hémorragies cérébrales étaient moins fréquentes sous rivaroxaban que sous warfarine, mais les hémorragies digestives étaient plus fréquentes. Dans un sous-groupe d'insuffisants rénaux modérés (clairance de la créatinine selon Cockcroft comprise entre 30 et 49 mL/min) traités à une posologie diminuée à 15mg par jour au lieu de 20mg par jour, on retrouve des résultats similaires au sous-groupe de la population âgée.

- *L'apixaban*

L'étude ARISTOTLE (34) est la seule à comporter une analyse a priori du sous-groupe des plus de 75 ans. Les résultats sont en faveur d'une prévention des AVC non inférieure à la warfarine, d'un risque inférieur d'hémorragie majeure et d'hémorragie cérébrale et d'une réduction de la mortalité globale sous apixaban versus warfarine. Le sous-groupe des sujets âgés représente 31% de la population étudiée, soit 5642 sujets de plus de 75 ans sur 18201. Les résultats sont les mêmes dans ce sous-groupe que dans le reste de l'étude. L'apixaban était administré à la posologie de 5mg deux fois par jour sauf si les sujets présentaient au moins deux critères parmi les trois suivants : âge >80ans, créatinine >133 µmol/L ou poids <60 kg. Dans ces cas-là, la posologie était abaissée à 2,5mg deux fois par jour.

Bien que ces études soient des études interventionnelles de non-infériorité, randomisées et en double-aveugle, c'est à dire le meilleur type d'étude pour les phases III médicamenteuses, se pose la question de la représentativité des patients inclus. Ces études sont-elles extrapolables dans la vie réelle à leurs véritables populations cibles ? Et à la population gériatrique ? Une étude belge a montré que moins de 50% des patients dans la « vraie vie » suspects d'AVC, hospitalisés à l'hôpital universitaire de Bruxelles, étaient éligibles aux AOD en prenant en compte les critères d'inclusion et d'exclusion de ces 3 études princeps. En prenant en compte les Résumés de Caractéristiques de Produits (RCP) des 3 molécules, environ 75% des patients étaient alors éligibles. Ainsi les critères d'inclusion et d'exclusion des RCP des AOD sont moins étroits que ceux des études princeps (35).

2.4.3) Etudes de vraie vie

Le risque hémorragique de chacun de ces 3 AOD en comparaison avec la warfarine a été évalué par des compléments à ces études princeps ainsi que par des études en « vie réelle ». Les études en vie réelle permettent d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments sur le très long cours dans de grandes populations. Bien que la méthodologie de ces études n'apporte pas le même niveau de preuve que les études princeps (car non randomisées), leurs résultats concordants sont rassurants quant à l'efficacité et la sécurité des AOD dans les populations qu'elles incluent (36-42). Celles-ci ont été menées dans divers pays tels que la France, le Danemark, le Japon ou les USA. Certaines d'entre elles s'appuient sur des registres de santé nationaux et peuvent inclure jusqu'à plus de 370000 patients (43), malgré les nombreux biais inhérents à la méthode. De même, de nombreuses méta-analyses ont évalué les AOD sur de très grandes populations dont les groupes n'étaient pas forcément comparables (biais de recrutement, hétérogénéité des populations et des critères d'inclusion et d'exclusion,...) (31) (44-47).

Ainsi, malgré l'inclusion de patients en vie réelle et les données sur d'immenses cohortes, les malades étudiés restent tout de même éloignés de la population gériatrique que nous traitons à l'hôpital ou en ville. Leurs comorbidités sont moindres, ils sont en moyenne plus jeunes, à plus faible risque embolique et hémorragique. La population gériatrique fragile est peu prise en compte alors qu'elle est très concernée par ces thérapeutiques.

3) L'aspect gériatrique

Le vieillissement de la population est un véritable enjeu de santé publique. En effet, de nombreuses pathologies, telles que la FA et ses complications, voient leur fréquence augmenter avec l'âge. L'âge gériatrique débute à 75 ans. En France au 1^{er} Janvier 2015, la part des plus de 75 ans représentait 9.3% de la population totale. Parmi les 5 968 628 personnes âgées recensées, 62% étaient des femmes (48). Les prévisions démographiques projettent une augmentation de la proportion de sujets âgés durant la première moitié du XXI^e siècle, atteignant même 16.2% de la population totale en 2060 (49).

L'augmentation de l'espérance de vie avec et sans dépendance nous amène à soigner de plus en plus de personnes âgées, personnes plus fragiles que le reste de la population mais moins incluses dans les études de pré-commercialisation des médicaments.

Les trois études princeps des AOD regroupent au total 19064 patients âgés de plus de 75 ans sur une population étudiée totale de 50578, soit environ 37,7%. Au-delà de l'âge chronologique, les données détaillant les véritables caractéristiques gériatriques

(polymédication, polypathologie, syndromes gériatriques, chutes, confusion, troubles cognitifs, fragilité,...) sont largement insuffisantes. Sur toutes les données disponibles dans la littérature sur la prévention des événements thrombo-emboliques dans la FA, très peu concernent l'aspect gériatrique, au-delà de l'âge, et ses syndromes propres (26).

Les patients âgés n'ont pas eu d'évaluation gériatrique à l'inclusion dans ces études, si bien que l'on ne connaît pas la prévalence des syndromes gériatriques dans ces groupes de patients. L'étude ROCKET-AF décrit seulement l'Indice de Masse Corporelle des patients et l'étude ARISTOTLE décrit le poids, la présence d'antécédents hémorragiques, la présence de chutes et la fonction rénale des sujets. Parmi les études de vie réelle de grande ampleur, celle de Lip et al. aux USA en 2013 décrit le Charlson de la population (32% ont un indice de Charlson supérieur ou égal à 3) et conclue à un risque d'hémorragie majeure croissant à mesure que ce score augmente (38). L'étude Xantus décrit le poids et l'IMC de sa population (40). Certaines décrivent la proportion de patients par classe d'âge, mais beaucoup ne spécifient ni n'insistent sur la population gériatrique. Par contre, de nombreux travaux de plus petite ampleur, de type thèses ou mémoires, analysent la sécurité et la tolérance des AOD et des AVK à l'échelle locale (monocentrique hospitalier). L'essentiel analyse la population générale exposée à ces traitements mais certains se concentrent exclusivement sur l'analyse de la population gériatrique et de ses syndromes (50).

Il est donc très difficile d'extrapoler les résultats de ces études à des patients présentant des syndromes gériatriques, que l'on peut rencontrer en pratique quotidienne de médecine générale ou de médecine gériatrique.

Le projet SAFiR (Risque hémorragique chez les Sujets Agés de plus de 80 ans en Fibrillation atriale traités par Rivaroxaban), actuellement en cours en France, est une étude évaluant l'efficacité et les risques du rivaroxaban par rapport aux AVK dans la population gériatrique française à grande échelle (>1000 patients inclus) dont les résultats ne sont pas encore entièrement disponibles (51).

Afin d'étudier le risque hémorragique des AVK et de ces trois AOD dans une population gériatrique, nous avons jugé nécessaire d'inclure des patients présentant des syndromes gériatriques et de les suivre en condition de vie réelle. L'inclusion de patients dans un Service de Soins et Rééducation (SSR) gériatrique permet l'analyse des prescriptions d'anticoagulants par différents spécialistes (neurologues, gériatres, cardiologues) chez des patients ayant eu une évaluation gériatrique complète et fiable, car réalisée à distance d'un contexte d'hospitalisation « aigüe ».

II OBJECTIFS

- Objectif principal : comparer la fréquence des hémorragies graves sous AVK et AOD dans une population gériatrique nouvellement traitée pour fibrillation atriale non valvulaire.

- Objectifs secondaires :
 - Décrire les caractéristiques des patients sous AVK et AOD
 - Décrire les spécialités des prescripteurs des traitements anticoagulants
 - Evaluer le respect des indications thérapeutiques
 - Décrire les évènements hémorragiques graves
 - Décrire la mortalité sous AVK et AOD

III MATERIELS ET METHODES

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective de type cohorte historique avec suivi aux dernières nouvelles, monocentrique.

2) Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients de 75 ans et plus
- Séjour dans l'un des deux services de Soins de Suite et Réadaptation de l'Hôpital Xavier Arnoz de Pessac (33), CHU de Bordeaux
- Présence du critère « fibrillation auriculaire » ou apparenté d'après le PMSI du CHU de Bordeaux
- Initiation d'un traitement par AVK ou AOD au cours du séjour en SSR ou lors de l'hospitalisation précédant ce séjour, chez des patients naïfs d'anticoagulants

Les critères d'exclusion étaient :

- Antériorité de traitement anticoagulant efficace pour fibrillation atriale
- Anticoagulation efficace pour une autre indication que la fibrillation atriale

La période d'inclusion allait du 1^{er} Janvier 2014 au 31 Décembre 2015.

La durée de suivi de chaque patient sous traitement s'étend de la date d'introduction du traitement anticoagulant jusqu'à la date d'arrêt du traitement quelle que soit la raison, la date d'une hémorragie grave, la date du décès ou la date des dernières nouvelles (date de l'appel au médecin traitant en 2017).

3) Constitution des groupes

Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de la classe thérapeutique:

- Le groupe AVK : qui comprend les patients pour lesquels un traitement par warfarine (Coumadine©) ou par fluindione (Previscan©) a été introduit.
- Le groupe AOD : qui comprend les patients pour lesquels un traitement par apixaban (Eliquis©), par dabigatran (Pradaxa©) ou par rivaroxaban (Xarelto©) a été introduit.

Ainsi qu'en deux autres groupes en fonction de l'absence ou de la présence d'une hémorragie grave.

4) Recueil des données

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques concernant les patients ont été recueillies via leur dossier médical informatisé, sur les comptes-rendus d'hospitalisation au CHU de Bordeaux, toutes hospitalisations confondues.

Les valeurs biologiques et de poids sélectionnées sont celles les plus proches de la date d'initiation du traitement anticoagulant. L'albuminémie a été analysée en l'absence d'état inflammatoire prolongé (CRP élevée), cela pouvant induire une hypoalbuminémie par diminution de sa synthèse non liée à une dénutrition.

Le suivi a été réalisé par l'appel téléphonique au médecin généraliste traitant, au médecin référent ou à l'infirmière référente en cas d'institutionnalisation en EHPAD. Les appels ont débuté le 2 Janvier 2017. Les questions posées abordaient l'apparition d'un évènement hémorragique grave ou bénin ainsi que sa date, le traitement anticoagulant actuel du patient, la date de l'arrêt ou de modification du traitement et sa justification le cas échéant, la date et la cause du décès le cas échéant.

5) Paramètres étudiés

- Caractéristiques générales des patients :
 - Sexe, âge (années), poids (kg)
 - Antécédents et comorbidités
 - Scores de CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT
 - Cardiopathie sous-jacente
 - Réalisation d'une échographie trans-thoracique (ETT)
 - Fonction rénale lors de l'introduction du traitement (créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault et débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation du MDRD (mL/min))
 - Albuminémie (g/L) et Indice de Masse Corporelle (kg/m^2)

- Caractéristiques gériatriques des patients
 - Indice de Charlson (comorbidités). Le diabète compliqué est caractérisé par une atteinte des organes cibles.
 - Score MMSE (fonctions cognitives)
 - Score de Barthel (dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne)
 - Nombre de médicaments à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation en SSR
 - Prescription associée d'antiagrégant plaquettaire
 - Chutes (uniques ou répétées, anciennes, récentes ou pendant le séjour)
 - Lieu de vie au moment de l'hospitalisation

- Caractéristiques du traitement anticoagulant
 - Molécule introduite
 - Posologie
 - Indication
 - Date de première prescription et service prescripteur
 - Durée totale de suivi sous anticoagulant (jours) : de la date d'introduction du traitement anticoagulant à la date d'un évènement d'intérêt (hémorragie grave), de l'arrêt du traitement ou du décès du patient.
 - Respect des indications, contre-indications et posologie

- Caractéristiques des hémorragies
 - Localisation
 - Date
 - Décès associé
 - Gravité : d'après les recommandations de la HAS de 2008 (52) :

« Une hémorragie grave ou potentiellement grave dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- ⇒ Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- ⇒ Instabilité hémodynamique : PAS<90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM<65mmHg, ou tout signe de choc ;
- ⇒ Nécessité d'un geste hémostatique urgent ;
- ⇒ Nécessité de transfusions de culots globulaires ;
- ⇒ Localisation menaçant le pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges).

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

Les mêmes critères ont été utilisés pour définir les hémorragies sous AVK et sous AOD.

6) Statistiques

Les caractéristiques des groupes ont été comparées en utilisant les tests χ^2 ou de Fisher pour les variables qualitatives, et le test t de Student pour les variables quantitatives. Les survies sans hémorragie sous AVK ou AOD, censurée sur les décès et non censurée sur les décès, ont été comparées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Le seuil de significativité choisi était $p < 0,05$ pour l'ensemble des tests statistiques.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage d'appartenance à une classe de valeur.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JMP 13.0 version 2016 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

IV RESULTATS

1) Diagramme de flux

Nous avons étudié 370 dossiers médicaux issus de la recherche PMSI du CHU de Bordeaux. 278 présentaient des critères d'exclusion (figure 4).

Sur les 95 patients naïfs d'anticoagulation, ont été exclus 1 dossier pour absence d'évaluation gériatrique dans le recueil médical, 2 dossiers pour initiation d'un traitement anticoagulant pour une autre indication qu'une FANV et 1 patient pour impossibilité de recueil des données lors du suivi.

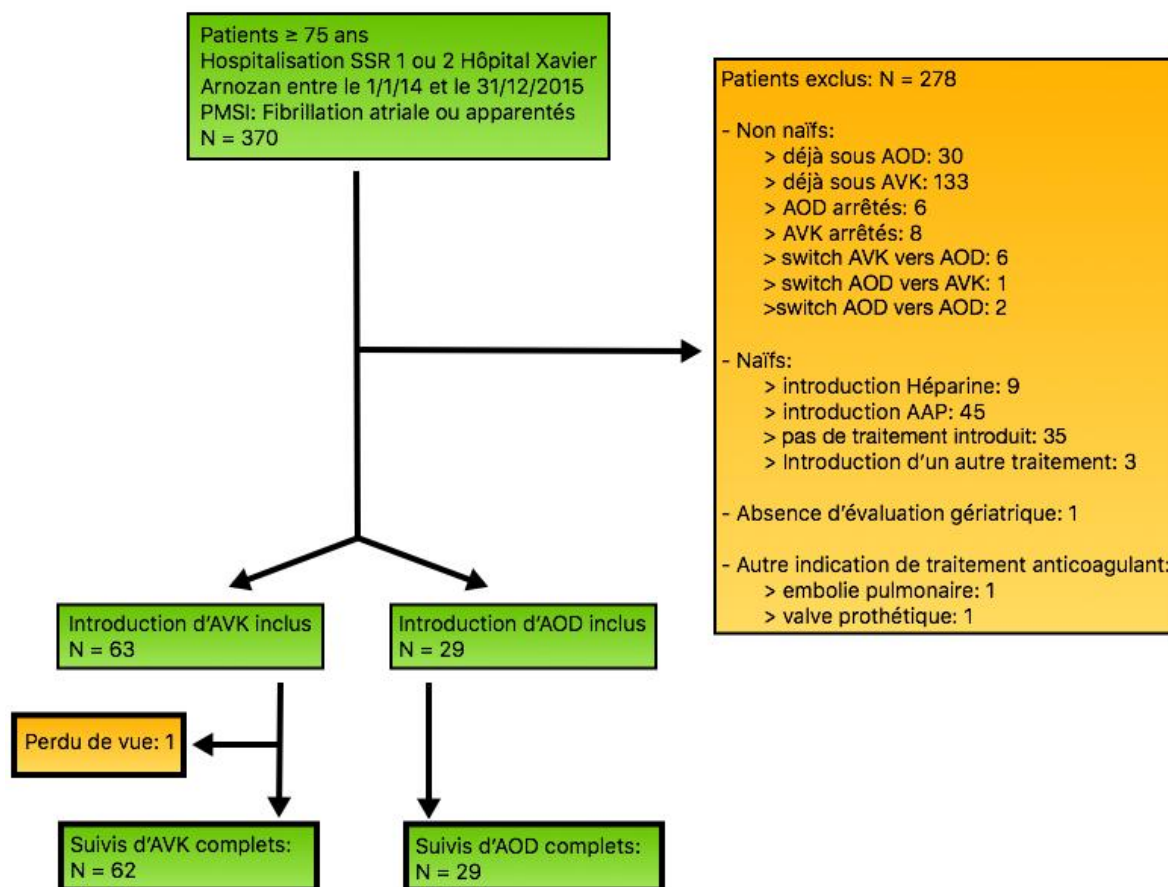


Figure 4: Diagramme de flux

2) Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 62 patients dans le groupe AVK et 29 patients dans le groupe AOD. L'âge moyen des groupes AVK et AOD était respectivement de 87 ans \pm 6 et de 85 ans \pm 5 ($p=0.18$). La durée du suivi sous traitement était respectivement de 525 \pm 331 jours et 567 \pm 281 jours ($p=0.53$). Les pourcentages de femmes dans les groupes étaient respectivement de 71% et 59% ($p=0.24$).

Les caractéristiques cliniques générales des patients sont présentées dans le tableau 3, les caractéristiques gériatriques dans le tableau 4 et les caractéristiques biologiques dans le tableau 5.

Comparativement au groupe AOD, on observait dans le groupe AVK uniquement un poids significativement plus faible (60 \pm 14kg vs 66 \pm 11kg, $p=0.02$) avec une proportion significativement plus élevée de sujets de moins de 60kg (53% vs 24%, $p=0.0092$) et de sujets avec IMC < 21 kg/m² (25% vs 7%, $p=0.041$). Il y a eu significativement plus de décès dans le groupe AVK que dans le groupe AOD à l'issue du suivi (respectivement 34% vs 7%, $p=0.0058$). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour aucun autre critère étudié, en dehors d'une tendance à plus d'antécédents d'AVC dans le groupe AOD (76% vs 55%, $p=0.054$).

Tableau 3: Caractéristiques générales des patients inclus

Caractéristiques générales des patients	Total (n = 91)	AVK (n = 62)	AOD (n = 29)	p
Age (années)	86.6 ± 5.5	87.1 ± 5.7	85.5 ± 5.0	0.18
Durée du traitement (jours)	538 ± 315	525 ± 331	567 ± 281	0.53
Sexe féminin	61 (67.0%)	44 (71%)	17 (59%)	0.24
Comorbidités				
Coronaropathie	28 (31%)	20 (32%)	8 (28%)	0.65
Insuffisance cardiaque congestive	5 (5%)	5 (8%)	0 (0%)	0.17
AOMI	13 (14%)	10 (16%)	3 (10%)	0.54
AVC	56 (61%)	34 (55%)	22 (76%)	0.054
HTA	72 (79%)	51 (82%)	21 (72%)	0.28
Démence	6 (7%)	4 (6%)	2 (7%)	1.00
Pathologie pulmonaire chronique	8 (9%)	7 (11%)	1 (3%)	0.43
Pathologie rhumatismale inflammatoire	7 (8%)	3 (5%)	4 (14%)	0.20
Ulcère gastro-duodénal	7 (8%)	5 (8%)	2 (7%)	1.00
Cirrhose simple	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	0.54
Cirrhose compliquée	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Diabète :	20 (22%)	16 (26%)	4 (14%)	0.20
Diabète simple	13 (14%)	10 (16%)	3 (10%)	0.54
Diabète compliqué	7 (8%)	6 (10%)	1 (3%)	0.42
Hémiplégie	26 (29%)	16 (26%)	10 (34%)	0.39
Leucémie	13 (14%)	10 (16%)	3 (10%)	0.54
Cancer métastatique	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	1.00
Antécédent hémorragique	16 (18%)	11 (18%)	5 (17%)	0.95
ETT réalisée	64 (70.3%)	41 (66.1%)	23 (79.3%)	0.20
Coprescription d'un antiagrégant plaquettaire	15 (16.5%)	12 (19.3%)	3 (10.3%)	0.37
Scores de risque				
CHA2DS2-VASc [0-9 points]	5.4 ± 1.4	5.4 ± 1.5	5.3 ± 1.3	0.76
HAS-BLED [0-9 points]	2.8 ± 0.9	2.9 ± 1.0	2.8 ± 0.8	0.70
HEMORR2AGHES [0-12 points]	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2	3.4 ± 1.4	0.72
ORBIT [0-7 points]	3.1 ± 1.5	3.2 ± 1.5	3.0 ± 1.5	0.68

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage). Le score CHA2DS2-VASc évalue le risque embolique, un score de 9/9 correspond à un risque de 15.2% d'AVC par an. Le score HAS-BLED évalue le risque hémorragique, un score > 4/9 correspondant à un risque hémorragique sous warfarine de 12,5% par an. Le score HEMORR2AGHES évalue le risque hémorragique, un score > 4/12 correspondant à un risque hémorragique de 12,3% par an. Le score ORBIT évalue le risque hémorragique, un score > 3/7 correspondant à un risque hémorragique de 8,1% par an.

Tableau 4: Caractéristiques gériatriques des patients inclus

Caractéristiques gériatriques	Total (n = 91)	AVK (n = 62)	AOD (n = 29)	p
Poids (kg)	62.0 ± 13.4	59.9 ± 13.9	66.5 ± 11.3	0.02
< 60 kg	40 (44%)	33 (53%)	7 (24%)	0.012
IMC (kg/m ²)	24 ± 4	24 ± 4	25 ± 4	0.11
< 21	17 (19%)	15 (24%)	2 (7%)	0.047
> 30	8 (9%)	6 (10%)	2 (7%)	1.00
Albuminémie (g/L)	33 ± 4	33 ± 4	33 ± 3	0.99
< 35 g/L	49 (54%)	33 (57%)	16 (62%)	0.81
< 30 g/L	13 (14%)	10 (16%)	3 (10%)	0.54
Vie en institution (EHPAD)	5 (6%)	4 (6%)	1 (3%)	1.00
Indice de Charlson ajusté à l'âge	5.6 ± 1.5	5.7 ± 1.5	5.4 ± 1.7	0.38
Chutes	62 (68%)	41 (66%)	21 (72%)	0.54
MMSE	21 ± 6	21 ± 6	21 ± 7	0.71
< 24/30	46 (51%)	33 (59%)	13 (59%)	1.00
Score de Barthel à l'entrée	41 ± 26	42 ± 25	40 ± 28	0.70
Score de Barthel à la sortie	55 ± 28	55 ± 27	56 ± 31	0.82
Nombre de médicaments à l'entrée	6 ± 3	6 ± 3	7 ± 3	0.35
Nombre de médicaments à la sortie	9 ± 3	9 ± 3	8 ± 3	0.50
Polymédication (>4)	81 (89%)	56 (93%)	25 (86%)	0.43

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage). L'indice de Charlson ajusté à l'âge est un score de comorbidité, prédictif du risque de mortalité, un score > 5 correspondant à un risque de mortalité de plus de 80% à 10ans. Le MMSE évalue les fonctions cognitives, un score < 24/30 est souvent retenu comme seuil pathologique. Le score de Barthel évalue la dépendance dans les activités de la vie quotidienne, un score à 100 correspondant à une indépendance totale.

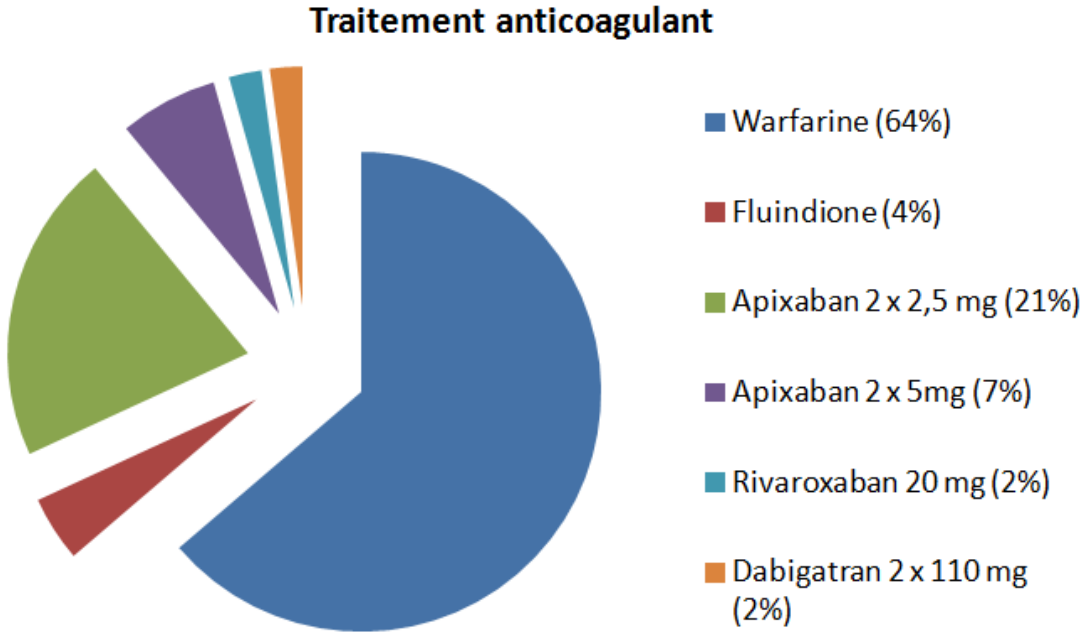
Tableau 5: Caractéristiques biologiques des patients inclus

Caractéristiques biologiques	Total (n = 91)	AVK (n = 62)	AOD (n = 29)	p
Hémoglobine (g/dl)	12 ± 2	12 ± 2	13 ± 1	0.07
<12 g/dl	34 (37%)	25 (40%)	9 (31%)	0.49
VGM (µm ³)	94 ± 5	94 ± 6	93 ± 5	0.76
< 80 µm ³	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
> 100 µm ³	9 (10%)	7 (11%)	2 (7%)	0.71
Plaquettes (G/L)	283 ± 109	290 ± 112	269 ± 102	0.37
< 150 G/L	5 (6%)	5 (8%)	0 (0%)	0.17
TP (%)	90 ± 13	91 ± 13	89 ± 13	0.63
< 80%	13 (14%)	8 (13%)	5 (17%)	0.75
Créatininémie (µmol/L)	78 ± 52	81 ± 61	72 ± 20	0.26
>130 µmol/L	4 (4%)	4 (7%)	0 (0%)	0.30
Clairance selon Cockcroft et Gault	57 ± 28	55 ± 31	62 ± 22	0.26
< 30 ml/min	6 (7%)	5 (8%)	1 (3%)	0.66
DFG selon MDRD (ml/min/1.73m ²)	88 ± 37	88 ± 42	87 ± 23	0.85

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage).

La figure 5 décrit la répartition et la proportion des molécules introduites selon la classe d'anticoagulation choisie par le prescripteur.

Figure 5: Répartition des traitements anticoagulants

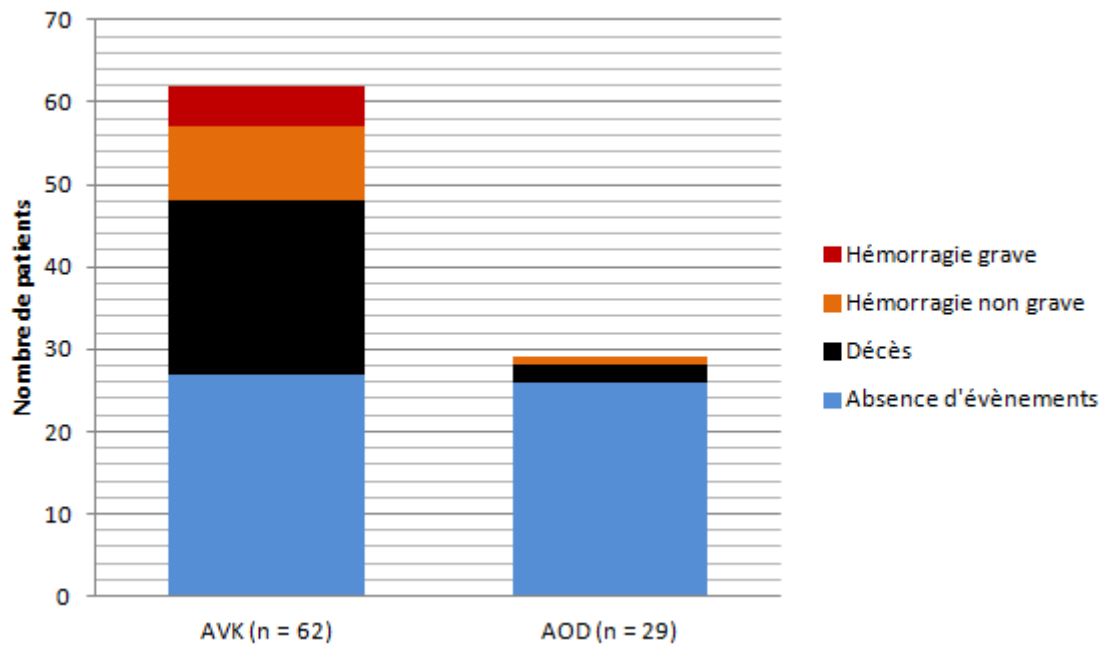


3) Description des hémorragies

3.1) Incidence

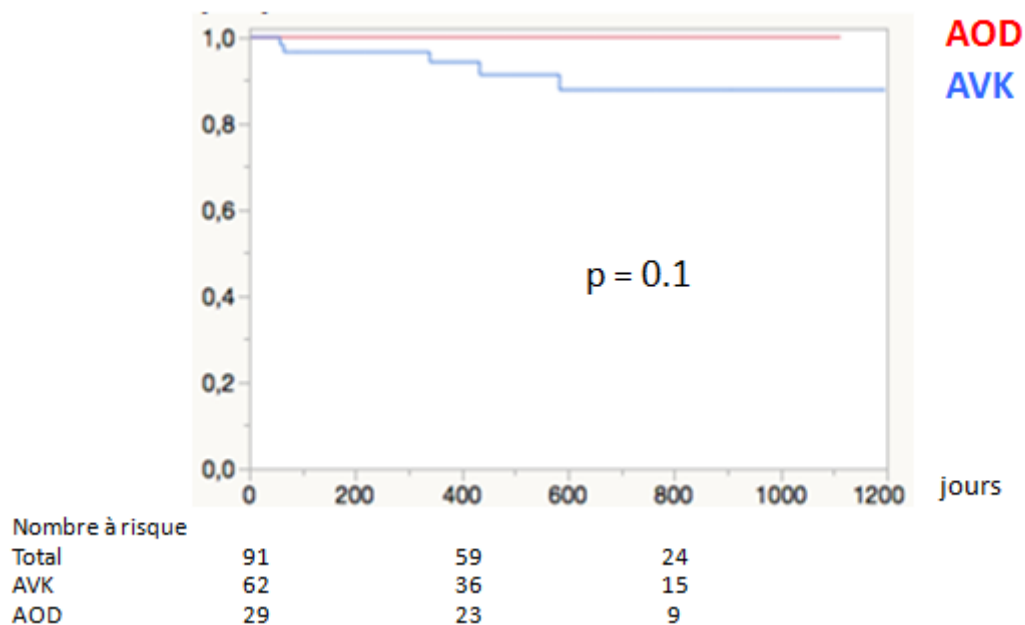
La figure 6 décrit les évènements survenus au cours du suivi selon le traitement introduit. Nous avons décrit au total 15 hémorragies : 14 dans le groupe AVK dont 5 considérées comme graves et 1 dans le groupe AOD, non grave.

Figure 6 : Evènements survenus au cours du suivi.



La figure 7 décrit la survie sans hémorragie grave, censurée sur le décès (c'est à dire en ne considérant pas les décès comme des événements). Les hémorragies graves ont eu lieu aux 58ème, 65ème, 340ème, 434ème et 584ème jours de suivi, toutes sous AVK. Il n'y a pas de différence significative entre la survie sans hémorragie grave sous AVK et sous AOD lorsque l'on censure les décès.

Figure 7: Survie sans hémorragie grave censurée sur les décès



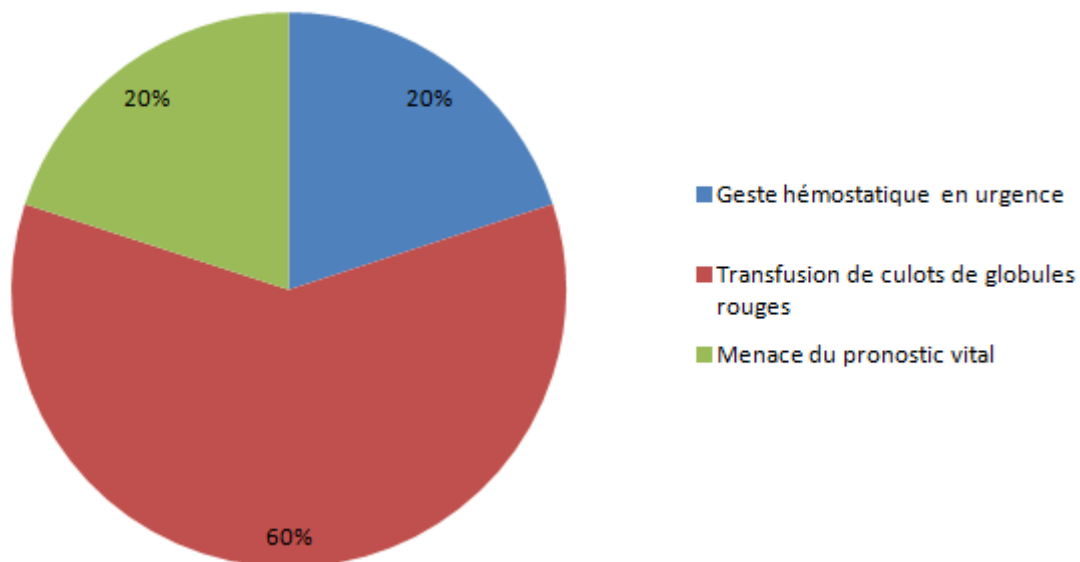
3.2) Localisation

Le tableau 6 décrit la totalité des hémorragies en fonction de leur localisation par organe.

Tableau 6: Localisation des hémorragies

Localisation	AVK (62 patients) N = 14 hémorragies	AOD (29 patients) N = 1 hémorragie
Cutanée et sous-cutanée	4 (29%)	0
Digestive	3 (22%)	1 (100%)
Musculaire	2 (14%)	0
Urinaire	1 (7%)	0
Gynécologique	1 (7%)	0
Articulaire	1 (7%)	0
Hémopéritoine	1 (7%)	0
Pancréatique intra-kystique	1 (7%)	0

Figure 8: Critères de gravité des hémorragies



La figure 8 décrit les critères sur lesquels les hémorragies ont été considérées comme graves.

Nous avons constaté 15 hémorragies au total dans notre population dont 5 graves d'après les critères de l'HAS, toutes sous AVK :

- 3 ayant nécessité la transfusion de culots de globules rouges : un hémopéritoine, un hématome thoracique spontané et un hématome musculaire profond
- 1 ayant nécessité un geste d'hémostase urgent : électrocoagulation pour rectorragies sur néoplasie
- 1 menaçant le pronostic vital : rectorragies.

3.3) Facteurs associés

3.3.1) Toutes hémorragies confondues

Les tableaux 7, 8 et 9 décrivent les caractéristiques cliniques, gériatriques et biologiques en fonction de la présence ou de l'absence d'hémorragie de tous types recueillies lors du suivi.

Le MMSE était significativement plus élevé dans le groupe ayant présenté une hémorragie (24 ± 4 vs 21 ± 6 , $p=0.015$) sans que la part de patients déments soit significativement diminuée dans ce groupe (38% vs 63%, $p=0.10$). A noter des scores de risque hémorragique inférieurs de manière non significative dans le groupe ayant présenté une hémorragie par rapport à celui n'en ayant pas présenté, respectivement 2.7 ± 0.8 vs 2.9 ± 1.0 ($p=0.38$) pour

le score HAS-BLED, 3.1 ± 0.9 vs 3.4 ± 1.3 ($p=0.30$) pour le score HEMORR2AGHES et 2.6 ± 1.5 vs 3.2 ± 1.5 ($p=0.14$) pour le score ORBIT. Aucune autre variable étudiée n'était significativement associée à la survenue d'une hémorragie en analyse univariée. Les chutes n'étaient pas associées à la survenue d'hémorragie.

Tableau 7: Caractéristiques générales des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave

Caractéristiques des patients	Absence d'hémorragie (n = 76)	Présence d'hémorragie* (n = 15)	p	Présence d'hémorragie grave (n = 5)	p**
Age (années)	86.9 ± 5.6	84.9 ± 5.0	0.17	85.0 ± 4.1	0.43
Durée du traitement (jrs)	559 ± 323	433 ± 253	0.11	296 ± 231	0.07
Sexe féminin	50 (66%)	11 (73%)	0.77	4 (80%)	1.00
Comorbidités					
Coronaropathie	25 (33%)	3 (20%)	0.38	2 (40%)	0.64
Insuffisance cardiaque congestive	5 (7%)	0 (0%)	0.59	0 (0%)	1.00
AOMI	12 (16%)	1 (7%)	0.69	0 (0%)	1.00
AVC	47 (61%)	9 (60%)	0.89	4 (80%)	0.64
HTA	61 (80%)	11 (73%)	0.51	5 (100%)	0.58
Démence	5 (7%)	1 (7%)	1.00	1 (20%)	0.29
Pathologie pulmonaire chronique	8 (11%)	0 (0%)	0.34	0 (0%)	1.00
Pathologie rhumatoïdale inflammatoire	6 (8%)	1 (7%)	1.00	0 (0%)	1.00
Ulcère gastro-duodéal	5 (7%)	2 (13%)	0.32	0 (0%)	1.00
Cirrhose simple	1 (1%)	1 (7%)	0.30	0 (0%)	1.00
Cirrhose compliquée	0 (0%)	0 (0%)	1.00	0 (0%)	1.00
Diabète :	18 (24%)	2 (13%)	0.51	2 (40%)	0.30
Diabète simple	11 (15%)	2 (13%)	1.00	2 (40%)	0.15
Diabète compliqué	7 (9%)	0 (0%)	0.59	0 (0%)	1.00
Hémiplégie	21 (28%)	5 (33%)	0.76	3 (60%)	0.14
Leucémie	10 (13%)	3 (20%)	0.44	1 (20%)	0.55
Cancer métastatique	1 (1%)	0 (0%)	1.00	0 (0%)	1.00
Antécédent hémorragique	15 (20%)	1 (7%)	0.46	0 (0%)	0.58
ETT réalisée	54 (71%)	10 (67%)	0.76	3 (60%)	0.63
Scores de risque					
CHA2D2S-VASc	5.4 ± 1.4	5.1 ± 1.3	0.45	6.2 ± 0.8	0.08
HAS-BLED	2.9 ± 1.0	2.7 ± 0.8	0.38	3.0 ± 0.7	0.65
HEMORR2AGHES	3.4 ± 1.3	3.1 ± 0.9	0.30	3.0 ± 0.7	0.38
ORBIT	3.2 ± 1.5	2.6 ± 1.5	0.14	2.0 ± 1.2	0.09
Prescripteurs					
Gériatre	61 (80%)	11 (73%)	0.51	3 (60%)	0.28
Cardiologue	1 (1%)	0 (0%)		0 (0%)	
Neurologue	9 (12%)	2 (13%)		1 (20%)	
Interniste	5 (7%)	2 (13%)		1 (20%)	

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage). * dont hémorragies graves. ** Analyse univariée entre les groupes « présence d'hémorragie grave » et « absence d'hémorragie grave ».

Tableau 8: Caractéristiques gériatriques des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave

Caractéristiques gériatriques	Absence d'hémorragie (n = 76)	Présence d'hémorragie* (n = 15)	p	Présence d'hémorragie grave (n = 5)	p**
Poids (kg)	62.1 ± 13.6	61.5 ± 12.6	0.87	63.4 ± 11.5	0.80
< 60 kg	32 (42%)	8 (53%)	0.42	2 (40%)	1.00
IMC (kg/m ²)	24 ± 4	25 ± 5	0.60	26 ± 7	0.59
< 21	15 (20%)	2 (13%)	0.73	0 (0%)	0.58
> 30	6 (8%)	2 (13%)	0.62	1 (20%)	0.38
Albuminémie (g/L)	33 ± 3	34 ± 4	0.59	33 ± 1	0.43
< 35 g/L	42 (58%)	7 (58%)	1.00	3 (100%)	0.26
< 30 g/L	12 (16%)	1 (7%)	0.69	0 (0%)	1.00
Vie en institution (EHPAD)	5 (7%)	0 (0%)	1.00	0 (0%)	1.00
Indice de Charlson ajusté	5.7 ± 1.6	5.3 ± 1.3	0.27	6.0 ± 1.2	0.53
Chutes	52 (68%)	10 (67%)	1.00	2 (40%)	0.32
MMSE	21 ± 6	24 ± 4	0.015	23 ± 4	0.38
< 24/30	41 (63%)	5 (39%)	0.10	2 (50%)	1.00
Score de Barthel à l'entrée	40 ± 27	49 ± 17	0.18	45 ± 7	0.60
Score de Barthel à la sortie	55 ± 3	60 ± 25	0.49	45 ± 32	0.55
Nombre de médicaments à l'entrée	7 ± 3	6 ± 3	0.77	6 ± 3	0.87
Nombre de médicaments à la sortie	9 ± 3	9 ± 2	0.62	8 ± 1	0.06
Polymédication (>4)	67 (89%)	14 (100%)	0.35	4 (100%)	1.00
Coprescription par antiagrégant plaquettaire:	13 (17%)	2 (13%)	1.00	0 (0%)	0.59
Kardegic 75 mg	10 (13%)	2 (13%)	1.00	0 (0%)	1.00
Plavix 75 mg	3 (4%)	0 (0%)	0.66	0 (0%)	1.00

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage). * dont hémorragies graves. ** Analyse univariée entre les groupes « présence d'hémorragie grave » et « absence d'hémorragie grave ».

Tableau 9: Caractéristiques biologiques des patients en fonction de la présence d'hémorragie ou d'hémorragie grave

Caractéristiques biologiques	Absence d'hémorragie (n =76)	Présence d'hémorragie* (n = 15)	P	Présence d'hémorragie grave (n = 5)	p**
Hémoglobine (g/dl)	12 ± 2	12 ± 2	0.74	12 ± 2	0.92
<12 g/dl	29 (38%)	5 (33%)	0.72	1 (20%)	0.65
VGM (µm ³)	94 ± 5	93 ± 7	0.70	94 ± 4	0.80
< 80 µm ³	0	0		0	
> 100 µm ³	7 (9%)	2 (13%)	0.64	0	1.00
Plaquettes (G/L)	285 ± 111	273 ± 102	0.67	249 ± 78	0.38
< 150 G/L	4 (5%)	1 (7%)	0.78	1 (20%)	0.28
TP (%)	91 ± 12	89 ± 16	0.69	86 ± 19	0.59
< 80%	9 (12%)	4 (27%)	0.22	2 (40%)	0.30
Créatininémie (µmol/L)	79 ± 56	72 ± 25	0.44	77 ± 32	0.95
> 130 µmol/L	4 (5%)	0 (0%)	1.00	0 (0%)	1.00
Clairance selon Cockcroft et Gault	57 ± 29	58 ± 29	0.86	55 ± 22	0.84
< 30 ml/min	5 (7%)	1 (7%)		0 (0%)	1.00
DFG selon MDRD (ml/min/1.73m ²)	88 ± 37	87 ± 35	0.95	81 ± 33	0.65

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (pourcentage). * dont hémorragies graves. ** Analyse univariée entre les groupes « présence d'hémorragie grave » et « absence d'hémorragie grave ».

3.3.2) Hémorragies graves

Les tableaux 7, 8 et 9 décrivent les caractéristiques cliniques générales, gériatriques et biologiques en fonction de la présence ou de l'absence d'hémorragie considérée comme grave selon les critères HAS.

Aucun des critères étudiés n'était significativement associé aux hémorragies, notamment les scores de risque hémorragique, en analyse univariée.

4) Description de la mortalité

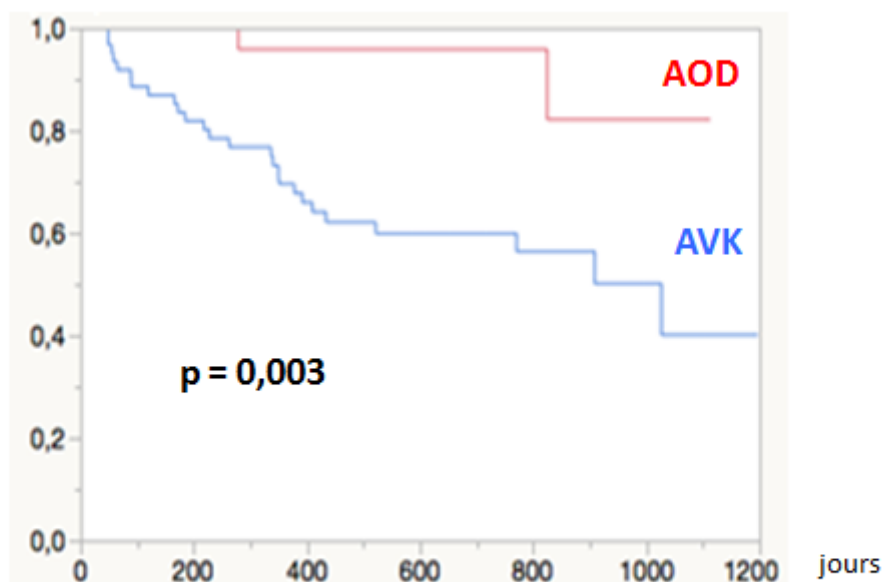
Le tableau 10 décrit les causes de décès des patients. Aucun décès n'était en rapport avec une hémorragie.

Tableau 10: Description de la mortalité

Causes de décès	Nombre (%) (n = 91)
Cardiovasculaire	10 (43.5%)
- Infarctus du myocarde	- 2 (8.7%)
- Dissection aortique	- 1 (4.3%)
- Détresse cardiorespiratoire	- 3 (13.0%)
- Décompensation cardiaque	- 2 (8.7%)
- AOMI avec nécrose	- 1 (4.3%)
- AVC ischémique	- 1 (4.3%)
Néoplasique	2 (8.7%)
- Cancer colorectal	- 1 (4.3%)
- Adénocarcinome pulmonaire	- 1 (4.3%)
Septique	3 (13.0%)
- Pneumopathie	- 1 (4.3%)
- Erysipèle	- 1 (4.3%)
- Indéterminé	- 1 (4.3%)
Pulmonaire	2 (8.7%)
- Insuffisance respiratoire sévère	- 1 (4.3%)
- Inhalation	- 1 (4.3%)
Rénal	1 (4.3%)
- Insuffisance rénale terminale	- 1 (4.3%)
Digestif	2 (8.7%)
- Diverticulite perforée	- 1 (4.3%)
- Syndrome abdominal aigu	- 1 (4.3%)
Indéterminée	3 (13.0%)
TOTAL	23

La figure 9 représente la survie sans hémorragie grave, non censurée sur les décès, c'est-à-dire en considérant les décès comme des événements. Il y a eu 21 décès dans le groupe AVK et 2 dans le groupe AOD. La survie sans hémorragie grave était significativement plus faible dans le groupe AVK que dans le groupe AOD.

Figure 9: Survie sans hémorragie grave non censurée sur les décès



Nombre à risque			
Total	91	59	24
AVK	62	36	15
AOD	29	23	9

5) Description des spécialités des prescripteurs

Les tableaux 13 et 14 décrivent la spécialité du prescripteur en fonction des classes et molécules introduites. La Gériatrie était la spécialité la plus représentée avec 72 prescriptions, dont 71% d'AVK et 29% d'AOD. 67% des traitements introduits par les neurologues étaient des AOD. Parmi les AOD, l'apixaban demi-dosé à 2 x 2,5mg par jour était la molécule la plus prescrite avec 21% des prescriptions totales d'anticoagulants.

Tableau 10: Description de la spécialité d'origine du prescripteur en fonction du traitement introduit

Prescripteur initial	AVK (n = 62)	AOD (n = 29)	p*
			0.057
Gériatre	51 (82%)	21 (73%)	
Cardiologue	1 (2%)	0 (0%)	
Neurologue	4 (6%)	7 (24%)	
Interniste	6 (10%)	1 (3%)	

Valeurs exprimées nombre (pourcentage). *pour comparaison globale.

Tableau 11: Répartition des traitements en fonction de la spécialité du prescripteur

Service prescripteur (n = 91)	Total (n = 91)	Gériatrie (n = 72)	Neurologie (n = 11)	Médecine Interne (n = 7)	Cardiologie (n = 1)
AVK	62 (68%)	51 (71%)	4 (36%)	6 (86%)	1 (100%)
Warfarine	58 (64%)	49 (68%)	4 (36%)	5 (71%)	0 (0%)
Fluindione	4 (4%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (15%)	1 (100%)
AOD	29 (32%)	21 (29%)	7 (64%)	1 (14%)	0 (0%)
apixaban 2 x 2,5mg	19 (21%)	17 (24%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
apixaban 2 x 5mg	6 (7%)	2 (3%)	4 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
rivaroxaban 20mg	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)
dabigatran 2 x 110mg	2 (2%)	1 (1%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

Valeurs exprimées en nombre (pourcentage).

Les spécialités des prescripteurs en fonction de l'apparition d'une hémorragie, non grave ou grave sont décrites dans le tableau 7.

6) Evaluation du respect des indications thérapeutiques

D'après les recommandations de l'HAS de 2014 :

- Dans le groupe AVK : 62/62 (100%) initiations de traitement respectaient la recommandation (dont 4 fluindiones).
- Dans le groupe AOD :
 - 4/29 (13.8%) initiations de traitement étaient justifiées par un INR labile sous AVK lors d'un traitement précédemment arrêté.
 - 25/29 (86.2%) initiations directes par AOD n'étaient pas ou mal justifiées (hémorragie sous AVK, maladie de Vaquez) et donc non respectueuses de cette recommandation.

D'après les recommandations de l'ESC 2016 :

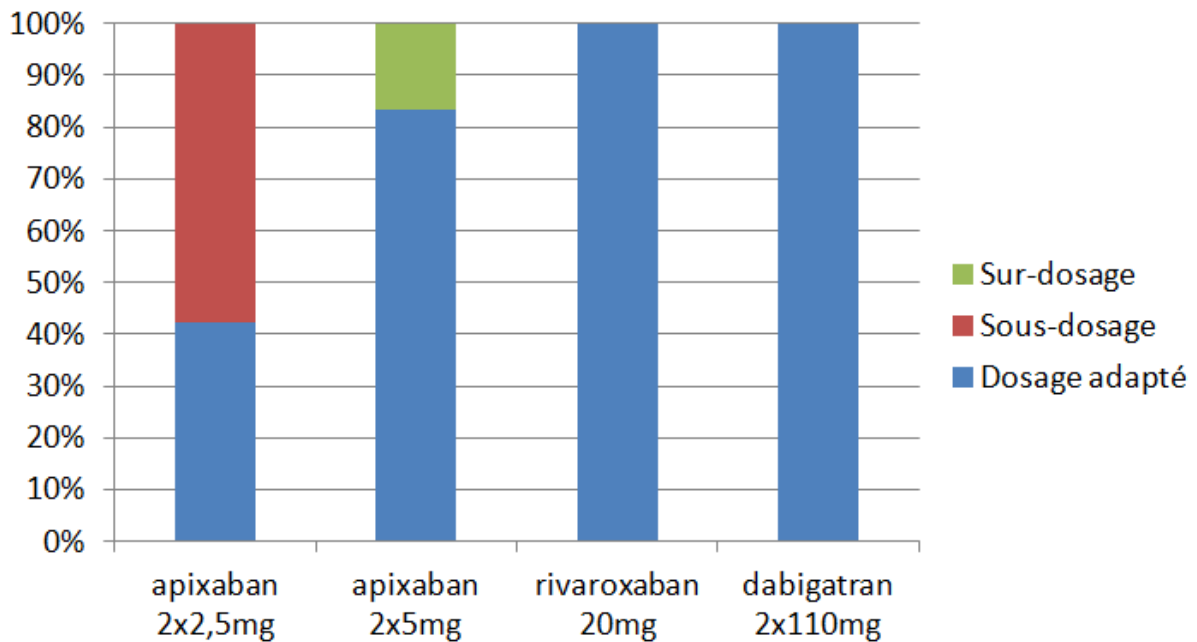
- Dans le groupe AVK : 62/62 initiations (100%) de traitement respectaient la recommandation.
- Dans le groupe AOD : 23/29 initiations (79.3%) respectaient la recommandation (6 statuts valvulaires manquants).

7) Evaluation du respect des posologies des AOD

La figure 10 représente l'adaptation posologique des AOD :

- 11/19 (57.9%) prescriptions d'apixaban 2,5mg x2 par jour correspondaient à des sous-dosages, issues de Gériatrie. Cela représentait 44% des prescriptions d'apixaban, et 15.3% des prescriptions totales de Gériatrie. Sur deux critères requis pour diminuer la dose, 10 patients n'en présentaient qu'un (âge > 80 ans), un patient n'en présentait aucun.
- 1/6 (16.7%) prescription d'apixaban 5mg x2 par jour correspondait à un sur-dosage, issue de Neurologie avec deux critères de réduction de doses présents sur trois (âge et poids). Cela représentait 4% des prescriptions d'apixaban et 9.1% des prescriptions totales de Neurologie.

Figure 10: Adaptation posologique des AOD



V DISCUSSION

1) Résumé des principaux résultats

Nous avons inclus au total 91 patients. Il s'agissait d'une population âgée, en moyenne de $86,6 \pm 5,5$ ans, majoritairement féminine (67%), présentant des syndromes gériatriques : polymédication, polypathologie, perte d'autonomie avec incapacités fonctionnelles, troubles mnésiques, chutes, dénutrition. Notre population cumulait des risques thrombo-embolique et hémorragique élevés.

Les patients sous AVK et sous AOD étaient globalement comparables sur les caractéristiques démographiques, gériatriques, biologiques et sur les comorbidités étudiées. Les seules différences significatives retrouvées entre les deux groupes étaient un poids plus faible et une plus grande proportion de patients avec $IMC < 21 \text{ kg/m}^2$ dans le groupe AVK.

Notre étude observationnelle montrait, sur une durée de suivi moyenne de $18 \pm 10,5$ mois d'une population nouvellement traitée par anticoagulation orale pour FANV, une fréquence d'hémorragies graves plus importante sous AVK que sous AOD, sans différence significative toutefois. Nous avons constaté au total 15 hémorragies, 14 dans le groupe AVK et 1 dans le groupe AOD dont 5 graves dans le groupe AVK et aucune dans le groupe AOD. Parmi les facteurs démographiques, gériatriques, biologiques et les comorbidités étudiés, aucun n'était associé significativement à la survenue d'hémorragie grave.

Nous avons recensé au total 23 décès, aucun n'était en rapport avec une hémorragie. La mortalité était significativement plus élevée dans le groupe AVK que dans le groupe AOD (21 vs 2). Nous avons inclus nos patients au SSR gériatrique de l'Hôpital Xavier Arnozan. Nous avons constaté une forte proportion de prescripteurs gériatres par rapport aux autres spécialités telles que la Neurologie, la Cardiologie ou la Médecine interne.

Les traitements anticoagulants prescrits étaient majoritairement des AVK et en premier lieu la warfarine (64%). Pour les AOD, l'apixaban était le plus prescrit, notamment sa forme demi-dosée (21%).

Pour la classe des AOD, nous avons constaté au total près de 40% d'erreurs de posologie, dont 58% d'apixaban demi-dose sous-dosés et 17% d'apixaban pleine dose sur-dosés.

Aucun patient ne présentait de contre-indication stricte à la prescription d'AVK ou d'AOD sur le plan rénal ou cardiovasculaire. Cependant, 20% des patients sous AOD n'avaient pas d'ETT récente ou ancienne renseignée dans leur dossier médical du CHU.

2) Discussion de la méthode

2.1) Points forts

L'utilisation d'un schéma d'étude de type cohorte historique nous a permis de rechercher notre évènement d'intérêt sur un suivi moyen de 538 ± 315 jours soit environ $18 \pm 10,5$ mois, durée cliniquement pertinente pour l'analyse des hémorragies sous anticoagulant pour FANV. Ce résultat se rapproche des durées de suivi médianes des études princeps qui se situent entre 1.6 et 2 ans (32-34). Il est par contre supérieur à certaines études de vie réelle de grande ampleur telles que NACORA (90 jours) (41), XANTUS (11 mois) (40) ou les études sur registre danoises (1 an et 1,1 an) (36-37).

Nous avons choisi d'inclure des patients naïfs d'anticoagulants, permettant d'éviter tout biais lié à la durée de l'anticoagulation antérieure, qui aurait probablement été plus longue pour les patients sous AVK que sous AOD. De plus, cette méthodologie apporte des éléments de réponse à une question cliniquement difficile : la balance bénéfices/risques d'initier une anticoagulation pour FA chez un patient âgé avec syndrome(s) gériatrique(s).

Le recrutement de nos patients au sein du Pôle de Gériatrie nous a permis d'étudier des patients âgés avec syndrome(s) gériatrique(s), peu souvent inclus dans les études antérieures sur les anticoagulants. Le recrutement en SSR nous a permis d'analyser les données d'une évaluation gériatrique standardisée, fiable car réalisée à distance d'un contexte aigu, et de recruter des patients issus de différentes filières impliquées dans la prise en charge de la FA, notamment neurologiques et cardiologiques. De plus, tous les résultats biologiques sont issus du même laboratoire hospitalier et la valeur sélectionnée était celle la plus près chronologiquement de la date de prescription de l'anticoagulant.

2.2) Points faibles

Le faible nombre de patients inclus est dû au caractère monocentrique de notre étude, malgré une inclusion de sujets élargie à deux années complètes. Il est également le corollaire de l'inclusion de patients naïfs d'anticoagulant uniquement. Le caractère monocentrique nous apporte également un biais de représentativité par rapport à la population générale nationale ou internationale.

Le suivi prospectif de l'état de santé des patients aux dernières nouvelles a généré plusieurs biais. Le biais de mémoire en premier lieu. Les médecins traitants ont été sollicités par téléphone, sans rendez-vous pré-établi. Les échanges duraient en moyenne quelques minutes, souvent au milieu d'une consultation (sauf quand ceux-ci rappelaient en fin de

journée). De nombreuses relances téléphoniques ont du être faites pour des médecins difficilement joignables (absences, congés, débordés, secrétaires « barrages »), nécessitant même pour certains une correspondance par mails voire une visite inopinée au cabinet. Cette obstination a permis de ne déplorer qu'un seul perdu de vue sur les 92 patients inclus. Beaucoup de nos sujets inclus étaient suivis en visites à domicile ou en institution et les médecins n'avaient pas forcément de dossiers informatiques sur leur logiciel médical relatant les événements passés. Les hémorragies graves ont probablement été marquantes et bien rapportées, mais beaucoup d'hémorragies non graves ne l'ont probablement pas été. De même, les dates des décès et leurs causes étaient souvent approximatives.

3) Discussion des Résultats

3.1) Analyse de la population incluse

Notre population présente des syndromes gériatriques:

- Polypathologie : indice de Charlson ajusté à l'âge moyen de $5,6 \pm 1,5$ qui correspond à une survie d'environ 20% à 10 ans (53).
- Polymédication avec 89% des patients ayant plus de 4 médicaments sur leur ordonnance de sortie du SSR et 9 ± 3 médicaments en moyenne,
- Perte d'autonomie dans les activités élémentaires de la vie quotidienne avec incapacités fonctionnelles : score de Barthel post-rééducation moyen de 55 ± 28 , soit une dépendance sévère d'après Shah et al. (54).
- Déclin cognitif: MMSE moyen de 21 ± 6 et une proportion de 50% de $MMSE < 24/30$ (seuil pathologique souvent retenu (55)).
- Chutes avec 68% de patients chuteurs (chutes précédant l'hospitalisation et notées dans les antécédents, ou chutes durant l'hospitalisation).
- Dénutrition : IMC inférieur à 21 kg/m^2 (19% des patients) et albuminémie inférieure à 35 g/L (54%).

Notre population n'est pas représentative de la population gériatrique en général, mais d'une population gériatrique bordelaise et girondine atteinte de FANV plus ou moins compliquée et de syndromes gériatriques. Elle représente de manière proche la population cible des AVK et des AOD dans le traitement préventif des événements thrombo-emboliques de la FANV à haut risque hémorragique.

Les patients admis au SSR ne sont pas les patients avec les syndromes gériatriques les plus graves (par exemple démence sévère, dépendance totale fixée). De même, certains patients pris en charge au SSR gériatrique et ayant une FANV n'ont pas été anticoagulés, et n'ont donc pas été étudiés ici. Ainsi nos résultats ne peuvent pas être extrapolés à tout patient âgé avec syndrome gériatrique ayant une FANV.

3.1.1) Age

L'âge moyen de notre population était de 86,6 ans. L'âge des patients inclus dans le groupe AVK était plus élevé que dans le groupe AOD mais sans différence significative (respectivement 87,1 ans vs 85,5 ans ; $p=0.18$). Cette différence se retrouve dans le rapport de l'ANSM de 2015, qui décrit un âge moyen des patients sous AVK de 73,7 ans et sous AOD de 71,3 ans, avec une proportion de patients très âgés (>80 ans) de 41% sous AVK et de 30,3% sous AOD (23). Notre population est beaucoup plus âgée que celle décrite dans la littérature. L'âge médian des patients inclus dans les études princeps varie de 70 à 73 ans (32-34) . L'âge moyen des principales études de vraie vie varie de 67 à 75 ans (36-43).

3.1.2) Genre

La proportion des femmes dans notre étude était de 67%, donnée comparable à la proportion de femmes dans la population de plus de 75 ans française (62%) et girondine (62.3%) selon le recensement de 2015 (48), et dans la population mondiale des plus de 75 ans (59%) selon l'ONU (56). Cependant, la FA touche majoritairement les hommes à hauteur de 62% dans le monde (57) et 60% en Europe de l'Ouest (58). Les trois études princeps ainsi que toutes les études comparant les AOD aux AVK regroupées dans la méta-analyse de Ruff et al. (31) (71683 patients inclus dont 29099 de plus de 75 ans) comprennent entre 30 à 50% de femmes. Une des rares études dépassant les 50% de femmes est l'étude française NACORA-BR (41). Notre population ressemble plus à une population gériatrique qu'à une population atteinte de FA.

3.1.3) Institutionnalisation

La proportion de patients vivants en EHPAD dans notre étude est de 5,5% (5/91). Cela se rapproche de la proportion nationale des plus de 75 ans institutionnalisés qui était de 9% en 2014 (59).

3.1.4) Comorbidités

Nous avons relevé les antécédents et les comorbidités de nos patients en fonction de l'indice de Charlson (53) (60). Nous n'avons décrit aucune différence significative entre les groupes AVK et AOD pour les antécédents étudiés, sauf pour les AVC à la limite de la significativité avec une part plus importante dans le groupe AOD (76% vs 55%, $p=0.054$). Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande prescription d'AOD dans la filière neurologique pendant la période d'inclusion.

Nos patients sont plus polypathologiques que ceux de la littérature. Parmi les études princeps, nous retrouvons des proportions de patients présentant un infarctus du myocarde comme antécédent deux fois inférieures à la nôtre, des proportions semblables de patients atteints de diabète ou d'HTA, une proportion d'AVC semblable à ROCKET-AF mais trois fois supérieures aux deux autres études et une proportion d'antécédents hémorragiques semblable à ARISTOTLE. Parmi les études de vraie vie, les proportions d'antécédents hémorragiques chez Lip et al, Lamberts et al et Larsen et al sont inférieures à la nôtre, trois à quatre fois inférieures pour les antécédents d'AVC et semblables pour le diabète et l'HTA.

La présence d'antécédent hémorragique est un facteur de risque de nouvelle hémorragie. Nous avons uniquement relevé les antécédents hémorragiques (bénins ou graves) remarquables notés dans le dossier médical hospitalier des patients. Seulement 17% des patients inclus en présentaient au moins un, sans différence entre les groupes AVK et AOD. Cela peut s'expliquer par l'absence d'anticoagulation antérieure des patients à leur inclusion dans notre étude.

3.1.5) Démence

Le déclin cognitif est associé à la mauvaise observance thérapeutique et il a été montré que la démence est un facteur indépendant associé au risque de déséquilibre de l'INR (61). De plus, la demi-vie plus longue des AVK assure une meilleure efficacité anticoagulante que les AOD en cas d'oubli de prise dans cette population et offre la possibilité de contrôler l'observance avec l'INR. Notre population présentait un MMSE moyen de 21/30 avec une proportion de MMSE <24/30 de 50%. Il n'existe pas de différence statistique entre les groupes AVK et AOD, ni d'association avec les saignements. Cependant, nous pouvons supposer que les patients les plus déments n'ont peut être pas été anticoagulés ou n'ont peut être pas bénéficié d'une rééducation en SSR. Il n'est pas possible de comparer notre population à la littérature à cause du manque de données dans les études évaluant les hémorragies sous anticoagulants (AVK et AOD).

3.1.6) Dénutrition

La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10% chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38% chez celles vivant en institution et de 30 à 70% chez les malades âgés hospitalisés (62).

La dénutrition du sujet âgé repose sur plusieurs critères, dont un seul suffit à faire le diagnostic : une perte de poids > 5% en 1 mois ou > 10% en 6 mois, un IMC < 21 kg/m², une hypoalbuminémie <35 g/L ou un score MNA <17/30 (62).

L'albuminémie moyenne de notre population était d'environ 33 g/L avec une majorité de patients en hypoalbuminémie pathologique inférieure à 35 g/L (54%). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes AVK et AOD sur ces 2 critères.

Le poids moyen est de 62 kg et 44% de notre population présentait un poids inférieur à 60kg. Le poids moyen est significativement plus faible dans le groupe AVK (60 kg vs 66,5 kg, p=0.02) et la proportion de patients pesant moins de 60 kg est plus importante dans ce groupe (53% vs 24%, p=0.009). Seule une valeur de poids a été retenue, nous ne pouvons donc pas évaluer la variation de poids chez nos patients. Parmi les AOD, seul l'apixaban nécessite une adaptation posologique pour les patients de poids faible inférieur à 60kg (en cas d'association à un âge ou une créatininémie élevés).

L'IMC moyen était de 24 kg/m² et 17% de notre population avait un IMC < 21 kg/m². L'IMC moyen n'est pas différent entre les deux groupes mais la proportion de dénutris sur le critère de l'IMC est plus élevée dans le groupe AVK (24% vs 7%, p=0.0417). Ce résultat est lié à la différence de poids entre les deux groupes. Nous discuterons plus loin (paragraphe 3.3) du lien entre cette différence et la surmortalité observée dans le groupe AVK.

Dans le cadre de la dénutrition, 6 patients ont pour seul critère un IMC < 21 kg/m², 38 patients ont une hypoalbuminémie < 35 g/L isolée et 11 patients cumulent les deux critères diagnostiques, pour un total de patients dénutris de 55 sur 91 soit 60%, résultats en accord avec les données la littérature (62). Le score MNA n'a pas été effectué chez nos patients.

Il a été montré que la mortalité augmente en présence d'une hypoalbuminémie inférieure à 35g/L chez les personnes âgées avec un RR de 1.9 [1.1 – 3.1 ; IC 95%] chez l'homme et 3.7 [2.5 -5.5 ; IC95%] chez la femme (63). De même, un IMC diminué augmente le risque de décès par 3 par rapport à un IMC normal dans la population gériatrique (64).

L'hypoalbuminémie est un reflet de la fragilité de la personne âgée à travers le syndrome de dénutrition mais participe également à la pharmacodynamie des médicaments. Ceux-ci se lient à cette protéine dans le plasma (90% des AVK et 97% des AOD) et en cas de diminution, il existe un risque d'augmentation de la fraction libre des traitements anticoagulants pouvant entraîner des surdosages.

3.1.7) Chutes

68% de nos patients étaient chuteurs. Cette proportion est bien supérieure à celle de la population de l'étude ARISTOTLE qui ne possède que 4% de chuteurs dans l'année précédent l'inclusion (34), sans analyse en sous-groupe disponible. Les études princeps du rivaroxaban et du dabigatran ne décrivent pas leur population sur le critère des chutes, tout comme les analyses en vie réelle de grande ampleur menées depuis (36-39). L'étude en vie réelle SAFiR, en cours, analysant les risques hémorragiques sous rivaroxaban et AVK dans la population gériatrique française, ne comporte que 26% de patients chuteurs, après analyse de 80% de la population incluse (51), mais avec une définition différente (2 chutes annuelles ou plus). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre chutes et hémorragie.

La principale crainte des prescripteurs chez ces patients chuteurs sous anticoagulation orale est le traumatisme crânien compliqué d'une hémorragie cérébrale. Il a été montré que les chutes sous AVK étaient un facteur de risque d'hémorragie indépendant (65). Cependant, ce sur-risque hémorragique sous AVK est probablement surestimé (66) et il a été calculé qu'il fallait qu'un patient sous AVK chute 295 fois pour que le risque d'hématome intra-cérébral devienne supérieur au bénéfice préventif des événements thrombo-emboliques de la FA (67). Les chutes provoquent une fois sur dix des complications, mais bien plus souvent autres que des hémorragies cérébrales (fractures, perte d'indépendance,...) (68).

Les chutes sont considérées comme un facteur majorant le risque hémorragique uniquement dans le score HEMORR2HAGES (chutes, ou maladie neuropsychiatrique pouvant entraîner des chutes) (15) mais pas dans le score HAS-BLED.

Malgré tout, les chutes restent un facteur de non prescription d'anticoagulants oraux. Plusieurs études ont montré une réticence des prescripteurs chez les patients chuteurs et les chutes font partie des principaux critères avancés pour justifier la non-prescription d'anticoagulants, de 30 à 47% (69-70).

35 patients ont été exclus car ils n'avaient et n'ont reçu aucun traitement anti-thrombotique ou anticoagulant pour FA durant leur hospitalisation au SSR. Les caractéristiques de ces patients et les justifications des prescripteurs n'ont donc pas été étudiées.

3.1.8) Fonction rénale

Dans notre étude, nous avons évalué la fonction rénale selon deux formules: Cockcroft & Gault (71) et MDRD (72). La formule de Cockcroft & Gault est la moins précise pour estimer le débit de filtration glomérulaire, y compris chez la personne âgée (73) mais celle-ci est utilisée comme référence dans certaines études pharmacologiques et Résumés de Caractéristiques de Produits (RCP) des médicaments, notamment les AOD. Elle sous-estime la fonction rénale à partir de 65 ans et l'erreur se majore à mesure que l'âge avance, et d'autant plus que le poids est faible. En revanche, elle sur-estime la fonction rénale en cas d'obésité (74). Les formules ne sont pas interchangeables car discordantes chez les personnes âgées, ce qui peut conduire à des prescriptions différentes, notamment pour les AOD (75).

La fonction rénale recueillie dans notre étude a été calculée à partir de la créatininémie et du poids les plus proches de la date d'introduction du traitement anticoagulant, a priori à distance de tout évènement aigu pouvant altérer celle-ci. Il n'existe pas de contre-indication rénale à la prescription des AVK (seulement déconseillé en dessous de 20 ml/min par le Vidal). L'apixaban est contre-indiqué, selon le RCP, en cas de fonction rénale < 15 ml/min, alors qu'une fonction rénale < 25 ml/min était un critère d'exclusion dans l'étude ARISTOTLE (34). Le rivaroxaban est contre-indiqué, selon le RCP, en cas de fonction rénale < 15 ml/min, alors qu'une fonction rénale < 30 ml/min était un critère d'exclusion dans l'étude ROCKET-AF (33). Le dabigatran est contre-indiqué, selon le RCP, en cas de fonction rénale < 30 ml/min, ce qui correspond au critère d'exclusion de l'étude RE-LY (32).

La fonction rénale moyenne de notre population est de 57 ± 28 ml/min selon Cockcroft et de 88 ± 37 ml/min/ $1,73m^2$ selon le MDRD. La fonction rénale moyenne en Cockcroft du groupe AOD est meilleure que celle du groupe AVK mais sans différence significative avec respectivement 62 ± 22 ml/min vs 55 ± 31 ml/min ($p=0.26$), alors que la fonction rénale moyenne en MDRD est similaire dans le groupe AVK que dans le groupe AOD avec respectivement 88 ± 41 ml/min vs 87 ± 23 ml/min ($p=0.85$). Cela peut s'expliquer par le poids moyen plus faible des patients du groupe AVK. La part d'insuffisants rénaux sévères (<30 ml/min) est équivalente dans les deux groupes (8.1% pour le groupe AVK et 3.4% pour le groupe AOD ; $p=0.66$).

La meilleure fonction rénale moyenne du groupe AOD s'explique probablement par la prudence des prescripteurs au moment de l'initiation de ces molécules chez les insuffisants rénaux. Le risque de sur-dosage dans cette population fragile sujette à des insuffisances rénales aiguës lors de pathologies intercurrentes ainsi que l'absence de contrôle possible de la concentration plasmatique de ces molécules en cas de besoin ont probablement motivé l'utilisation des AVK chez les patients présentant une maladie rénale évoluée.

3.1.9) Biologie

L'étude ORBIT-AF (16) a identifié cinq facteurs de risque prédictifs d'hémorragie sous anticoagulants. Parmi eux, la baisse de l'hémoglobine ou de l'hématocrite ou un antécédent d'anémie. Notre population avait une hémoglobine moyenne de 12 g/dl et 37% étaient anémiés (<12 g/dl). L'hématocrite moyen était légèrement inférieur à la norme avec un niveau à 37. Lip et al. ont montré que l'anémie est un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure (38). L'anémie fait également partie des critères composant le score HEMORR2HAGES. Nous pouvons supposer que les patients les plus anémiés n'ont pas été anticoagulés et donc pas inclus dans notre travail.

Nous avons également étudié les anomalies biologiques liées à des troubles de la coagulation. Le nombre de plaquettes moyen était normal avec 283000/mm³ et le TP moyen avant l'initiation du traitement était aussi normal (90.5%). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes AVK et AOD pour toutes ces caractéristiques biologiques, ni entre les groupes ayant saigné ou non.

3.1.10) Polymédication

La polymédication majore le risque d'effets indésirables des médicaments (proportionnel au nombre de médicaments), majore le risque de mauvaise observance, majore le coût des dépenses de santé et participe à l'altération de la qualité de vie du patient. On parle de polymédication à partir de 5 médicaments (équivalents principes actifs). La littérature décrit une proportion de 14% des > 75 ans considérés comme polymédiqués (Europe de l'Ouest et Canada) (77). La variabilité d'efficacité intra et inter-individuelle des anticoagulants et surtout des AVK est majorée par la prescription concomitante de nombreuses autres classes thérapeutiques (antibiotiques, AINS, azolés, ISRS,...). Notre population incluse entrainait en hospitalisation avec en moyenne 6 ± 3 médicaments et en sortait avec 9 ± 3. La part des polymédiqués à la sortie est de 89%. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour ces critères. Notre population est bien plus polymédiquée que la population gériatrique générale car l'hospitalisation en SSR faisait toujours suite à une hospitalisation dans un service de médecine aigüe, souvent pour un AVC (55%), pour une pathologie différente avec découverte de FA ou avec décision de prise en charge de FA déjà connue. La prise en charge médicamenteuse de ces pathologies cardiovasculaires ajoute toujours plusieurs médicaments à l'ordonnance pour le contrôle de la tension artérielle, le traitement d'une dyslipidémie, l'anticoagulation, le contrôle du rythme ou de la fréquence de la FA... Ainsi la différence de nombre de médicaments entre la sortie et l'entrée est positive, alors que l'on attendrait d'un service de gériatrie une conciliation médicamenteuse permettant la diminution de la polymédication.

Nous n'avons pas étudié spécifiquement les co-médications sauf les co-prescriptions d'anti-agrégants plaquettaires (acide acétyl-salicylique et clopidogrel) dont l'association avec un anticoagulant majore le risque hémorragique (78-80). Dans notre étude, 16.5% des patients ont une co-médication anticoagulant/anti-agrégant, avec une proportion deux fois plus élevée dans le groupe AVK que dans le groupe AOD (respectivement 19% et 10%) mais sans différence significative. Cela peut s'expliquer par une plus grande habitude pour les prescripteurs d'associer un AVK plutôt qu'une nouvelle molécule moins connue à un anti-agrégant plaquettaire. Aucun patient sous association anticoagulant/anti-agrégant plaquettaire n'a présenté d'hémorragie majeure dans notre étude, malgré le sur-risque connu dans la littérature (81).

3.1.11) Prescription d'Aspirine

Dans notre étude, 45 patients ont été exclus à cause de l'introduction d'un anti-agrégant plaquettaire pour FA. En accord avec les anciennes recommandations (82), certains patients recevaient de l'aspirine, recommandé si le score de risque thrombo-embolique était de 1 ou en cas de risque hémorragique trop important sous anticoagulant oral. L'aspirine servait donc de traitement préventif des complications thrombo-embolique de la FA avec l'idée qu'il conférait une protection (certes réduite) des embolies tout en réduisant le risque hémorragique. Il a été depuis clairement montré que dans la population gériatrique, le risque hémorragique sous aspirine est plus important que sous AVK (83) (9). Moins de bénéfiques et plus de risques, l'aspirine a disparu des recommandations de l'ESC de 2016 (5).

3.1.12) Scores de risque

Le calcul du risque embolique de la FA par le score CHA2DS2-VASc est désormais entré dans les pratiques professionnelles au niveau mondial (84) et offre une aide précieuse à la décision d'anticoaguler les patients. Avec un score moyen de 5,4, le risque estimé dans notre population est de 3,2 à 3,6 évènements thrombo-emboliques pour 100 patients-années en l'absence d'anticoagulation efficace (12). Il n'est pas statistiquement différent entre les groupes AVK et AOD.

Il existe de nombreux scores de risque hémorragique. Aucun d'eux n'a de valeur prédictive positive suffisamment forte pour être véritablement fiable (85).

Le score HAS-BLED est celui recommandé par l'ESC. Le score HAS-BLED moyen dans notre population était de 2,8 ce qui correspond à un risque moyen de saignement de 3,74% par an (13).

Le score HEMMOR2HAGES a été créé pour affiner la précision du risque hémorragique dans la population âgée. Par rapport au HAS-BLED, il comprend des items supplémentaires plus spécifiques à la population gériatrique, comme un âge plus élevé (75 ans contre 65 ans), la présence ou l'absence de néoplasie maligne, d'anomalies biologiques telles qu'une anémie ou une thrombopénie, ou encore le risque de chute, préoccupation majeure (probablement injustifiée) chez ces patients. Notre score HEMORR2HAGES moyen était de 3,3 ce qui correspond à un risque de saignement de 8,4% par an.

Le score ORBIT a été développé plus récemment avec un objectif de simplicité. Il est de 3,1 dans notre population, ce qui correspond à un risque de saignement de 4,7% par an.

Il n'y a aucune différence significative entre les groupes AVK et AOD pour ces 3 scores de risque hémorragique. Le score HEMORR2HAGES prédit un risque de saignement plus élevé que les deux autres car plus focalisé sur les problématiques gériatriques, prévalentes dans notre population.

Dans le groupe ayant présenté une hémorragie grave, le score HAS-BLED était de 3, le score HEMORR2HAGES était de 3 et le score ORBIT était de 2. Il n'y a aucune différence significative pour ces trois scores entre le groupe ayant présenté une hémorragie grave et celui n'en ayant pas présenté, ce qui est en défaveur de la pertinence clinique des scores, à l'échelle individuelle, pour prédire les hémorragies.

Nous avons observé 5 hémorragies graves pour 91 patients sous anticoagulants, suivis pendant en moyenne 18 mois. Cela correspond à une incidence d'hémorragies graves de 3,6 pour 100 patients-années. Ce résultat est proche du nombre d'hémorragies graves prédit par le score HAS-BLED mais inférieur aux risques prédits par le score ORBIT et notamment par le score HEMORR2HAGES.

3.2) Analyse des hémorragies

Nous avons constaté au total 5 hémorragies graves dont 2 hémorragies gastro-intestinales, aucune hémorragie cérébrale et 3 autres localisations : hémopéritoine, hématome thoracique et hématome musculaire profond. Toutes ces hémorragies graves ont eu lieu sous AVK et donc dans une population de 62 patients suivis en moyenne durant 1.5 an. Les événements ont eu lieu aux 58ème, 65ème, 340ème, 434ème et 584ème jour de suivi. Dans notre étude sous AVK, le risque d'hémorragie grave est de 5.60 pour 100 patients/année et le risque d'hémorragie gastro-intestinal est de 2.24 pour 100 patients/année. Ces valeurs sont difficilement comparables à celles retrouvées dans les études princeps ou dans les études en vie réelle à cause du trop faible nombre d'évènements d'intérêt et de patients dans notre étude. Les études ARISTOTLE (34), RE-LY (32) et ROCKET-AF (33) retrouvaient

respectivement par an dans leurs groupes AVK 3.09% d'hémorragies graves et 0.86% d'hémorragies gastro-intestinales, 3.36% et 1.02%, 3.4% et 2.2%.

En vie réelle, l'étude de Larsen et al. (36) retrouve un risque d'hémorragie grave sous AVK de 4.16% par an, l'étude de leurs compatriotes Lamberts et al. (37) retrouve un risque de 3.9% par an malgré des critères d'hémorragie grave plus larges (toute hospitalisation pour une hémorragie touchant un organe clef). L'étude de Norby (86) en 2017 retrouve une incidence d'hémorragie digestive de 4.6% par an. L'étude NACORA (41) retrouve un taux d'incidence d'hémorragies majeures (« ayant entraîné une hospitalisation ») de 3.9 pour 100 patients-année. Schulman a synthétisé en 2003 les données disponibles sur les complications hémorragiques des AVK. L'incidence annuelle des hémorragies majeures variait de 1,2 à 7 cas pour 100 patients-années dans les études de cohortes alors qu'elle variait de 0,5 à 4,2 pour 100 patients-années dans les essais cliniques faisant appel à des populations sélectionnées (87).

Une étude réalisée dans une population gériatrique nouvellement traitée par AVK pour FA retrouve 13.1 hémorragies majeures pour 100 patients-années (88). Nous ne retrouvons pas ce fort risque hémorragique, malgré notre population gériatrique. Nous pouvons supposer qu'il existe un effet bénéfique du séjour en SSR sur le risque hémorragique, grâce à la rééducation, la surveillance, la conciliation médicamenteuse et l'éducation thérapeutiques des patients. Les sous-dosages en AOD peuvent également expliquer cette faible prévalence d'hémorragies graves dans notre population, le risque hémorragique diminuant avec la dose.

En ce qui concerne les AOD, notre effectif rend difficile une comparaison avec la littérature. L'apixaban est la molécule la plus représentée avec 25 patients inclus (sur 29 AOD). L'étude ARISTOTLE décrit un taux d'incidence des hémorragies graves de 2.13% par an en considérant les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (89). Ce taux appliqué à nos 25 patients suivis pendant 1.5 an correspond à un risque de 0.80% d'hémorragie grave. Il est donc attendu de ne pas avoir décrit d'évènement de ce type dans notre population, si on la considère comme équivalente à celle d'ARISTOTLE. Il aurait fallu étudier au moins 32 patients sous apixaban pendant 1.5 an pour observer une hémorragie grave.

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie grave et ceux n'en ayant pas présenté, sur les critères étudiés. Ceci est probablement dû à un manque de puissance, par faible nombre d'hémorragies graves. Les patients n'ayant pas présenté d'hémorragie grave avaient tendance à être plus jeunes (85 vs 86.7 ans), moins chuteurs (40 vs 70%), et avaient un score de risque embolique plus élevé (6.2 vs 5.3). Aucun n'était traité par association AVK et anti-agrégant plaquettaire. Le score de Barthel semblable à l'entrée et à la sortie du SSR des

patients ayant présenté une hémorragie grave n'est pas exploitable au vu du nombre de données manquantes pour ce critère dans ce groupe de 5 patients.

Aucune différence n'est mise en évidence quant aux scores de risque hémorragique HASBLED, HEMORR2AGHES ou ORBIT. La critique faite à ces différents scores quant à leur VPP (85) semble confirmée par nos données, seul le score HAS-BLED est supérieur dans le groupe des hémorragies graves par ailleurs à l'autre groupe. Malgré l'amélioration des scores en prenant compte de la spécificité gériatrique ou de la simplicité d'utilisation, ceux-ci restent trop peu performants.

L'absence de facteur associé à la survenue des hémorragies et les faibles performances des scores de risque soulignent la difficulté à peser la balance bénéfices/risques de l'anticoagulation dans une population âgée en « vraie vie », malgré une évaluation gériatrique complète.

Malgré une forte proportion de patients chuteurs, nous n'avons décrit aucune hémorragie intra-cérébrale dans notre population, ce résultat allant dans le sens d'une balance bénéfique/risque favorable de l'anticoagulation chez les chuteurs. Les différentes études décrites ci-dessus retrouvaient une incidence d'hémorragie intra-cérébrale sous AVK comprise entre 0.70% et 0.83% par an.

Les hémorragies non graves décrites dans notre étude sont au nombre de 10. Cinq d'entre elles ont nécessité une hospitalisation. Il existe un important biais de suivi par rapport à ce type d'hémorragie, de nombreuses hémorragies bénignes ont pu ne pas être rapportées, par oubli.

3.3) Analyse de la mortalité

Nous avons décrit 23 décès dans notre population, dont 21 sous AVK et 2 sous AOD. Les causes retrouvées sont l'étiologie cardiovasculaire en premier lieu (dont 1 AVC ischémique) puis l'origine septique, néoplasique, pulmonaire et digestive. Trois décès sont en rapport avec une « défaillance multiviscérale » du très grand âge (99, 95 et 93 ans). L'étude des facteurs associés à la mortalité ne faisait pas partie de nos objectifs.

La proportion de décès dans le groupe AVK est donc de 22,6% par an et dans le groupe AOD de 4.6% par an. Ces résultats sont très supérieurs à ceux retrouvés dans les études princeps, notamment pour la warfarine: entre 4 et 5% pour la warfarine et entre 3% et 4,5% pour les AOD. Les études princeps randomisées ne retrouvent pas de différence significative en termes de mortalité entre les 2 groupes étudiés. La proportion de décès dans les groupes AVK et AOD varie selon les études mais les méta-analyses concluent à une supériorité des AOD en termes de mortalité toutes causes (31) (90).

La survie sans hémorragie grave, non censurée sur les décès, est significativement plus faible dans le groupe AVK que dans le groupe AOD, plus liée au nombre important de décès dans ce groupe qu'au nombre d'hémorragies. Aucun décès n'étant lié à une hémorragie, ils sont sans rapport avec le traitement, mais probablement avec les caractéristiques de la population. Il s'agit donc probablement d'un biais par indication, les patients les plus à risques ayant eu plus souvent une prescription d'AVK que d'AOD. Pour expliquer cela, les seules différences significatives retrouvées sont un poids plus faible et une proportion plus importante de patients avec un IMC < 21 kg/m² dans le groupe AVK. L'hypoalbuminémie et un faible IMC sont associés à une plus grande mortalité dans la population gériatrique (63-64).

Toutefois, ces différences d'état nutritionnel entre les groupes n'expliquent probablement pas entièrement l'ampleur de la différence de mortalité. Nous pouvons avancer entre autres l'hypothèse du « gut feelings » (91), mélange de ressenti et d'expérience du praticien face à un patient qu'il peut considérer comme à risque, l'incitant à prescrire « prudemment » un AVK, molécule mieux connue que les AOD pendant la période d'inclusion.

3.4) Analyse des prescriptions

3.4.1) Prescripteurs

Malgré une hospitalisation dans des Services de différentes spécialités avant le séjour en SSR, les traitements anticoagulants ont majoritairement été prescrits par des gériatres (79%). Ils ont été initiés lors de l'hospitalisation en Service de Gériatrie aigüe précédant le SSR ou par le médecin gériatre du SSR lorsque l'initiation du traitement devait être faite à distance de l'épisode aigu. Bien que de nombreux patients aient été hospitalisés pour rééducation post-AVC, peu de neurologues ont initié le traitement anticoagulant avant le transfert au SSR. Les Services que nous avons étiquetés « Médecine Interne » étaient des Services de Post-urgence, de Médecine interne polyvalents ou de Médecine vasculaire.

Les gériatres ont majoritairement prescrit des AVK et notamment de la warfarine, en respect des recommandations HAS de 2014 en vigueur lors de la période d'inclusion. Parmi les AOD, l'apixaban est plébiscité avec 90% des prescriptions d'AOD dont 17 sur 19 dans sa forme demi-dosée. Les gériatres n'ont prescrit du rivaroxaban et du dabigatran qu'à un seul patient. On peut supposer que les données disponibles en 2014-2015 sur l'utilisation de l'apixaban chez les patients âgés et/ou les recommandations HAS de 2014 ont influencé les prescriptions en faveur de l'apixaban.

Les neurologues ont prescrit au total une plus grande part d'AOD que d'AVK, et notamment de l'apixaban pleine dose (autant que de warfarine). Cela peut s'expliquer par une

modification des pratiques, suite à la publication des études princeps, plus précoce que dans la communauté gériatrique.

Il faut noter que 4 patients ont été traités par fluindione. Cette molécule est uniquement utilisée en France et n'apparaît dans aucune étude pharmacologique récente. En 2016, 82% de la population française traitée par AVK est sous fluindione et 13% sous warfarine, alors que cette dernière est l'AVK le plus prescrit dans le monde. La fluindione entraîne davantage d'effets indésirables de type immuno-allergiques que la warfarine. L'ANSM appelle à une grande prudence de prescription de cette molécule (92).

3.4.2) Respect des indications/contre-indications

L'HAS en 2014 (20) recommande la classe des AVK, notamment la warfarine, en première intention pour la FANV, et la classe des AOD, notamment l'apixaban en seconde intention, en cas d'INR labile sous AVK (21). Notons que ces recommandations, non spécifiques des patients âgés, sont en cours de révision compte tenu des données de supériorité des AOD par rapport aux AVK accumulées depuis 2014.

L'ESC, quant à elle, recommande l'utilisation sans distinction de l'une des deux classes thérapeutiques en première intention, en l'absence de contre-indication, avec une préférence pour les AOD (5).

Seules 4 prescriptions d'AOD sur 29 étaient justifiées par un INR labile, donc respectueuses des recommandations HAS 2014. Les médecins ont quelque peu devancé les recommandations ESC en prescrivant des AOD, hors INR labile sous AVK.

D'autre part, 20% des patients sous AOD n'ont pas de résultats d'ETT apparaissant dans leur dossier médical du CHU. La connaissance d'une pathologie valvulaire mitrale au cours de la FA est pourtant indispensable car un rétrécissement modéré ou sévère contre-indique l'utilisation des AOD à cause d'un sur-risque embolique. L'absence d'ETT avant l'initiation du traitement peut s'expliquer par la difficulté de réaliser cet examen dans un délai court.

D'après les recommandations de l'ESC 2016, 93% des traitements anticoagulants sont indiqués et respectent toutes les contre-indications, notamment l'absence de rétrécissement mitral et d'insuffisance rénale sévère (seul un patient sous AOD avait une clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft). Les 7% de prescriptions hors recommandation ESC correspondent à des AOD sans ETT renseignée dans le dossier médical.

3.4.3) Respect des posologies

Le respect des posologies des AVK n'a pas été étudié car les INR n'ont pas été relevés.

Pour l'apixaban demi-dosé à 2.5mg x2 par jour, 58% des prescriptions sont sous-dosées, toutes issues de Gériatrie. Sur 2 critères requis pour diminuer la dose, 10 patients n'en présentait qu'un (l'âge > 80 ans), un patient n'en présentait aucun. Cela correspond à 44% des prescriptions totales d'apixaban, et 15.3% des prescriptions totales des gériatres. Cela peut expliquer l'absence d'hémorragie grave sous AOD.

Pour l'apixaban à dose pleine 5mg x2 par jour, une prescription est sur-dosée (17%), issue de Neurologie : 2 critères de réduction de doses présents sur 3 (âge et poids). Cela correspond à 4% des prescriptions d'apixaban et 9.1% des prescriptions totales des neurologues.

Nous avons au total 40% d'erreurs de dose dans les prescriptions d'AOD. Les patients ont été inclus durant les années 2014 et 2015, soit les premières années de prescription des AOD, d'où la probable prudence dans les posologies de la part des gériatres. Depuis, un guide de bon usage des anticoagulants a été diffusé à l'intérieur du pôle gériatrique, après publications de données permettant l'utilisation des AOD dans la population âgée (indépendamment des résultats de notre étude). Ce guide a probablement permis d'améliorer le respect des posologies recommandées.

Dans l'étude SAFiR, 47% des patients ayant un DFG > 50 ml/min recevaient du rivaroxaban 15 mg (sous-dosage) et 16% des patients ayant un DFG situé entre 30 et 49 ml/min recevaient du rivaroxaban 20 mg (sur-dosage) (51), corroborant nos résultats sur les posologies fréquemment différentes des recommandations.

En terme de conséquences des sous-dosages, il faut noter que nous avons relevé une seule complication thrombo-embolique (AVC ischémique) sous anticoagulant oral, mais dans le groupe AVK. Aucun patient sous-dosé en apixaban n'a eu de complication.

VI CONCLUSION

L'anticoagulation pour FANV dans la population gériatrique est une problématique quotidienne pour le prescripteur. Cette population n'est pas représentée dans les études princeps des AOD, et les caractéristiques gériatriques sont peu décrites dans les études de vraie vie.

Nous avons étudié les événements hémorragiques survenus sous AOD et AVK dans une population âgée, nouvellement anticoagulée pour FANV, avec syndromes gériatriques : polyopathie, polymédication, dénutrition, troubles cognitifs, chutes, perte d'indépendance.

Malgré le manque de puissance de notre étude, le faible nombre d'hémorragies graves dans cette population à risques, sur une période de 18 mois, est un résultat rassurant. Les hémorragies (graves et non graves) sont survenues quasi exclusivement chez les patients sous AVK. Cela semble confirmer, dans une population gériatrique, les données de la littérature en faveur d'une meilleure tolérance des AOD comparés aux AVK. Toutefois, la surmortalité observée dans le groupe AVK, non liée à des hémorragies, met en évidence le fait que nos groupes n'étaient pas tout à fait comparables. Notamment, la plus forte prévalence de la dénutrition dans le groupe AVK peut en partie expliquer un risque hémorragique plus important que sous AOD.

Les prescriptions d'AOD étaient fréquemment sous-dosées par des médecins gériatres non encore habitués à ces molécules lors de la période d'inclusion, craignant probablement une mauvaise tolérance. Ces sous-dosages ont pu participer à la faible incidence des hémorragies dans ce groupe.

L'absence de facteur associé à la survenue des hémorragies souligne la difficulté à prévoir celles-ci, malgré une évaluation gériatrique complète.

Au total, les résultats de cette étude, associés à l'ensemble des données scientifiques publiées, permettent en 2018 de prescrire des AOD pour FANV chez une personne âgée, y compris avec syndrome(s) gériatrique(s), en respectant les contre-indications, les posologies, et le principe de prescription individualisée.

VII BIBLIOGRAPHIE

1. Wilke T, Groth A, Mueller S et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Eur Soc Cardiol*. Apr 2013;15(4):486-93.
2. Lang P-O, Vogel T, Andrès E, et al. Les anticoagulants oraux directs en 2015 chez le patient âgé : focus chez le sujet fragile. *Cah Année Gériatrie*. Juil 2015;3(7):122-37.
3. Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. Consensus d'experts de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie et de la Société Française de Cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11(2):117-43.
4. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 3 Sep 1998;339(10):659-66.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. Nov 2016;18(11):1609-78.
6. Mittal S. Differentiating Paroxysmal From Persistent Atrial Fibrillation: Long-Term Electrocardiographic Monitoring Is Mightier Than the Clinician*. *J Am Coll Cardiol*. 1 Jul 2014;63(25, Part A):2849-51.
7. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation: A 30-Year Follow-Up Study. *Circulation*. 19 Jun 2007;115(24):3050-6.
8. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 14 Dec 2014;35(47):3328-35.
9. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 11 Aug 2007;370(9586):493-503.
10. Hamdoun S, Colle F. Prise en charge rééducative précoce après un accident vasculaire cérébral. *Rev Prat*. Avr 2016;66:431-52.
11. Moulins S, Leys D. La grande fréquence du déclin cognitif post-AVC. *Rev Prat*. Avr 2016;66:442-3.

12. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. Feb 2010;137(2):263-72.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. Nov 2010;138(5):1093-100.
14. Hanon O. Les nouveaux anticoagulants et la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. Déc 2013;11(1 Suppl):34-40.
15. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. Mar 2006;151(3):713-9.
16. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 Dec 2015;36(46):3258-64.
17. Senoo K, Proietti M, Lane DA, et al. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. Jun 2016;129(6):600-7.
18. Esteve-Pastor MA, García-Fernández A, Macías M, et al. Is the ORBIT Bleeding Risk Score Superior to the HAS-BLED Score in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients? *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 23 Sep 2016;80(10):2102-8.
19. Bouilly C, Chaussade E, Caillard L, et al. Pertinence de l'utilisation des scores de risque hémorragique : HAS-BLED, HEMORRH2AGE et ORBIT, dans une population de patients très âgés hospitalisés traités par anti-vitamines K. Communication orale présentée à: 36ème Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie; 2016 Nov 21; Paris, France.
20. Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Fibrillation Atriale. HAS [en ligne]. 2014, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale
21. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis - Eliquis. HAS [en ligne]. 2014, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf
22. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Jul 2014;45(7):2160-236.
23. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM [en

- ligne]. 2014, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
24. Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire. E05 - Antivitamines K (AVK). VALMI [en ligne]. 2007, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/E05.pdf>
 25. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actual Pharm. 1 Déc 2014;53(541 Suppl):S1-10.
 26. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). Drugs Aging. Jul 2017;34(7):499-507.
 27. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Ann Intern Med. 1 Sep 2009;151(5):297-305.
 28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar M, et al. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-67.
 29. Hanon O. Les nouveaux anticoagulants et la fibrillation atriale du sujet âgé. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. Déc 2013;11(1 Suppl):34-40.
 30. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, et al. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. Rev Médecine Interne. 1 Jan 2015;36(1):22-30.
 31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Lond Engl. 15 Mar 2014;383(9921):955-62.
 32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 17 Sep 2009;361(12):1139-51.
 33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 8 Sep 2011;365(10):883-91.
 34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 15 Sep 2011;365(11):981-92.
 35. Desmaele S, Steurbaut S, Cornu P, et al. Clinical trials with direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: how representative are they for real life patients? Eur J Clin Pharmacol. Sep 2016;72(9):1125-34.

36. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 16 Jun 2016;353:i3189.
37. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc*. 14 Feb 2017;6(2):e004517.
38. Lip GYH, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a « real-world » observational study in the United States. *Int J Clin Pract*. Sep 2016;70(9):752-63.
39. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 28 Oct 2016;116(5):975-86.
40. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 Apr 2016;37(14):1145-53.
41. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés - Département des Etudes en Santé Publique. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. CNAMTS [en ligne]. 2014, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communiqué>
42. Kohsaka S, Murata T, Izumi N, et al. Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. Nov 2017;33(11):1955-63.
43. Moore N, Blin P, Dureau C, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared with Vitamin-K Antagonists: Initial Results from a Cohort Study in the Nationwide French Claims and Hospitalization Database (sniiram). *J Am Coll Cardiol*. 29 Nov 2017;69(11 Suppl):S307.
44. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, et al. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Mar 2016;9(2):126-34.
45. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther*. Jul 2017;39(7):1456-1478.e36.

46. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. Sep 2017;48(9):2494-503.
47. Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. Apr 2017;48(4):970-6.
48. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2016 - Séries par région, département, sexe et âge de 1975 à 2016. INSEE [en ligne]. 2017, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>
49. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Scénario central des projections de population 2007-2060. INSEE [en ligne]. 2016, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906663?sommaire=1906743>
50. Cadhilac A-C. Survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes âgées sous nouveaux anticoagulants oraux directs et anti-vitamine K lors d'une hospitalisation et leur suivi en médecine ambulatoire [Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine]. Paris -Descartes, Faculté de Médecine; 2016.
51. Hanon O. Données de vraie vie en gériatrie chez les patients atteints de FA. Communication orale présentée à: 37^e Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie; 2017 Nov 29; Paris, France.
52. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles - Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS [en ligne]. 2008, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
53. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
54. Shah S, Vanclay F, Cooper B, et al. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-9.
55. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, et al. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Med*. 12 Juin 1999;28(21):1141-8.
56. United Nations - Population Division - Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2017 Revision - Total population (both sexes

combined) by five-year age group, region, subregion and country, 1950-2100. Estimates, 1950-2015. UN [en ligne]. 2017, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <https://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/>

57. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 Feb 2014;129(8):837-47.
58. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. Jan 2014;16(1):6-14.
59. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.. Tableaux de l'Economie Française. INSEE [en ligne]. 2016, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906697?sommaire=1906743>
60. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 15 Mar 2011;173(6):676-82.
61. van Deelen BAJ, van den Bemt PMLA, Egberts TCG, et al. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging*. 2005;22(4):353-60.
62. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles - Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. HAS [en ligne]. 2007, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf
63. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA*. 5 Oct 1994;272(13):1036-42.
64. Potter JF, Schafer DF, Bohi RL et al. In-hospital mortality as a function of body mass index: an age-dependent variable. *J Gerontol*. May 1988;43(3):M59-63.
65. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*. Oct 2014;127(10):972-8.
66. Bond AJ, Molnar FJ, Li M, et al. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 7 Jan 2005;3(1):1.
67. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 12 Apr 1999;159(7):677-85.

68. Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* Jan 1991;39(1):46-52.
69. Bahri O, Roca F, Lechani T, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc.* Jan 2015;63(1):71-6.
70. Somerfield J, Barber PA, Anderson NE, et al. Not all patients with atrial fibrillation-associated ischemic stroke can be started on anticoagulant therapy. *Stroke.* May 2006;37(5):1217-20.
71. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
72. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 Mar 1999;130(6):461-70.
73. Flamant M, Haymann J-P, Vidal-Petiot E, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 1 Nov 2012;60(5):847-9.
74. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol JASN.* Mar 2005;16(3):763-73.
75. Schwartz JB. Potential Effect of Substituting Estimated Glomerular Filtration Rate for Estimated Creatinine Clearance for Dosing of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Geriatr Soc.* 1 Oct 2016;64(10):1996-2002.
76. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte. HAS [en ligne]. 2012, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
77. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Revue de la littérature et tests de mesure.* IRDES [en ligne]. Déc 2014, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-lasante/204-la-polymedication-defi-nitions-mesures-et-enjeux.pdf>
78. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 25 Aug 2011;365(8):699-708.
79. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* Jun 2013;34(22):1670-80.

80. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost.* Jan 2010;103(1):13-28.
81. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* Oct 2004;35(10):2362-7.
82. Lip GYH, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs). *Eur Heart J.* 1 Dec 2014;35(45):3155-79.
83. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 5 Oct 1999;131(7):492-501.
84. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, et al. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J.* May 2013;34(20):1471-4.
85. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med.* Nov 2012;125(11):1095-102.
86. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 6 Sep 2017;17(1):238.
87. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 14 Aug 2003;349(7):675-83.
88. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 29 May 2007;115(21):2689-96.
89. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic

medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. Apr 2005;3(4):692-4.

90. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 Aug 2012;110(3):453-60.
91. Coppens M, Barraine P, Barais M et al. L'intuition en médecine générale: validation française du consensus néerlandais « gut feelings ». *Exercer*. 2011;(22):16-9.
92. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Fluindione (Préviscan®): mises en garde sur le risque d'effets indésirables immunoallergiques. ANSM [en ligne]. 2017, (page consultée le 01/02/2018). Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluindione-Previscan-R-mises-en-garde-sur-le-risque-d-effets-indesirables-immuno-allergiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

VIII ANNEXES

1) Annexe 1 : Indice de Charlson

<u>Critères</u>	<u>Points</u>	<u>Age</u>	<u>Points</u>
Infarctus du myocarde	1	50-59 ans	1
Insuffisance cardiaque congestive	1	60-69 ans	2
Maladie vasculaire périphérique	1	70-79 ans	3
Accident vasculaire cérébral	1	80-89 ans	4
Démence	1	90-99 ans	5
Pathologie pulmonaire chronique	1		
Connectivite	1		
Ulcère gastro-duodéal	1		
Pathologie hépatique	1		
Diabète	1		
Hémiplégie	2		
Insuffisance rénale modérée ou sévère	2		
Diabète avec atteinte d'organe cible	2		
Néoplasie	2		
Leucémie	2		
Lymphome	2		
IHC modérée ou sévère	3		
Néoplasie solide métastatique	6		
SIDA	6		

Score combiné : Comorbidités + Age

2) Annexe 2 : Index de Barthel

- Alimentation :
 - 10 : Indépendant, capable de se servir des instruments nécessaires, prend ses repas en un temps raisonnable
 - 5 : A besoin d'aide par exemple pour couper
 - 0 : Dépendance

- Contrôle sphinctérien :
 - 10 : Continence
 - 5 : Fuites occasionnelles
 - 0 : Incontinence ou prise en charge personnelle si sonde vésicale à demeure

- Anorectal :
 - 10 : Continence, capable de s'administrer un lavement ou un suppositoire
 - 5 : Accidents occasionnels, a besoin d'aide pour un lavement ou un suppositoire si nécessaire
 - 0 : Incontinence

- WC :
 - 10 : Indépendance
 - 5 : Intervention d'une tierce personne
 - 0 : Dépendance

- Soins personnels :
 - 5 : Possible sans aide
 - 0 : Dépendance complète

- Bain :
 - 5 : Possible sans aide
 - 0 : Dépendance complète

- Habillage
 - 10 : Indépendance (pour boutonner un bouton, fermer une fermeture éclair, lacer ses lacets, mettre des bretelles)
 - 5 : A besoin d'aide, mais fait la moitié de la tâche en un temps correct
 - 0 : dépendance complète

- Transfert du lit au fauteuil :
 - 15 : Indépendant, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant
 - 10 : Peut s'asseoir mais doit être installé
 - 5 : Capable de s'asseoir, mais nécessite une aide maximale pour le transfert
 - 0 : Incapacité totale

- Déplacement :
 - 15 : Marche avec soutien ou pas pour plus de 50 mètres
 - 10 : Marche avec aide pour 50 mètres
 - 5 : Indépendant pour faire 50 mètres en fauteuil roulant
 - 0 : Dépendance complète

- Escalier :
 - 10 : Indépendant, peut se servir de cannes
 - 5 : A besoin d'aide ou de surveillance
 - 0 : Incapacité totale

IX SERMENT MEDICAL

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 leurs 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.

Abstract

Title: Bleeding events following initiation of anticoagulation in a geriatric population with atrial fibrillation.

Background: Direct Oral Anticoagulants (DOAC) are recommended in preference to Vitamin K Antagonists (VKA) for stroke prevention in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf). Their bleeding risk remains poorly studied in the elderly, the main target of oral anticoagulation.

Objective: To compare the incidence of major bleeding with VKA and DOAC in a newly treated elderly population for NVAf, to describe major bleeding events, patient characteristics, and mortality.

Methods: Retrospective observational study like historical cohort type with follow-up to the latest news, monocentric. We included hospitalized patients at the Geriatric SSR of Xavier Arnoz Hospital, CHU Bordeaux, 75 years or more, newly anticoagulated for FANV, between 01/01/2014 and 31/12/2015. Follow-up data was obtained by phone call to their general practitioner.

Results: Of 91 patients included, 62 patients initiated VKA and 29 DOAC. The mean follow-up was 18 months. Mean age of the AVK and AOD groups were respectively 87 and 85 years, Charlson Index 5.7 and 5.4 points, MMSE 21 and 21 points. 68% were at risk for falls. Patient characteristics were similar in both groups, except for weight and BMI, significantly lower in the AVK group (60 vs 66.5 kg and 24 vs 7% BMI <21). We described 5 major bleedings, all in the VKA group, with no difference with the AOD group ($p=0.1$). The survival without major bleeding was lower in the AVK group ($p=0.003$), in relation to a larger number of death (21 vs 2).

Conclusions: Major bleeding with oral anticoagulants is rare in a geriatric population treated by OAC for FANV. Despite the groups being not entirely comparable, our results seem to confirm, in the elderly, a better tolerance of DOAC compared to VKA.

TITRE: Evènements hémorragiques dans une population gériatrique nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale.

RESUME:

Introduction: Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont recommandés en 1ère intention devant les Anti-Vitamines K (AVK) dans la prévention des évènements thrombo-emboliques liés à la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV). Leur risque hémorragique reste peu étudié dans la population gériatrique, cible principale des anticoagulants.

Objectifs: Comparer la fréquence des hémorragies graves sous AVK et AOD dans une population gériatrique nouvellement traitée pour FANV, décrire les évènements hémorragiques graves, les caractéristiques des patients et la mortalité.

Patients et méthodes: Etude observationnelle rétrospective de type cohorte historique avec suivi aux dernières nouvelles, monocentrique. Nous avons inclus des patients hospitalisés au SSR gériatrique de l'Hôpital Xavier Arnoz, CHU de Bordeaux, >75 ans, nouvellement anticoagulés pour FANV, entre le 01/01/2014 et le 31/12/2015. Le suivi a été réalisé par appel téléphonique aux médecins traitants.

Résultats: 91 patients ont été inclus, 62 sous AVK et 29 sous AOD. La durée moyenne de suivi était de 18 mois. L'âge moyen sous AVK et AOD était respectivement de 87 ans et 85 ans, l'indice de Charlson de 5,7 et 5,4 points, le MMSE de 21 et 21 points. 68% étaient chuteurs. Les caractéristiques des patients entre les groupes AVK et AOD étaient comparables, sauf le poids et l'IMC significativement plus faibles dans le groupe AVK (60 vs 66.5 kg et 24 vs 7% d'IMC<21). Nous avons constaté 5 hémorragies graves, toutes dans le groupe AVK, sans différence significative avec le groupe AOD (p=0.1). La survie sans hémorragie grave était plus faible dans le groupe AVK (p=0.003), en lien avec un plus grand nombre de décès (21 vs 2).

Conclusions: Les hémorragies graves sous anticoagulants restent rares dans une population gériatrique anticoagulée pour FANV. Malgré des groupes non entièrement comparables, nos résultats semblent confirmer, dans une population gériatrique, une meilleure tolérance des AOD comparés aux AVK.

TITRE EN ANGLAIS: Bleeding events following initiation of anticoagulation in a geriatric population with atrial fibrillation.

DISCIPLINE: Médecine Générale

MOTS-CLES: Anti-Vitamines K, Anticoagulants Oraux Directs, Fibrillation Atriale, Sujets âgés, Risque hémorragique

Université de Bordeaux
UFR des Sciences médicales
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX