



**Fibrillation auriculaire non valvulaire et traitement  
anticoagulant chez les personnes âgées de 75 ans et plus  
hospitalisées en court séjour gériatrique du Centre  
Hospitalier d'Agen**

Caroline Bocquée

► **To cite this version:**

Caroline Bocquée. Fibrillation auriculaire non valvulaire et traitement anticoagulant chez les personnes âgées de 75 ans et plus hospitalisées en court séjour gériatrique du Centre Hospitalier d'Agen. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02496143

**HAL Id: dumas-02496143**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02496143>**

Submitted on 2 Mar 2020

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Année 2019

Thèse n°146

Par Caroline Bocquée

**Fibrillation auriculaire non valvulaire et traitement  
anticoagulant chez les personnes âgées de 75 ans et plus  
hospitalisées en court séjour gériatrique du Centre  
Hospitalier d'Agen**

Sous la direction de Monsieur le Professeur Maturin Tabue-Teguo

Soutenue le 14 octobre 2019

Membres du jury :

|                                            |                             |
|--------------------------------------------|-----------------------------|
| Madame le Professeur Muriel RAINFRAY       | Juge et Présidente          |
| Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE    | Juge                        |
| Monsieur le Docteur David CHEVILLOT        | Juge et Rapporteur de thèse |
| Monsieur le Docteur Luc VOGT               | Juge                        |
| Monsieur le Professeur Maturin TABUE-TEGUO | Juge et Directeur de thèse  |

## **REMERCIEMENTS**

**A Madame le Professeur Muriel Rainfray,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre pédagogie sur les bancs de la faculté m'a été bénéfique et je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur David Chevillot,**

Je vous remercie d'avoir accepté de jouer le rôle de rapporteur de cette thèse avec tant de bienveillance. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

**A Monsieur le Docteur Luc Vogt,**

Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans votre service. Je mesure la chance d'avoir travaillé à vos côtés et d'avoir tant appris en gériatrie. Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude et ma sincère admiration.

**A Monsieur le Professeur Antoine Pariente,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Maturin Tabue-Teguo,**

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance dans ce travail et de m'avoir aiguillée malgré l'océan qui nous séparait. Merci de votre patience. Veuillez accepter l'expression de mon plus grand respect.

**A Monsieur Nkodia et Docteur Ventadoux,**

Je vous remercie de votre contribution aux résultats de cette étude et de votre disponibilité. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

A Brigitte, tu es le médecin que je rêverais de devenir. Ta gentillesse, ton écoute, ton intelligence et ton humour ont égayé mes premiers pas dans la médecine générale. Merci de m'avoir transmis ces valeurs.

A Charlotte, merci de m'avoir fait confiance pour mon premier travail. Ta douceur et ta rigueur m'ont permis d'être un meilleur médecin et je ne serai jamais assez reconnaissante pour ces 5 mois de rêve.

A tous les médecins, infirmières, aide-soignantes, secrétaires, co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler. Chaque matin, j'étais heureuse d'aller œuvrer à vos côtés et d'apprendre grâce à vous.

A Joséphine, qui a été d'une grande aide ces derniers mois et qui m'a permis de relancer la machine endormie. Merci pour ta bonne humeur, ton dynamisme et ton altruisme.

A mes amis Murielle, Capucine, Evelyne, Eugénie, Anaïs, Ludivine, Reshad d'avoir été un soutien pendant ces longues années d'étude et d'être présents encore aujourd'hui. A nous tous, on pourrait ouvrir un zaffaire !

A Caroline, Cynthia et Salomé, ces 15 dernières années sont le reflet d'une amitié exceptionnelle. Vous me donnez le sourire au quotidien. Je suis reconnaissante de faire partie de La fraise se met en 4 et de rêver de tous ces projets fous avec vous.

A mes parents qui sont ma plus grande fierté. Vous avez été d'une complémentarité remarquable. Papa, tu m'as inculqué l'humilité, la bienveillance et la joie de vivre. Maman, tu m'as appris la persévérance en alliant force de travail et douceur. Merci de m'avoir permis d'effectuer le plus beau métier du monde. A Clément, cette année sera pour nous deux, une réussite !

A Nathan. Merci d'avoir été une oreille attentive et une aide précieuse pendant toutes ces années. Ton regard et ton expérience m'ont permis de découvrir que la vie était une belle aventure lorsqu'on s'autorisait à rêver.

## Table des matières

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. Introduction.....</b>                                                                    | <b>7</b>  |
| 1/ Morbi-mortalité associée à la fibrillation auriculaire.....                                 | 7         |
| 2/ Principe du traitement de la fibrillation auriculaire : rationalité dans la prescription... | 7         |
| 3/ Critères décisionnels dans la prescription médicamenteuse.....                              | 7         |
| 4/ AVK/AOD et Antiagrégant plaquettaire dans le traitement de la FA.....                       | 8         |
| 5/ AVK ou AOD chez le sujet âgé.....                                                           | 9         |
| 6/ Qualité de vie et satisfaction des patients.....                                            | 9         |
| 7/ Qu'en est-il vraiment en vie réelle ?.....                                                  | 10        |
| <b>II. Patients et Méthodes.....</b>                                                           | <b>12</b> |
| <b>III. Résultats.....</b>                                                                     | <b>14</b> |
| <b>IV. Discussion.....</b>                                                                     | <b>20</b> |
| 1/Prévalence du traitement anticoagulant et antiagrégant.....                                  | 21        |
| 2/Forces de l'étude.....                                                                       | 24        |
| 3/Limites de l'étude.....                                                                      | 24        |
| <b>V. Conclusion.....</b>                                                                      | <b>26</b> |
| <b>VI. Annexes.....</b>                                                                        | <b>27</b> |
| <b>VII. Références bibliographiques.....</b>                                                   | <b>35</b> |

### **Table des illustrations**

Figure 1 : Diagramme de flux

Figure 2 : Répartition du score CHADSVASC en fonction du groupe traité (1) et non traité (0)

Figure 3 : ECG d'une fibrillation auriculaire

Figure 4 : Le score CHADSVASC

Figure 5 : Le score HASBLED

Figure 6 : Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs et des AVK

Figure 7 : Les anticoagulants oraux directs

### **Table des tableaux**

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Tableau 2 : Caractéristiques de la population (n = 275) en fonction du traitement par AVK/AOD

Tableau 3 : Facteurs déterminant la prescription des anticoagulants, régression logistique multivariée.

## **Abréviations**

**AAP : Antiagrégant plaquettaire**

**ADL : Activities of Daily living**

**AOD : Anticoagulant oral direct**

**AVC : Accident Vasculaire Cérébral**

**AVK : Anti Vitamine K**

**EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes**

**ESC : European Society of Cardiology**

**FA : Fibrillation Auriculaire**

**GIR : Groupe Iso-Ressource**

**HTA : Hypertension Artérielle**

**IMC : Indice de Masse Corporelle**

**INR : International Normalized Ratio**

**MMS : score Mini Mental State**

## **I. INTRODUCTION**

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent (1). En France, on estime à 750000, le nombre de personnes souffrant de FA, ce qui représente 1% de la population générale. En lien avec les prospectives du vieillissement en France, cette pathologie pourra affecter près de 2 millions de personnes en 2050 avec une proportion très importante des personnes âgées de 85 ans et plus (2) ; sa prévalence augmentant avec l'âge (3) (Annexe 1).

### **1/ Morbi-mortalité associée à la fibrillation auriculaire**

Les conséquences en termes de morbi-mortalité associées à la FA sont nombreuses et graves. La présence d'une FA chez un sujet âgé va contribuer à l'altération de sa qualité de vie de par la présence de signes cliniques (dyspnée, asthénie, palpitations, précordialgies). Outre l'altération de la qualité de vie et les complications hémodynamiques, il existe des complications thromboemboliques. En 1991, la vaste étude de Framingham, ayant suivi sur 34 ans, 5209 personnes, a établi qu'il y avait un risque cinq fois plus élevé d'avoir un accident vasculaire cérébral (AVC) sur un terrain de fibrillation auriculaire. Ce risque attribuable augmente significativement avec l'âge ( $p < 0,01$ ), passant de 1,5% chez les 50-59 ans à 23,5% chez les 80-89 ans (4). Par ailleurs, la mortalité est plus importante chez les femmes, avec notamment un risque accru d'accident vasculaire cérébral. En ce qui concerne, les embolies périphériques, deux revues de la littérature en 2010 et 2013 ont souligné la moindre fréquence de ces affections par rapport au risque d'accident vasculaire cérébral mais une mortalité très importante (5, 6).

### **2/ Principe du traitement de la fibrillation auriculaire : rationalité dans la prescription**

La prise en charge est avant tout centrée sur la prévention du risque embolique.

Le traitement médicamenteux d'une FA (en dehors des traitements anti-arythmiques) repose sur la prescription des AVK (antivitamine K) et les AOD (anticoagulant oral direct) en l'absence de contre-indication (7).

### **3/ Critères décisionnels dans la prescription médicamenteuse**

Pour prévenir ce risque embolique, les dernières recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology), en 2016 (8), reposent sur le score thromboembolique CHADSVASc, élaboré par

Lip et al, qui, s'il est supérieur ou égal à 1 chez les hommes et supérieur ou égal à 2 chez les femmes, préconisent un traitement (9) (Annexe 2). Or, l'âge supérieur à 75 ans compte à lui seul 2 points. Pour toute personne de plus de 75 ans, il serait donc préconisé de recourir à une anticoagulation, devant un risque embolique accru.

Le score HASBLED, élaboré en 2010 par l'équipe de Pisters, permet d'évaluer le risque hémorragique du patient. Un score hémorragique élevé (score supérieur ou égal à 3) ne devrait généralement pas entraîner la suspension des anticoagulants. Selon ce rapport, il faudrait avant tout corriger les facteurs de risques hémorragiques modifiables tels que : hypertension artérielle (HTA) (surtout en cas de tension artérielle systolique supérieure à 160mmHg), INR labile, traitements associés tels que les médicaments antiplaquettaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et la consommation d'alcool à plus de 8 verres par semaine (10) (Annexe 3).

#### **4/ AVK/AOD et Antiagrégant plaquettaire dans le traitement de la FA**

Les traitements qui ont montré leur efficacité sur la diminution du risque embolique sont les AVK (antivitamine K) et les AOD (anticoagulant oral direct). L'aspirine, devant un risque hémorragique important comparé à une réduction du risque d'AVC d'uniquement 21%, n'a plus sa place dans le traitement de référence (11).

Concernant les AVK, la warfarine réduit le risque d'AVC de 62%, avec une dose ajustée, soit un INR entre 2 et 3 (12). En ce qui concerne la population gériatrique, l'étude BAFTA s'est portée sur une population de plus de 75 ans dont l'âge moyen était de 81 ans. Les résultats ont confirmé la supériorité des AVK par rapport à l'aspirine dans la prévention des AVC, soit un risque annuel de 1,8% d'AVC sous AVK versus 3,8% sous aspirine. Le risque annuel d'hémorragie extra crânienne est de 1,4% sous AVK versus 1,6% sous aspirine (13) (Annexe 4).

A partir de 2008, la classe des anticoagulants oraux directs, composée de quatre traitements, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la fibrillation auriculaire. L'étude ARISTOTLE a montré la supériorité de l'Apixaban comparé à la warfarine (14) et les études RE-LY pour le Dabigatran (15), ROCKET-AF pour le Rivaroxaban (16) et ENGAGE AF-TIMI pour l'Edoxaban (17) ont montré leur non-infériorité comparées à la warfarine. Ces études ont été effectuées sur une population dont la moyenne d'âge était de 70 ans.

## **5/ AVK ou AOD chez le sujet âgé**

Peu d'études se portant spécifiquement sur les sujets de plus de 75 ans ont été répertoriées.

En 2018, une étude taiwanaise a suivi des patients de plus de 90 ans de manière prospective. La warfarine était associée à une diminution du risque d'AVC et n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie intracranienne. Les AOD étaient moins pourvoyeurs d'hémorragie intracranienne que la warfarine (18). En 2016, une étude canadienne a suivi une population avec 67,3% de patients de plus de 75 ans et a montré des résultats similaires à une population plus jeune, à savoir une non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC, une diminution du risque hémorragique intracrânien (HR 0.60, 95 % CI: 0.47–0.76) et une majoration du risque de saignement gastro-intestinal (HR 1.30 95 % CI: 1.14–1.50) (19). D'autres études, notamment des méta-analyses effectuées sur les sous-groupes de sujets âgés, corroborent ces résultats, mais l'hétérogénéité en termes de méthodologie et de populations incluses ne permet pas de comparaisons directes des résultats observés pour ces différents médicaments (20-22).

## **6/ Qualité de vie et satisfaction des patients**

En 2015, une étude réalisée en médecine ambulatoire retrouve une meilleure qualité de vie chez les patients prenant des AOD vs ceux prenant des AVK, et de manière globale une anticoagulation au long cours ne semble pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie des personnes âgées (23). L'absence de nécessité de monitorer l'efficacité du dosage des AOD contrairement aux AVK avec l'INR, les perturbations liées au régime alimentaire et les interactions médicamenteuses avec les AVK peuvent expliquer ces résultats.

**Selon la HAS, lors de l'instauration du traitement anticoagulant, un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. La décision thérapeutique sera faite au cas par cas en tenant compte de plusieurs paramètres : du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance, de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK et de la préférence du patient après une information adaptée (7).**

**Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré et bien toléré par un autre anticoagulant oral.**

#### **7/ Qu'en est-il vraiment en vie réelle ?**

Concernant les sociétés savantes internationales, l'ESC, en 2016, préconise une anticoagulation efficace par AVK ou AOD (8) ; la National Heart Foundation of Australia et la Cardiac Society of Australia and New Zealand et la Korean Heart Rythm Society recommandent l'utilisation des AOD en première intention, en 2018 (24, 25). L'American College of Chest Physicians, en 2018, insiste sur le fait que l'aspirine n'apporte pas de bénéfice dans la prévention du risque embolique, y compris chez le sujet âgé (26). Les recommandations sur la fibrillation auriculaire de l'Asia Pacific Heart Rythm Society, en 2017 (27), et les nouvelles recommandations de la société de la Canadian Cardiovascular society de 2019 ne mentionnent pas de chapitre spécifique du sujet âgé (28).

Même si les recommandations sont claires quant à l'importance d'utiliser un anticoagulant dans la prévention du risque embolique chez un patient en fibrillation auriculaire, de nombreuses études montrent une sous-prescription de l'anticoagulation orale chez les sujets âgés, qui varie de 35 à 60% (29-31).

Dans les années 2000, le taux de prescription des anticoagulants était faible au vu de la difficulté de maintenir les AVK dans une zone thérapeutique. Dans une étude américaine, seuls 51% des patients avaient un INR entre 2 et 3 (32).

L'arrivée des AOD a révolutionné la prise en charge des patients grâce à leur facilité d'utilisation et de surveillance. Cependant, du fait du manque d'antidote facile d'utilisation et du manque d'études se portant spécifiquement sur la population âgée, cette classe thérapeutique reste sous-prescrite.

La variabilité interindividuelle du vieillissement du sujet âgé peut également être un frein à une anticoagulation efficace.

**En synthèse, la FA est une maladie dont la fréquence augmente avec l'avancée en âge. Elle peut s'accompagner de complications thromboemboliques artérielles majeures avec la survenue d'AVC. Ces complications sont à l'origine de dépendances incidentes et de surmortalité. Il existe des traitements efficaces (AVK et AOD) dont les bénéfices ont été démontrés sur plusieurs études de cohortes et d'interventions mais restant sous-prescrits en vie réelle.**

**Chez les sujets âgés vivant en institution (EHPAD) ou en communauté, l'initiation d'un traitement anticoagulant dans la FA doit tenir compte de la présence de syndromes gériatriques et de comorbidités associés. Cette considération pourrait, en partie, expliquer l'hétérogénéité des pratiques.**

Les buts de cette étude sont de :

- 1/ déterminer la prévalence des traitements par AVK/AOD chez les patients en FA.
- 2/ déterminer les caractéristiques des patients en FA ne recevant pas de traitement
- 3/ déterminer les facteurs associés à la prescription des AVK/AOD chez les patients présentant une fibrillation auriculaire hospitalisés dans le service de court séjour gériatrique d'Agen

## **II. Patients et Méthodes**

### **Cadre de l'étude**

Etude monocentrique, observationnelle, rétrospective.

L'étude a été réalisée dans le service de médecine interne et gériatrique du Centre hospitalier d'Agen du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2016. La recherche des dossiers était effectuée par le DIM avec pour mot-clé DIM "fibrillation auriculaire" anticoagulée ou non. En cas d'hospitalisations multiples, nous avons pris en compte la dernière hospitalisation de l'année.

### **1.1 Critères d'inclusion**

Les sujets âgés de 75 ans et plus.

FA inscrite dans le dossier médical ou FA découverte durant le séjour.

Score CHADS-VASC2  $\geq 2$ , c'est-à-dire à risque d'accidents thromboemboliques.

### **1.2. Critères d'exclusion**

FA réduite avec un rythme sinusal permanent à l'holter ECG ou ECG récents.

Age < 75 ans

Prise en charge palliative inscrit dans le dossier

### **Recueil des données**

Le recueil de données générales, médicales a été réalisé lors de la consultation des dossiers médicaux des malades.

Un questionnaire standardisé a permis de collecter les informations suivantes :

- Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, statut marital), les conditions de vie et le mode de vie.
- Les consommations de médicaments, de tabac, d'alcool.
- Le recueil des antécédents de pathologie et/ou facteur de risque cardio et cérébro-vasculaire (diabète, thrombose veineuse profonde, cancer évolutif, insuffisance cardiaque, maladie vasculaire, hypertension artérielle définie par la PA>140/90).
- Les traitements médicamenteux (AVK, AOD, AAP, et autres).
- L'évaluation du statut fonctionnel était réalisée au moyen de l'échelle d'activités de la vie courante (Activities of Daily Living ou ADL) de Katz (Katz S et al 1963).
- Le fonctionnement cognitif global était évalué par le MMSE (Folstein MF et al 1975)
- L'évaluation du risque thromboembolique (score CHADSVASC) et hémorragique (score

HASBLED) était calculé pour chaque patient.

- Le recueil des syndromes gériatriques inscrits dans les dossiers (chute, dénutrition, polymédication)

### **Diagnostic de la FA.**

Dans notre travail, un sujet était considéré comme présentant une FA, lorsque cette pathologie était dans son compte-rendu d'hospitalisation en gériatrie, un compte-rendu de consultation cardiologique ou autres hospitalisations présent dans son dossier médical.

### **Traitement de la FA**

Dans notre travail, un sujet était considéré traité pour la FA lorsque son ordonnance de sortie comportait un traitement par AVK ou AOD. Les patients sous prescription d'antiagrégant plaquettaire (AAP) seul étaient considérés comme non traités.

### **Analyse statistique**

Nous avons procédé à une vérification des données saisies avant l'analyse. Nous avons également vérifié, dans nos modèles, que la distribution des variables et de la FA suive une distribution normale, de même que la linéarité des variables inclue dans le modèle de régression. Dans un premier temps, nous avons défini deux groupes de sujets (traité ou non par anticoagulant) puis présenté les caractéristiques des sujets en termes de fréquence et de pourcentage pour les données qualitatives (exemple : sexe, lieu de naissance ...) et de moyenne, écart-type, médiane pour les données quantitatives. Le test du  $\chi^2$  a été utilisé pour mesurer l'association entre la prescription des anticoagulants et la FA. Nous avons ensuite recherché les facteurs d'association par régression linéaire en analyse univariée puis multivariée. Pour être éligible en multivariée, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité  $< 0,20$ . Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses était de 5%. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA<sup>R</sup>.

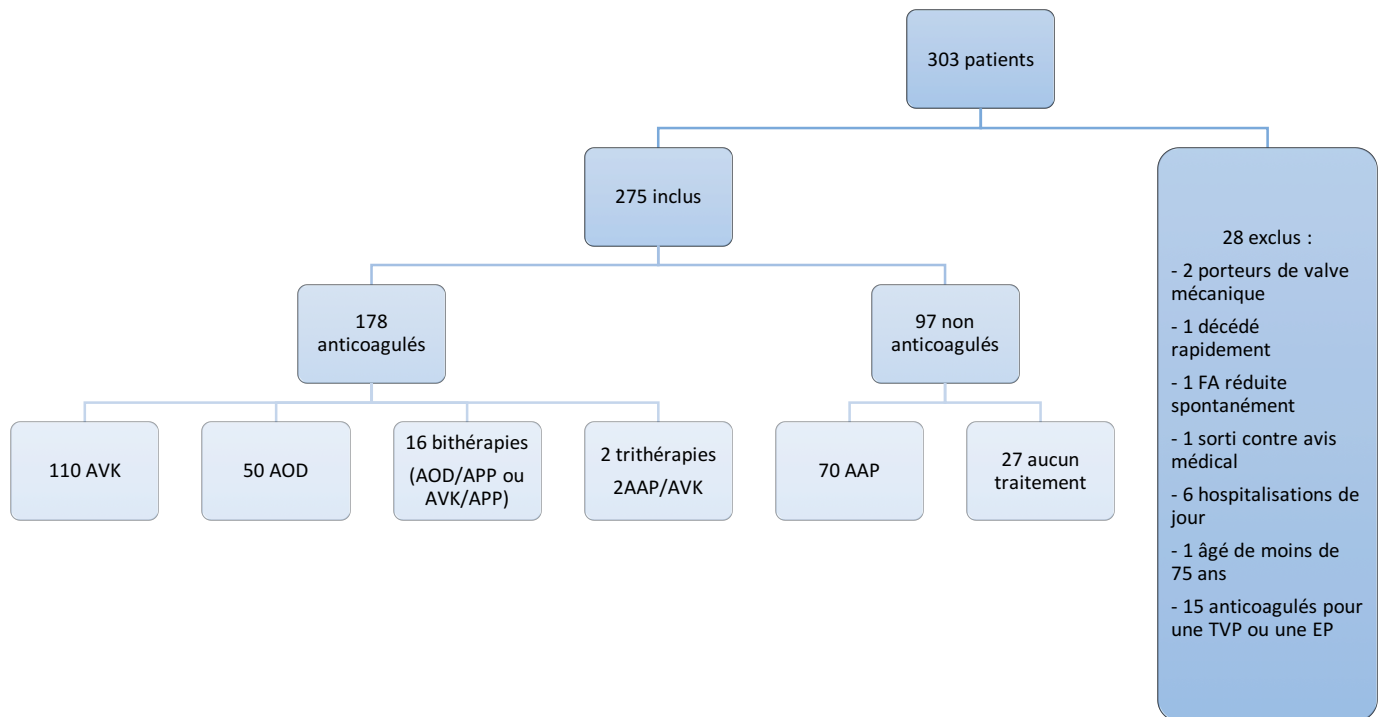
### **Ethique**

Le recueil des informations a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) en juillet 2019.

### III. RESULTATS

Parmi les 303 sujets inclus initialement, 275 sujets étaient éligibles à l'analyse dans notre étude (90,8 %) (Fig 1).

Figure 1: Diagramme de flux



Parmi les 275 considérés, 178 (64,47 %) étaient anticoagulés dont 44% par un AVK et 22% par un AOD. 97 patients (35,53%) étaient sous antiagrégant plaquettaire ou aucun traitement.

Le tableau 1 présente les caractéristiques à l'inclusion des sujets. Concernant les caractéristiques sociodémographiques de la population, l'âge moyen était de  $88,74 \pm 5,25$  ans. 58.55 % était de sexe féminin, 61.45 % était veuf (veuve), 63.27 % vivait à domicile, seul 26.55 % était autonome au ADL, 69.18 % avait un état cognitif satisfaisant défini par un MMSE>20, 26.18 % avait des antécédents hémorragiques et 83.27 % avait plus de cinq médicaments considérés comme seuil de la polymédication. Deux cent quarante et un (88.93 %) étaient considérés comme dénutris définis par une albumine inférieure à 35g/l. Cent quatre-vingt-deux (66.18 %) avaient une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine Cockcroft inférieure à 50ml/min. Cent quatre-vingt-deux (66.18 %) avaient une chute dans l'année. En ce qui concerne les comorbidités, 29.09 % avait une maladie vasculaire, 18.91 % était diabétiques, 21.09 % avait un antécédent d'AVC, 70.91 % était hypertendu (PA>140/90), 45.82 % avait une insuffisance cardiaque, et 6.91 % un cancer évolutif.

76% des patients ont un score CHADSVASC entre 4 et 6. 35% des patients ont un score hémorragique élevé supérieur ou égal à 3.

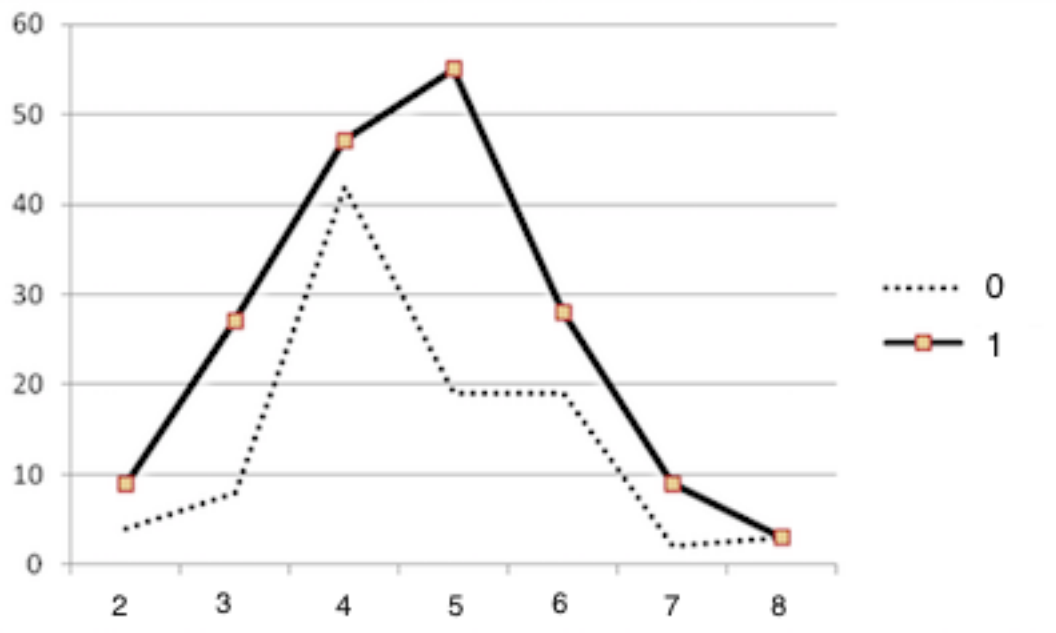
Tableau 1 : Caractéristiques de la population

| Caractéristiques n = 275                      | Moyenne (SD) or n (%) |
|-----------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Age</b>                                    | 88.74 (5.25)          |
| <b>Sexe</b>                                   |                       |
| Homme                                         | 114 (41.45)           |
| Femme                                         | 161 (58.55)           |
| <b>Statut matrimonial (%)</b>                 |                       |
| Célibataire                                   | 24 (8.73)             |
| Marié                                         | 82 (29.82)            |
| Veuf                                          | 169 (61.45)           |
| <b>Mode de vie (%)</b>                        |                       |
| EHPAD                                         | 82 (29.82)            |
| RPA                                           | 12 (4.36)             |
| Domicile                                      | 174 (63.27)           |
| Famille d'accueil                             | 7 (2.55)              |
| <b>Statut fonctionnel (%)</b>                 |                       |
| Autonome (ADL>4)                              | 73 (26.55)            |
| Dépendance modérée (2<ADL<4)                  | 94 (34.18)            |
| Dépendance sévère (ADL<2)                     | 96 (34.91)            |
| <b>Médicaments (&gt;5)</b>                    | 229 (83.27)           |
| <b>Dénutrition (Albumine &lt;35g/l)</b>       | 241 (88.93)           |
| <b>Insuffisance rénale (Clairance &lt;50)</b> | 182 (66.18)           |
| <b>Maladie vasculaire (%)</b>                 | 80 (29.09)            |
| <b>Accident Vasculaire Cérébral (%)</b>       | 58 (21.09)            |
| <b>Insuffisance cardiaque (%)</b>             | 126 (45.82)           |
| <b>Diabète (%)</b>                            | 52 (18.91)            |
| <b>Hypertension (%)</b>                       | 195 (70.91)           |
| <b>Cancer évolutif (%)</b>                    | 19 (6.91)             |
| <b>Chute (1/an)</b>                           | 182 (66.18)           |
| <b>Statut Cognitif</b>                        |                       |
| MMSE < 10                                     | 19 (8.92)             |
| 10 < MMSE <20                                 | 126 (59.15)           |
| MMSE >20                                      | 68 (31.92)            |
| <b>Antécédents hémorragiques</b>              | 72 (26.18)            |
| <b>CHADSVASC</b>                              | 275 (100)             |
| 2                                             | 13 (5)                |
| 3                                             | 35 (13)               |
| 4                                             | 89 (32)               |
| 5                                             | 74 (27)               |
| 6                                             | 47 (17)               |
| 7                                             | 11 (4)                |
| 8                                             | 6 (2)                 |
| <b>HASBLED</b>                                | 275 (100)             |
| 1                                             | 63 (23)               |
| 2                                             | 125 (46)              |
| 3                                             | 63 (23)               |
| 4                                             | 23 (8)                |
| 5                                             | 1 (0)                 |

Le tableau 2 présente les caractéristiques à l'inclusion des sujets considérés comme traités ou pas de la FA. Concernant les caractéristiques sociodémographiques, l'âge moyen des sujets traités était moins élevé ( $88,19 \pm 0,39$  versus  $89,70 \pm 0,55$  ans). Le groupe des sujets traités pour la FA avait un meilleur statut cognitif, consommait plus de médicaments ( $7,37 \pm 0,18$  vs  $6,17 \pm 0,26$ ) et avait une meilleure fonction rénale. Nous retrouvons significativement plus de chutes dans le groupe traité, plus d'insuffisance cardiaque, plus de dénutrition et un score thromboembolique CHADSVASC plus élevé (Figure 2). Il n'y a pas de différence de sexe, des comorbidités (diabète, cancer évolutif, ...), de niveau de dépendance et de score hémorragique HASBLED dans les deux groupes.

| Tableau 2 : Caractéristiques de la population (n = 275) en fonction du traitement par AVK/AOD |                              |                    |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------|
|                                                                                               | Traitement par anticoagulant |                    |               |
| Variable at baseline                                                                          | Non<br>(n=97) (%)            | Oui<br>(n=178) (%) | P value       |
| Age (years)                                                                                   | 89.7±0.55                    | 88.19±0.39         | <b>0.016</b>  |
| Sexe (women)                                                                                  | 59 (37%)                     | 102 (63%)          | 0.571         |
| Dépendance (ADL <4)                                                                           | 73 (38%)                     | 117 (61%)          | 0.152         |
| Diabète                                                                                       | 23 (44%)                     | 29 (56%)           | 0.133         |
| Cancer évolutif                                                                               | 10 (53%)                     | 9 (47%)            | 0.101         |
| AVC                                                                                           | 23 (40%)                     | 35 (60%)           | 0,432         |
| HTA                                                                                           | 70 (36%)                     | 125 (64%)          | 0,735         |
| Maladie vasculaire                                                                            | 34 (43%)                     | 46 (58%)           | 0,108         |
| Dénutrition (Albumine<35g/l)                                                                  | 81 (34%)                     | 160 (66%)          | <b>0.034</b>  |
| Chute >1/an                                                                                   | 69(38 %)                     | 113 (62%)          | <b>0.041</b>  |
| Insuffisance cardiaque                                                                        | 35 (28%)                     | 91 (72%)           | <b>0.017</b>  |
| CHADVASC                                                                                      | 97 (35%)                     | 178 (65%)          | <b>0,033</b>  |
| HASBLED                                                                                       | 96 (35%)                     | 178 (65%)          | 0,476         |
| Troubles cognitifs [Mini Mental Test score (/30)]                                             | 16.15±0.6                    | 18.33±0.47         | <b>0.005</b>  |
| Nombre de médicaments                                                                         | 6.17±0.26                    | 7.37±0.18          | <b>0.0002</b> |
| Insuffisance rénale (Clairance<50ml/min)                                                      | 40.1±1.92                    | 47.25±1.52         | <b>0.005</b>  |

Figure 2 : Répartition du score CHADSVASC en fonction du groupe traité (1) et non traité (0)



Le tableau 3 présente les facteurs associés à la prescription des AVK/AOD chez les sujets à l'inclusion en analyse par régression multivariée. Nous avons mis en évidence un seul facteur qui favorise la prescription des anticoagulants : la polymédication [OR 2.95 Ic95% (1.420 – 34.00), p : 0.02]. Les antécédents hémorragiques étaient significativement associés à la non prescription des AVK/AOD avec [OR 0.147 Ic95% (0.331 – 0.656), p : 0.01].

| Tableau 3 : Facteurs déterminant la prescription des anticoagulants, régression logistique multivariée. |              |                       |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-------------|
| Variable                                                                                                | OR           | IC95 %                | P value     |
| Age (years)                                                                                             | 1.06         | 0.926 - 1.217         | 0.38        |
| Sexe                                                                                                    | 3.98         | 0.491 - 32.345        | 0.19        |
| Niveau de dépendance                                                                                    | 1.04         | 0.481 - 2.249         | 0.91        |
| Chute                                                                                                   | 1.668        | 0.431 -- 6.461        | 0.49        |
| Aidant à domicile                                                                                       | 0.412        | 0.113 - 1.506         | 0.18        |
| Troubles cognitifs                                                                                      | 1.84         | 0.217-- 15.704        | 0.57        |
| <b>Polymédication (&gt; 5 médicaments)</b>                                                              | <b>2.95</b>  | <b>1.420 -- 34.00</b> | <b>0.02</b> |
| <b>Antécédents hémorragiques</b>                                                                        | <b>0.147</b> | <b>0.331 -- 0.656</b> | <b>0.01</b> |
| CHADVASC                                                                                                | 4.29         | 0.904 -- 20.34        | 0.07        |
| HASBLED                                                                                                 | 2.58         | 0.901 -- 7.423        | 0.08        |

## IV. DISCUSSION

Dans cette étude réalisée chez les personnes âgées de 75 ans et plus, hospitalisées au CH d'Agen, nous avons montré que seule la polymédication était associée à la prescription des AVK/AOD chez les personnes en FA. La polymédication, définie par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments », est fréquente chez les personnes âgées. Même si la polymédication peut, dans certaines situations, être légitime, elle peut également être inappropriée et, dans tous les cas, comporter des risques d'effets indésirables ou des interactions médicamenteuses. L'excès de médicaments fait peser des risques importants sur la santé, en particulier des personnes âgées. Il existe en effet une association significative entre polymédication et survenue d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, de chutes, voire une augmentation de la mortalité (33). Ce constat semble à première vue être contradictoire à notre résultat. Ce qui n'est pas tout à fait le cas. L'association entre polymédication (>5 médicaments) et prescription d'AVK/AOD dans notre travail signifie en réalité qu'il était plus fréquent de retrouver les traitements AVK/AOD chez le sujet qui avait plus de cinq médicaments. Le but de ce travail n'étant pas d'étudier l'impact de la polymédication sur la prescription des AVK/AOD, nos résultats sont superposables aux données de la littérature. Lorsque nous regardons les données de l'analyse bi-variée, on observe que la polymédication est un facteur retrouvé dans cette population qui consomme 7,31 médicaments par jour dans le groupe traité par anticoagulants vs 6,17 médicaments par jour dans le groupe non traité avec une différence significative. La polymédication, signifiant la présence de plus de 5 médicaments, pourrait dans ce contexte, être associée à des stratégies d'optimisation thérapeutique dans cette population avec de nombreuses pathologies chroniques sous-jacentes. Les patients qui ont des pathologies chroniques requièrent un nombre de médicaments suffisant afin d'atteindre l'efficacité thérapeutique. Toutefois, il faut rester prudent en réévaluant fréquemment les ordonnances car la présence de certains traitements non nécessaires confère un risque de saignement plus important du fait de l'augmentation de l'activité enzymatique des cytochromes P450 des anticoagulants (amiodarone, antifongiques, macrolides) (34).

## **1/ Prévalence du traitement anticoagulant et antiagrégant**

En plus d'une prévalence élevée de la polymédication dans notre population, notre étude montre un taux d'anticoagulation de 64,7%, supérieur aux données de la littérature, qui varie de 35 à 60% et, ce, malgré un score CHADSVASC à haut risque (35-36). Une étude poitevine, similaire à la nôtre, ayant effectué son recueil de données en 2016 dans un service de gériatrie du CHU de Poitiers retrouve un taux d'anticoagulation de 68% sur 654 patients dont 75% par AVK et 21% par AOD (37). Avec les nouvelles recommandations, des études françaises récentes tendent à montrer une prévalence plus importante de l'anticoagulation de l'ordre de 80% (38). Le taux d'anticoagulation par AOD est augmenté, du fait d'un recul plus important, de la sécurité de ces médicaments, notamment sur la population âgée, avec une tendance de prescription privilégiant les AOD (87% de patients anticoagulés dont 88% sous AOD et 8% sous AVK, dans une étude bordelaise de 2018) (39). En effet, la difficulté de maintenir les AVK en zone thérapeutique et le contrôle récurrent de l'INR favorisent la prescription des AOD. Parmi les patients anticoagulés par AVK de notre étude, 42% des patients ont un INR entre 2 et 3 ; 27% est en zone infra-thérapeutique et 31% est en zone supra-thérapeutique, ce qui laisse sous-entendre qu'il existe une majorité de patients observant avec une difficulté à rester dans la zone thérapeutique. Concernant la prescription des AOD, notre étude montre un taux de 33,7% avec une majorité de prescription pour le rivaroxaban. Selon le rapport de l'ANSM de 2014, l'anticoagulant oral direct le plus prescrit était le rivaroxaban à 12,6% vs dabigatran à 9,8% et apixaban à 0,3% (40). Cela pourrait s'expliquer par la prise unique journalière du rivaroxaban qui en faciliterait l'observance, ainsi que l'arrivée de l'apixaban, plus tardive, en 2012. Une étude bordelaise a recueilli les pratiques de médecins généralistes de divers secteurs (rural, semi rural, urbain), quant à la prescription des anticoagulants. Celle-ci rend compte de l'adhésion des médecins à la prescription des anticoagulants oraux directs en première intention pour un patient ou en cas d'INR labile selon l'Evidence Based Medecine (41).

Concernant le taux de prescription d'aspirine à 25%, celui-ci pourrait être dû au respect de l'ancienne recommandation de 2012 (42) qui préconisait l'usage d'un antiagrégant plaquettaire en cas de faible risque hémorragique ou de contre-indication claire au traitement anticoagulant (incapacité à gérer ou continuer la surveillance de l'anticoagulation). En pratique, l'usage de l'aspirine dans la prévention du risque embolique est courant, du fait d'une crainte d'engendrer des complications iatrogènes à type de saignement et de constituer une sorte de « soft option »

pour ces patients fragiles (43). Or, les recommandations actuelles sont claires et l'aspirine n'a plus sa place en tant que traitement préventif. Mais, on s'aperçoit que l'usage d'aspirine, qui est un facteur d'underuse d'anticoagulation est de moins en moins fréquent avec le changement des pratiques et l'arrivée des AOD sur le marché (44).

Nous avons également montré, en analyse multivariée, que **les antécédents hémorragiques** étaient un facteur de sous prescription des AVK/AOD. Ce résultat est superposable aux données de la littérature (45).

Les facteurs âge, niveau de dépendance, présence d'aidant au domicile, troubles cognitifs, score HASBLED et risque de chute n'ont pas été significatifs dans notre travail. Ceci rend compte de la bonne application des recommandations des praticiens. Les données de la littérature, en vie réelle, montrent que ces facteurs sont associés à une sous-prescription d'anticoagulation (46-48).

Concernant le score CHADSVASC, nous observons, en analyse bivariée, que le groupe traité a un score thromboembolique plus élevé que le groupe non traité. En analyse multivariée, il n'existe pas d'association entre ce score et le type de traitement. Cela correspond à la vie réelle car le fait que le score CHADSVASC soit supérieur ou égal à 2 suffit à introduire un anticoagulant, qu'il soit élevé ou non.

Dans notre travail, il n'y a pas d'association entre la présence de troubles cognitifs et la prescription d'anticoagulant. Ce résultat est concordant aux données de la littérature qui stipulent que les troubles cognitifs ne sont pas une contre-indication absolue à l'usage de ces traitements anticoagulants (49). Selon une étude réalisée en 2015, 22% des patients déments étaient sous antiagrégant plaquettaire et 38,5% n'avait aucun traitement (50). Dans notre étude, sur les 190 patients ayant un MMS inférieur ou égal à 24/30, 25% est sous aspirine et 10% ne reçoit aucun traitement, ce qui constitue un meilleur résultat. L'utilisation d'anticoagulants pourrait réduire le risque de démence chez les patients atteints de FA en prévention de l'apparition de microembolies cérébraux.

Concernant le risque de chutes, en 2012, Donzé et son équipe recherchent en analyse multivariée quel facteur est statistiquement relié à l'apparition d'une hémorragie majeure. L'étude n'a pas montré de lien statistique entre le risque de chute et l'apparition d'une hémorragie chez un patient sous anticoagulant, sur un suivi de 12 mois. L'incidence des hémorragies majeures était basse (7,5 par 100 patients/année), et les hémorragies liées aux chutes rares (0,6 par 100 patients/année). La limite majeure de cette étude est qu'elle a exclu les patients ne pouvant

donner leur consentement, c'est-à-dire les patients déments, qui constituent une population plus à risque de chute (51).

A partir d'un modèle d'analyse décisionnelle dans lequel les taux d'hématome sous-dural et d'AVC ischémique sont des variables dans une cohorte hypothétique de personnes âgées avec une FA, Man-So-Hing et al ont établi qu'un patient anticoagulé devrait chuter 295 fois par an pour que les risques de l'anticoagulant soient supérieurs aux bénéfices (52).

D'autres études disent qu'au contraire, il existe un risque plus important de survenue d'hémorragie intracranienne et de mortalité chez le patient anticoagulé et chuteur (53, 54).

Le risque de chute ne doit pas constituer une contre-indication absolue à la mise en route d'un anticoagulant mais il est prudent d'en tenir compte dans une évaluation globale du risque hémorragique.

Les cancers sont associés à un état d'hypercoagulabilité mais aussi un risque de saignement accru. Une étude danoise s'est intéressée aux risques d'évènements thromboemboliques et de saignements dans une population atteinte de cancer et anticoagulée par AVK et AOD pour une fibrillation auriculaire versus une population anticoagulée, indemne de cancer. Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ni dans la survenue d'évènement thromboembolique, ni dans la survenue d'évènements hémorragiques, qu'ils aient un cancer ou non et ce, sous couvert de warfarine ou d'AOD, en ajustant l'âge, le sexe et le score CHADSVASC. Par contre, cette étude n'a pas tenu compte du score HASBLED, qui aurait été un facteur intéressant, notamment dans le risque de saignement (55). Nous retrouvons des résultats également rassurants en faveur de la sécurité des AOD chez les patients atteints de cancer en 2018 (56).

Contrairement à la maigreur ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), l'obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) n'augmente pas le risque embolique chez les patients porteurs de fibrillation auriculaire (57).

La dénutrition (hypoalbuminémie  $< 35 \text{ g/l}$ ) est, quant à elle, un facteur de risque de saignement car l'hypoprotidémie augmente le risque de surdosage en anticoagulants, fortement liés aux protéines plasmatiques (58). Elle est présente chez 84% des patients non traités et 92% des patients traités.

## **2/ Forces de l'étude**

Notre population semble représentative de la population gériatrique avec une moyenne d'âge élevée de 88,7 ans +/- 5.25, polypathologique. Les dossiers informatisés étaient bien remplis, ce qui a permis un meilleur recueil. La majorité des syndromes gériatriques et les variables d'intérêt étaient notés dans le dossier médical.

## **3/ Limites de l'étude**

1/ Il s'agit d'une étude monocentrique avec un échantillon restreint, ne permettant pas de généraliser ces résultats à la population générale. L'analyse rétrospective peut induire un biais d'information, notamment sur le facteur de la dépendance, qui a été décrit dans les dossiers de manière subjective et ne se référant pas aux scores usuels ADL ou GIR (Groupe IsoRessources). Le risque de chute était aussi un facteur subjectif, laissé à l'appréciation du praticien ou de l'équipe soignante ou encore basé sur des antécédents de chute. Concernant le calcul du score HASBLED, celui-ci pouvait différer du score habituel du patient devant les facteurs dynamiques (clairance, cytolysse/cholestase, HTA>160mmHg) pouvant décompenser en cas d'hospitalisation. La consommation d'alcool n'était pas connue pour remplir correctement ce score. Une autre limite est la puissance. La faible taille de l'échantillon ne nous a permis de stratifier la polymédication en 3 classes [1-4], [5-9] et > 10 médicaments comme dans la littérature (59) car il est bien démontré qu'il existe une association entre polymédication (>10) et risque de survenue d'événements de santé défavorable (saignement, hospitalisation, décès...) (60). Nous aurions dû également déclarer notre projet de recherche à la CNIL avant de réaliser notre recueil de données.

### **2/ Facteurs de sous-prescription liés aux prescripteurs**

Notre étude n'a pas pu recueillir l'origine de prescription du traitement anticoagulant. Il aurait été intéressant d'avoir l'avis des prescripteurs sur le sujet. Concernant les données de la littérature, elles révèlent que peu de médecins se basent sur les scores recommandés par l'ESC. Une étude française d'enquête de pratique a déterminé que 41% des médecins généralistes français consultés se reportaient aux scores hémorragiques. Sur la totalité des médecins, 80% se basait surtout sur les troubles cognitifs et le risque de chute (61). Une étude australienne a sélectionné au hasard 1 000 médecins de famille, dont 596 ont répondu à une enquête visant à identifier les obstacles à l'utilisation de l'anticoagulation. Les habitudes de prescription dépendaient de

l'expérience des médecins et de leur crainte des saignements. 15,8% d'entre eux déclaraient avoir un patient ayant subi une hémorragie intracrânienne sous anticoagulant prescrit pour une fibrillation auriculaire. 45,8% soignait des patients ayant eu un AVC ischémique en l'absence d'anticoagulant. L'expérience d'une hémorragie intracrânienne sous traitement anticoagulant semblait conditionner les médecins de famille à se sentir responsables de ce résultat, alors qu'ils n'admettaient aucune responsabilité lors d'un AVC chez un patient ne recevant pas d'anticoagulant. Ce sentiment de culpabilité peut amener les médecins à ne plus prescrire ces médicaments auxquels ils associent un risque d'évènements indésirables, même lorsque les avantages se révèlent plus importants que les risques (62). Or, les craintes de la survenue d'un évènement hémorragique sous anticoagulant chez le sujet âgé sont souvent infondées (63).

Devant ces nombreux freins à une anticoagulation préventive chez le sujet atteint de fibrillation auriculaire, nous pourrions nous inspirer d'une étude réalisée dans 5 pays, qui a montré l'efficacité d'une intervention plus personnalisée. Le premier axe visait à apporter une éducation du patient et de sa famille avec une discussion éclairée avec leur médecin et leur infirmière concernant les avantages et les risques d'anticoagulation orale dans la fibrillation auriculaire et l'utilisation de supports pédagogiques (brochures papier, support web et vidéo). Le second axe visait à entretenir un lien avec les prescripteurs en leur amenant régulièrement un bilan des recommandations actuelles du traitement anticoagulant oral. Cette étude a montré qu'avec cette démarche personnalisée, le taux de prescription d'anticoagulation est passée de 68% à 80% à un an versus 64% à 67% dans le groupe n'ayant reçu aucune intervention (64).

L'anticoagulation chez le sujet âgé est un sujet qui demeure complexe du fait de données rassurantes de la littérature mais d'une crainte souvent irraisonnée du prescripteur. Devant le vieillissement de la population, des études en vie réelles seraient intéressantes afin d'observer s'il existe un accroissement des évènements hémorragiques avec le fait que de plus en plus de sujets âgés soient anticoagulés.

## V. CONCLUSION

L'anticoagulation préventive du risque embolique dans la fibrillation auriculaire chez le sujet âgé est difficile à mettre en place de façon univoque. Les études internationales sont en faveur d'un traitement efficace et ne recommandent plus l'utilisation de l'aspirine pour ces sujets fragiles.

Les facteurs limitant la prescription de ces traitements, dans notre étude, sont les antécédents hémorragiques. Les variables ne devant pas être une contre-indication absolue tels que l'âge, le niveau de dépendance, le risque de chute et les troubles cognitifs n'ont pas été significatifs.

Plusieurs axes d'amélioration de l'optimisation du traitement anticoagulant des patients présentant une fibrillation auriculaire pourraient être envisagés en pratique tels que l'éducation thérapeutique du patient et de son aidant familial et l'incitation à la formation continue des professionnels de santé.

Enfin, des études conduites spécifiquement chez le sujet âgé, notamment en milieu ambulatoire, en étroite collaboration avec les médecins traitants et les proches des patients pourraient nous permettre d'optimiser une anticoagulation efficace et permettre aux patients d'éviter de graves complications emboliques.

## VI. ANNEXES

### Annexe 1 : Physiopathologie et Epidémiologie mondiale

La fibrillation auriculaire (FA) est une tachyarythmie supraventriculaire caractérisée par une contraction désordonnée des oreillettes. Celle-ci est due à la présence de foyers ectopiques localisés au niveau des veines pulmonaires et d'un tissu atrial anormal capable de maintenir cette arythmie. Le diagnostic de FA dans de nombreuses études épidémiologiques est évoqué par la réalisation des électrocardiogrammes systématiques sur de larges populations. C'est en 1906 qu'Einthoven, physiologiste néerlandais, publie pour la première fois un tracé d'électrocardiogramme de fibrillation auriculaire (65). Il se traduit par un rythme non sinusal avec des intervalles R-R irréguliers et des ondes P remplacées par une trémulation de la ligne isoélectrique (Figure 3).

Figure 3 : ECG d'une fibrillation auriculaire (66)



Les étiologies de la FA sont à la fois cardiaques et extra-cardiaques. Parmi les causes cardiaques, on peut citer les valvulopathies (67), les cardiopathies comme l'insuffisance cardiaque (68). Les causes extra-cardiaques sont majoritairement l'hypertension artérielle (69), le diabète (70), les dysthyroïdies (71), l'embolie pulmonaire (72), la consommation d'alcool (73), certains médicaments comme les triptans, les beta2 stimulants, les diphosphonates, la nicotine, le sildenafil, l'hydrochlorothiazide, les AINS, le bupropion, l'ivabradine (74).

En 2010, la population présentant une FA est estimée à 33,5 millions de personnes à savoir 20.9 millions d'hommes et 12.6 millions de femmes (75). Aux Etats-Unis, l'estimation de la population atteinte de FA est de 12 à 15 millions de personnes (76). En 2030, l'Union Européenne comptera 14 à 17 millions de patients en FA, avec 120 000 à 215 000 nouveaux cas chaque année (8).

Selon les données de la Rotterdam study, la prévalence chez les hommes âgés de 55 à 59 ans est de 1,3%, 7,3% chez les 70-74ans et 24% chez les 85 ans et plus. Chez les femmes, la prévalence chez les 55 à 59 ans est de 1,7%, de 16,1% chez les 85 ans et plus (77).

L'incidence et la prévalence seraient donc plus importantes chez les hommes que chez les femmes à âge égal (78). Il existe plus de cas de FA dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Cela peut s'expliquer par une surveillance plus accrue dans les pays développés mais aussi par le fait que la population caucasienne est plus touchée par cette maladie. En effet, la fibrillation auriculaire est moins présente de 25% chez les sujets noirs en ajustant l'âge et le sexe (79). Dans une approche médico-économique, plusieurs études estiment que les coûts médicaux directs sont d'environ 73% plus élevés que chez les patients non atteints de FA (80). En France, le coût annuel des soins dispensés aux patients présentant de la fibrillation atriale est de 2,5 milliards d'euros dont la moitié représente le coût des hospitalisations, à savoir 52% en France en 2004 (81).

## Annexe 2 : Les scores thromboemboliques et hémorragiques

Figure 4 : Le score CHADSVASC (82)

|                      |                                                                                                          |          |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>C</b>             | Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction du ventricule gauche                                    | <b>1</b> |
| <b>H</b>             | Hypertension artérielle contrôlée ou non                                                                 | <b>1</b> |
| <b>A<sub>2</sub></b> | Âge compris entre 65 et 74 ans                                                                           | <b>1</b> |
|                      | Âge ≥ 75 ans                                                                                             | <b>2</b> |
| <b>D</b>             | Diabète                                                                                                  | <b>1</b> |
| <b>S<sub>2</sub></b> | Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou événement thromboembolique (« Stroke ») | <b>2</b> |
| <b>Va</b>            | Pathologies vasculaires telles qu'antécédent d'infarctus, artériopathie périphérique ou plaque aortique  | <b>1</b> |
| <b>Sc</b>            | Sexe féminin (« Sex category »)                                                                          | <b>1</b> |

Figure 5 : Le score HASBLED (82)

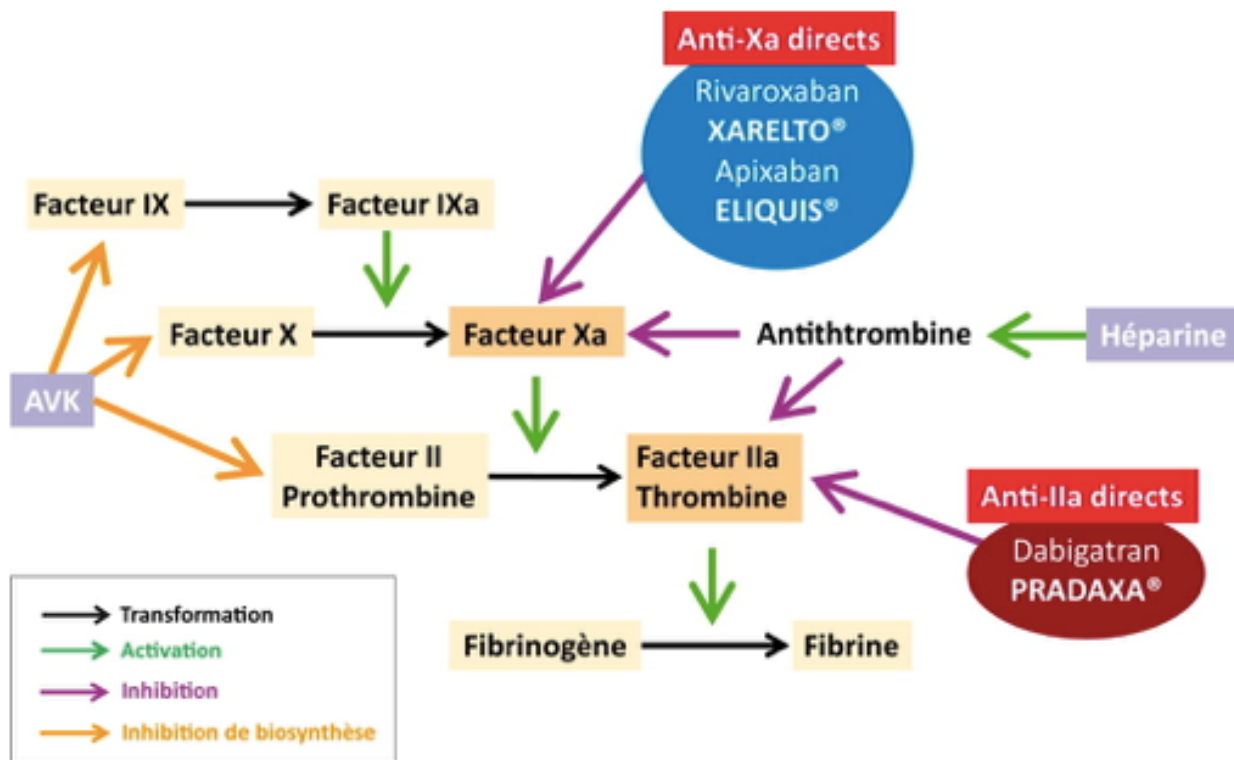
|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>H</b> | Pression artérielle systolique non contrôlée > 160 mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                 |
| <b>A</b> | Maladie hépatique chronique (ex. cirrhose) ou preuve biochimique de perturbation hépatique significative (ex. bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale, en association avec l'aspartate-aminotransférase/alanine-aminotransférase/phosphatase alcaline > 3 fois la limite supérieure normale, etc.)<br>Hémodialyse ou transplantation rénale ou créatinine sérique $\geq 200 \mu\text{mol mL}^{-1}$ | 1 point<br>chacun |
| <b>S</b> | Antécédent d'accident vasculaire cérébral, en particulier lacune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1                 |
| <b>B</b> | Antécédent de saignement ou prédisposition à une hémorragie, à de l'anémie, etc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1                 |
| <b>L</b> | INR instables ou de nombreuses fois en dehors de l'intervalle thérapeutique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                 |
| <b>E</b> | Personne âgée (âge > 65 ans)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                 |
| <b>D</b> | - Médicaments : antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.<br>- Abus d'alcool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 point<br>chacun |

INR : *international normalized ratio*.

Les scores HASBLED et CHADSVASC ont été étudiés avec les AVK mais extrapolés avec les AOD.

### Annexe 3 : Les anticoagulants

Figure 6 : Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs et des AVK (83)



Les AVK modifient le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et inhibent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), diminuent donc l'activité coagulante de ces protéines.

Les coumariniques sont l'acénocoumarol (Sintrom) et la warfarine (Coumadine). Les dérivés de l'indanedione est représenté par la fluindione (Previscan), prescrite majoritairement en France.

En 2017, l'ANSM a initié une enquête de pharmacovigilance devant les effets indésirables de la fluindione : risque de manifestations immuno-allergiques, risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante suite à une néphrite tubulo-interstitielle ou à une atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). En novembre 2018, cette enquête a révélé la survenue de cas de toxidermies, de neutropénie, de néphropathies et d'hépatites dans les 6 premiers mois d'utilisation de la fluindione. C'est pourquoi ce médicament ne doit pas être introduit en première intention lors d'une découverte de fibrillation auriculaire ou même en cas d'évènement thromboembolique. A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2019, la fluindione n'est remboursée qu'à 30% par l'assurance maladie au lieu de 65%. S'il s'avère que le patient est déjà traité par fluindione et

qu'il est équilibré, le traitement doit être maintenu tout en informant le patient des symptômes de possibles effets indésirables devant amener à consulter en urgence (84).

#### Les anticoagulants oraux directs (Figure 7):

##### **a/ Apixaban (Eliquis®)**

L'étude ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), en 2011, a montré la supériorité de l'Apixaban (à 5mg matin et soir), inhibiteur direct du facteur Xa, comparé à la Warfarine dans la prévention des événements thromboemboliques pour un âge médian de 70 ans. Il existait aussi une diminution du risque de saignement avec l'Apixaban. Les facteurs de risque augmentant significativement ce risque de saignement étaient l'insuffisance rénale et le diabète mais pas l'âge (85). La posologie usuelle est de 5 mg x 2/j ou 2,5 mg x2/j si deux des critères suivants : âge  $\geq$  80 ans, poids  $\leq$  60 kg, créatininémie  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/L). L'apixaban devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29ml/min). Il n'est pas recommandé en cas de clairance rénale inférieure à 15ml/min. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Il est commercialisé en France depuis janvier 2012.

##### **b/ Dabigatran (Pradaxa®)**

L'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

a objectivé la non infériorité du dabigatran, inhibiteur de la thrombine, à la posologie de 110 mg matin et soir comparé à la warfarine et la supériorité de celui-ci à 150mg matin et soir par rapport à la warfarine dans la prévention d'événements thromboemboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire. Mais le risque de saignement gastro-intestinal était significativement plus élevé à cette plus forte posologie (86). Dans le sous-groupe des plus de 75 ans, le risque de saignement intracranien était moindre mais le saignement extracranien était plus à risque pour le dabigatran, qu'il soit dosé à 110mg ou 150mg deux fois par jour, comparé à la warfarine (87).

En cas de clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft inférieure à 30 ml/min, son utilisation est contre indiquée. La posologie la plus faible (110 mg matin et soir) est à

privilégier après 80 ans ou après 75 ans en cas de risque hémorragique élevé : clairance de la créatinine Cockcroft entre 30-50 ml/min ou poids < 50 kg ou score HAS-BLED  $\geq 3$ . A noter que le Dabigatran augmente le risque de syndrome coronarien aigu (88). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité. Il est commercialisé en France depuis juillet 2008.

#### **c/ Rivaroxaban (Xarelto®)**

En 2011, c'est l'étude ROCKET-AF qui se porte sur 14264 patients, dont la moyenne d'âge est de 73 ans et un quart de plus de 78 ans, a répondu au critère primaire, soit la non infériorité du Rivaroxaban, inhibiteur du facteur Xa, par rapport à la Warfarine. La dose de Rivaroxaban était ajustée en fonction de la clairance Cockcroft. Le CHADS VASC était bien plus élevé par rapport aux autres études (supérieur ou égal à 3 pour 87% de la population étudiée). La survenue d'hémorragies intracrâniennes était moins fréquente dans le groupe Rivaroxaban alors qu'elle était majorée en cas d'hémorragies intestinales par rapport au groupe Warfarine (3,2% vs 2,2%,  $p < 0,01$ ) (89). Ainsi, chez le patient âgé, si la clairance de la créatinine Cockcroft se situe entre 30 et 50 mL/min, la dose de 15 mg par jour est à privilégier. L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Il doit être pris au moment du repas pour augmenter la biodisponibilité.

Il est commercialisé en France depuis janvier 2009.

#### **d/ Edoxaban (Lixian®)**

Le dernier anticoagulant oral direct, étudié en 2013 dans l'étude ENGAGE AF-TIMI, est un inhibiteur direct du facteur Xa. Selon la Haute Autorité de Santé, ce médicament apporte un service médical rendu important mais n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (90).

#### **Antidotes :**

Il existe des antidotes tels que l'Idarucizumab (Praxbind®) commercialisé en 2017 pour le Dabigatran (91) et l'Andexanet alpha pour l'Apixaban et le Rivaroxaban (92) en cours de phase 4 qui s'administrent par voie intraveineuse en cas d'accident hémorragique grave ou de procédure

chirurgicale invasive urgente. L'Andexanet alpha a eu récemment un avis favorable pour l'Agence Nationale du Médicament.

Figure 7 : Les anticoagulants oraux directs

|                   | Apixaban (Eliquis®)                                                                                                                                                                                                                          | Dabigatran (Pradaxa®)                                                                                                                                                                                                                                               | Rivaroxaban (Xarelto®)                                                          | Edoxaban (Lixiana®)                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mécanismes        | Inhibiteur direct du facteur Xa                                                                                                                                                                                                              | Inhibiteur de la thrombine                                                                                                                                                                                                                                          | Inhibiteur direct du facteur Xa                                                 | Inhibiteur direct du facteur Xa                                                                                                                                                                                      |
| Posologie         | 5mg 2/jour                                                                                                                                                                                                                                   | 150mg 2/jour                                                                                                                                                                                                                                                        | 20mg 1/jour                                                                     | 60mg 1/jour                                                                                                                                                                                                          |
| Posologie ajustée | 2,5mg 2/jour si au moins 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 80 ans</li> <li>- Poids <math>\leq</math> 60 kg</li> <li>- Créatinine sérique <math>\geq</math> 1,5 mg/dl (133 micromoles/l)</li> </ul> | 110mg 2/j si : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 80 ans ou :</li> <li>- Age &gt; 75 ans et risque hémorragique élevé : clairance de la créatinine Cockcroft entre 30-50 ml/min ou poids &lt; 50 kg ou score HAS-BLED <math>\geq</math> 3</li> </ul> | 15mg/j si : clairance de la créatinine Cockcroft se situe entre 15 et 49 mL/min | 30mg 1/j si : clairance de la créatinine Cockcroft est entre 15 et 49 ml/min et/ou si le poids $\leq$ 60 kg et/ou en cas de traitement inhibiteur de la P-gp (Ciclosporine, Donédarone, Erythromycine, Ketoconazole) |
| Non recommandé    | Clairance < 15ml/min                                                                                                                                                                                                                         | Clairance < 30ml/min                                                                                                                                                                                                                                                | Clairance < 15ml/min                                                            | Clairance < 15ml/min                                                                                                                                                                                                 |

## VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47
2. Le Heuzey JY. Épidémiologie, étiologie et mécanisme de la fibrillation atriale [Internet]. Académie Nationale de Médecine; 2011.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–51.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independant risk factor for stroke : The Framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
5. Menke J, Lüthje L, Kastrup A et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2010;105(4):502-10.
6. Wasilewska M, Gosk-Bierska I. Thromboembolism associated with atrial fibrillation as a cause of limb and organ ischemia. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(6):865-73.
7. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux [Internet]. 2018.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
9. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *CHEST*. 2010;137(2):263-72.
10. Pisters R, Deirdre AL, Nieuwlaet R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey*. 2010;138(5):1093-100.
11. You JJ, Singer DE, Howard PA. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(2):e531S-e575S.
12. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
13. Mant J, Hobbs FD, 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*. 2007;370(9586):493-503.

14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JH et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
15. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald EB et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
18. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37-47.
19. Avgil-Tsadok M, Jackevicius C, Essebag V et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):152-60.
20. 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*. 2014;383(9921):955-62.
21. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism. *Circulation*. 2015;132(3):194-204.
22. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS et al. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;
23. Fareau S, Baumstarck K, Farcet A. Évaluation de la qualité de vie des patients âgés en fibrillation atriale sous anticoagulants au long cours : antivitamine K versus anticoagulants oraux directs. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(1):A175-6.
24. HFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group, Brieger D, Amerena et al. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209-66.
25. Joung B, Lee JM, Lee KH et al. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management [Internet]. *Korean Circ J*; 2018.
26. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G et al. Antithrombotic therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. 2018;154:1121-201.

27. Chiang CE, Okumura K, Zhang S et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(4):345-67.
28. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34:1371-92.
29. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-45.).
30. 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*. 2015;63(1):71-6.
31. Yamashita Y, Hamatani Y, Esato M et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Extreme Elderly (Age  $\geq$  85 Years) Japanese Patients With Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Chest*. 2016;149(2):401-12.
32. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2458-63.
33. Gnjdjic, D, Hilmer SN, Blyth FM et al. Polypharmacycutoff and outcomes: five or more medicineswereused to identifyscommunity-dwellingolder men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
34. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. 2017.
35. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk. *JAMA*. 2016;1(1):55-62.
36. Maura G, Billionnet C, Drouin J et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(4).
37. Helis A. Prévalence du traitement anticoagulant dans la prévention embolique de la fibrillation auriculaire chez le patient gériatrique hospitalisé [Internet]. [Poitiers]; 2017.
38. Loignon J. Evaluation du traitement antithrombotique du sujet de plus de 75 ans aux antécédents de fibrillation auriculaire admis aux urgences du CHRU de Lille [Internet]. [Lille 2]; 2017.

39. Coutauchaud M, Jenn J. La prescription des anticoagulants en unité de soins longue durée et en soins de suite et de réadaptation du CHU de Bordeaux : Les principaux facteurs associés à l'underuse. 2018.
40. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
41. Rahmani R. Prescription des anticoagulants en médecine générale [Internet]. Université de Bordeaux; 2014
42. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
43. Freedman SB, Gersh BJ, Lip GYH. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(11):653-6.
44. Henrard S, Vandenabeele C, Marien S et al. Underuse of Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation and CHADS2 Score  $\geq 2$ : Are We Doing Better Since the Marketing of Direct Oral Anticoagulants? *Drugs&Aging*. 2017;34(11):841-50.
45. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1729-36
46. McGrath ER, Go AS, Chang Y et al. Use of oral anticoagulant therapy in older adults with atrial fibrillation after acute ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2016;65(2).
47. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age and Ageing*. 2011;40(6):675-83.
48. Dreischulte T, Barnett K, Madhok V et al. Use of oral anticoagulants in atrial fibrillation is highly variable and only weakly associated with estimated stroke risk: Cross-sectional population database study. *Eur J Gen Pract*. 2014;20:181-9.
49. Suárez FC, Formiga F, Camafort M et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(143
50. Viscogliosi G, Ettorre E, Chiriac IM. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;72:108-12.
51. Donzé J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125(8):773-8.

52. 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*. 1999;159(7):677-85.
53. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118(6):612-7.
54. Inui TS, Parina R, Chnag DC et al. Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risk versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):642-9.
55. Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2017;6(6):1165-72.
56. Shah S, Norby FL, Datta YH et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood adv*. 2018;2:200-9.
57. Zhu W, Wan R, Liu F et al. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e004006.
58. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3238-49.
59. Monégat M, Sermet C et al. La polymédication: définitions, mesures et enjeux. *Revue de la littérature et tests de mesure*. IRDES; 2014.
60. Shah BM, Haijar ER. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):173-86.
61. Kerbirou G. Evaluation du risque hémorragique lié aux anticoagulants oraux: enquête de pratiques auprès des médecins généralistes concernant leurs patients atteints de fibrillation auriculaire. Lille; 2017.
62. Gattellari M, Worthington J, Zwar N et al. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke*. 2007;39(1):227-30.
63. Man-Son-Hing M, Laupacis A et al. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1580-6.

64. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit C. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1737-46.
65. Materre A. Histoire de l'électrocardiogramme. Limoges; 2016.
66. Sunthorn H, Perrenoud JJ, Shah D. Arythmies auriculaires : mécanisme, présentation ECG et traitement curatif. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2006;2(30958).
67. Fauchier L, Philippart R, Clementy N et al. Comment définir la fibrillation atriale valvulaire? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015.
68. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):676–83.
69. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;00:1-98.
70. Movahed MR, Hashemzadeh M, Mazen Jamal M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2005;105(3):315-8).
71. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012.
72. Hald EM, Enga KF, Lochen ML et al. Venous Thromboembolism Increases the Risk of Atrial Fibrillation: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000483.
73. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *JACC*. 2014;64(3):281–9.
74. Van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G et al. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2117-24.
75. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Global heart*. 2014;9(1):113–9.
76. Miyasaka Y., Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;(114):119–25.
77. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. . Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–51.
78. Ko D, Rahman F, Schnabel RB et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):321–32.

79. Jensen PN, Thacker EL, Dublin S et al. Racial differences in the incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults : the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(2):276–80.
80. Kim MH, Jonhston SS, Chu BC et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2011;4(3):313–20.
81. Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *American Heart Journal*. 2004;147(1):121–6.
82. Société Française de Médecine d’Urgence. Prise en charge de la fibrillation auriculaire en médecine d’urgence Recommandations formalisées d’experts. 2015.
83. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités pharmaceutiques*. 2014;53(541):1-10.
84. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Questions / Réponses pour les professionnels de santé. Quoi de neuf concernant les antivitamines K?. 2018.
85. Granger CB, Alexander JH, McMurray JH et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
86. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
87. Eikelboom JW, Connolly SJ, Ezekowitz M et al. Risk of bleeding with 2 doses of Dabigatran compared with Warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
88. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - dabigatran éxilate [Internet]. 2016.
89. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
90. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald EB et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
91. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Ryn Jv, Weitz JI. Idarucizumab : the antidote for reversal of dabigatran. 2015;132(25):2412-22.
92. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW et al. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa Inhibitors. 2016;375(12):1131-41.

## **Le serment d'Hippocrate**

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

## **Non-valvular atrial fibrillation and anticoagulation treatment in people aged 75 and over hospitalized in geriatric short stay at the Hospital Center of Agen**

### **ABSTRACT**

**Introduction :** Atrial fibrillation is the most common arrhythmia inducing serious embolic complications. This embolic risk can be controlled by anticoagulants but there is an underuse in the elderly. The objective is to determine the prevalence of VKA / DOACs in atrial fibrillation patients. The secondary objectives are to determine the characteristics of atrial fibrillation patients not receiving treatment and to determine the factors associated with the prescription of VKA / DOACs in patients with atrial fibrillation.

**Methods:** Monocentric, observational, retrospective study including subjects over 75 years old, in atrial fibrillation, anticoagulated or not, hospitalized during the year 2016, at the Agen hospital center, in geriatric short-stay service.

**Results:** 275 patients were included, mean age of 88.7 years  $\pm$  5.25 years. 178 patients (64.5%) had anticoagulant therapy. The factor associated with the prescription of VKA / DOACs, in multivariate regression analysis, was polymedication [OR 2.95 Ic95% (1.420-34.00), p: 0.02]. Haemorrhagic antecedents [OR 0.147 Ic95% (0.331-0.656), p: 0.01] were significantly associated with non-prescription of VKA / DOACs. Age, level of dependence, cognitive impairment and risk of falling are not associated with non-prescription of anticoagulants.

**Conclusion:** The prevalence of anticoagulants, in the elderly in atrial fibrillation, seems to be increasing even if it remains suboptimal given the significant embolic risk. The fear of an undesirable hemorrhagic event slows the prescription. Therapeutic education of patients and their caregivers, continuing medical education and real-life studies will optimize the effectiveness of anticoagulation in subjects over 75 years of age.

**Key words :** Atrial Fibrillation/ Elderly/Anticoagulation

## **Fibrillation auriculaire non valvulaire et traitement anticoagulant chez les personnes âgées de 75 ans et plus hospitalisées en court séjour gériatrique du Centre Hospitalier d'Agen**

### **RÉSUMÉ**

**Introduction :** La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquente. Elle est à l'origine de complications emboliques graves. Ce risque embolique peut être contrôlé par la prise d'anticoagulants mais il existe une sous-prescription chez les sujets âgés. L'objectif principal est de déterminer la prévalence des traitements par AVK/AOD chez les patients en fibrillation auriculaire. Les objectifs secondaires sont de déterminer les caractéristiques des patients en fibrillation auriculaire ne recevant pas de traitement et de déterminer les facteurs associés à la prescription des AVK/AOD chez les patients présentant une fibrillation auriculaire.

**Méthodes :** Etude monocentrique, observationnelle, rétrospective incluant les sujets âgés de plus de 75 ans, en fibrillation auriculaire, anticoagulés ou non, hospitalisés au cours de l'année 2016, au centre hospitalier d'Agen, en service de court séjour gériatrique.

**Résultats :** 275 patients ont été inclus, d'âge moyen de 88,7 ans  $\pm$  5,25 ans. 178 patients (64,5%) avaient un traitement anticoagulant. Le facteur associé à la prescription des AVK/AOD, en analyse par régression multivariée, était la polymédication [OR 2.95 Ic95% (1.420–34.00), p:0.02]. Les antécédents hémorragiques [OR 0.147 Ic95% (0.331–0.656), p:0.01] étaient significativement associés à la non prescription des AVK/AOD. L'âge, le niveau de dépendance, les troubles cognitifs et le risque de chute n'étaient pas associés à la non prescription des anticoagulants.

**Conclusion :** La prévalence des anticoagulants, chez le sujet âgé en fibrillation auriculaire, semble en augmentation même si elle reste insuffisante compte tenu du risque embolique important. La crainte d'un événement indésirable hémorragique en freine la prescription. L'éducation thérapeutique des patients et de leurs aidants, la formation médicale continue et les études en vie réelle permettront d'optimiser une anticoagulation efficace chez le sujet de plus de 75 ans.

**Mots clés :** Fibrillation auriculaire/Sujet âgé/Anticoagulation