

UNIVERSITÉ DENIS DIDEROT – PARIS 7  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2011

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**DANIN-MICHEL      Blandine**  
**Née le 15 Juillet 1983 à ERMONT (Val d'Oise)**

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2011*

\_\_\_\_\_

**FIBRILLATION ATRIALE : ÉVALUATION DU TRAITEMENT  
ANTICOAGULANT SELON LA BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE  
CHEZ LES SUJETS ÂGÉS INSTITUTIONNALISÉS**

Président du jury : Professeur Agathe RAYNAUD-SIMON  
Directeur de thèse : Docteur Florence MULLER DE SCHONGOR

**DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

UNIVERSITÉ DENIS DIDEROT – PARIS 7  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2011

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**DANIN-MICHEL      Blandine**  
**Née le 15 Juillet 1983 à ERMONT (Val d'Oise)**

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2011*

\_\_\_\_\_

**FIBRILLATION ATRIALE : ÉVALUATION DU TRAITEMENT  
ANTICOAGULANT SELON LA BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE  
CHEZ LES SUJETS ÂGÉS INSTITUTIONNALISÉS**

Président du jury : Professeur Agathe RAYNAUD-SIMON  
Directeur de thèse : Docteur Florence MULLER DE SCHONGOR

**DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

*À Antoine*

*Lorsque c'vidois achever je commençois  
(Lorsque je croyais achever, je commençais)*

*Jean II de Losse (1504 – 1580)*

## REMERCIEMENTS

---

A ma présidente de jury, Madame le Professeur Agathe RAYNAUD-SIMON, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, pour sa disponibilité et son savoir.

A Messieurs les Professeurs Laurent TEILLET et Laurent LECHOWSKI, qui m'ont fait l'honneur et le plaisir de juger ma thèse.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Florence MULLER DE SCHONGOR, pour l'intérêt porté à cette thèse, pour sa disponibilité, même depuis l'autre bout de la terre, et pour m'avoir réconciliée avec les AVK, merci.

A mes parents, grâce à qui j'ai choisi et pu suivre la vocation de médecin.

A toutes les personnes qui m'ont aidée dans l'aboutissement de ce travail, notamment, Messieurs les Docteurs Ahmed ASSANI et Jean-François BUYCK, Antoine, Kristen, Céline et Alban, Claire et Armand, Elisabeth, Gaëlle et Nicole. Merci pour votre soutien, aide, patience, savoir et disponibilité.

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAP	antiagrégant plaquettaire
ACFA	arythmie complète par fibrillation auriculaire
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	accident ischémique transitoire
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
BAFTA	the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study
CHADS <sub>2</sub>	recent Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age 65 – 74 years and Sexe category (female)
ECG	électrocardiogramme
ESC	European Society of Cardiology
HAS	Haute Autorité de Santé
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly
HEMORR <sub>2</sub> HAGES	Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fail risk and history of Stroke
HTA	hypertension artérielle
IDM	infarctus du myocarde
INR	international normalized ratio
IRC	insuffisance rénale chronique
MMSE	mini mental state examination
RS	rythme sinusal
TdR	trouble du rythme
vs	versus

## TABLE DES MATIERES

---

LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
TABLE DES MATIERES .....	5
TABLE DES TABLEAUX.....	7
TABLE DES GRAPHIQUES .....	7
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 ACFA ET FLUTTER.....</b>	<b>8</b>
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	8
1.1.2 CLASSIFICATION DE L'ACFA .....	9
1.1.3 COMPLICATIONS.....	9
<b>1.2 PREVENTION THROMBOEMBOLIQUE .....</b>	<b>10</b>
1.2.1 TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES.....	11
1.2.2 FACTEURS DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE .....	12
1.2.3 RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES .....	13
1.2.4 SCORE DE CHADS <sub>2</sub> .....	15
1.2.5 LE RISQUE HEMORRAGIQUE DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES .....	17
1.2.6 LE SCORE HEMORR <sub>2</sub> HAGES.....	18
1.2.7 DIFFICULTE D'EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE.....	21
<b>2 OBJECTIF ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE .....</b>	<b>24</b>
2.1 OBJECTIF .....	24
2.2 METHODE .....	25
2.2.1 TYPE D'ETUDE ET INCLUSION DES PATIENTS.....	25
2.2.2 RECUEIL DES DONNEES.....	26
2.2.3 ANALYSE DES DONNEES .....	28
<b>3 RESULTATS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 DESCRIPTION GENERALE .....</b>	<b>30</b>
3.1.1 INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ETUDE .....	30
3.1.1 DESCRIPTION DES PATIENTS INCLUS.....	32
<b>3.2 TRAITEMENT RECU .....</b>	<b>36</b>
3.2.1 AVK RECUS (n=11) .....	36
3.2.2 AVK ET ASPIRINE RECUS (n=2).....	38
3.2.3 ASPIRINE RECUE (n=6).....	38
3.2.4 AUCUN TRAITEMENT RECU (n=6).....	38

3.3	TRAITEMENT OPTIMAL.....	39
3.4	COMPARAISON DES PATIENTS AYANT POUR TRAITEMENT OPTIMAL LES AVK SELON LE TRAITEMENT RECU : CRITERES POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE (n=21) .....	44
3.4.1	AVK INDIQUES ET RECUS (n=13).....	44
3.4.2	AVK INDIQUES ET NON RECUS (n=8).....	45
3.4.3	FACTEURS POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE .....	45
3.5	DISCUSSION BENEFICE/RISQUE NOTIFIEE DANS LE DOSSIER MEDICAL.....	49
4	DISCUSSION .....	51
4.1	TAUX DE PRESCRIPTION DES AVK.....	51
4.2	FACTEURS POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS EN ACFA.....	53
4.3	FACTEURS CITES PAR LES PRESCRIPTEURS COMME DETERMINANTS DANS LA PRESCRIPTION DES AVK .....	56
4.4	LIMITES .....	57
4.5	IMPLICATIONS CLINIQUES/PERSPECTIVES .....	59
5	CONCLUSION .....	64
	ANNEXES.....	66
	ANNEXE 1 : Fiche de relevé des données.....	66
	ANNEXE 2 : Tests de Wilcoxon Mann Witney comparant le traitement reçu par score de CHADS <sub>2</sub> .....	67
	BIBLIOGRAPHIE.....	68

## TABLE DES TABLEAUX

---

TABLEAU 1 : Principales comorbidités des patients inclus .....	33
TABLEAU 2 : Caractéristiques des patients selon le traitement reçu.....	37
TABLEAU 3 : Détermination du traitement optimal selon les critères de l'étude.....	43
TABLEAU 4 : Facteurs pouvant influencer sur la décision thérapeutique.....	46

## TABLE DES GRAPHIQUES

---

GRAPHIQUE 1 : Comparaison des risques annuels d'AVC selon CHADS <sub>2</sub> et d'hémorragie selon HEMORR <sub>2</sub> HAGES.....	16
GRAPHIQUE 2 : Modalités d'inclusion des patients dans l'étude.....	31
GRAPHIQUE 3 : Traitement antithrombotique reçu.....	32
GRAPHIQUE 4 : Prescription d'un traitement antithrombotique selon la valeur du score de CHADS <sub>2</sub> .....	35
GRAPHIQUE 5 : Description des scores de CHADS <sub>2</sub> /HEMORR <sub>2</sub> HAGES par patient et selon le traitement reçu .....	36
GRAPHIQUE 6 : Détermination du traitement optimal des patients recevant des AVK .....	39
GRAPHIQUE 7 : Détermination du traitement optimal des patients recevant AVK et aspirine ....	40
GRAPHIQUE 8 : Détermination du traitement optimal des patients recevant de l'aspirine.....	41
GRAPHIQUE 9 : Détermination du traitement optimal des patients ne recevant aucun traitement .....	42
GRAPHIQUE 10 : Répartition des patients selon le traitement reçu et le traitement optimisé ....	44



# 1 INTRODUCTION

---

## 1.1 ACFA ET FLUTTER

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, touchant 1 à 2 % de la population générale<sup>1-2</sup>. Les hommes sont plus touchés que les femmes. La prévalence de l'ACFA augmente avec l'âge : moins de 0,5 % entre 40 et 50 ans ; et de 5 à 15 % après 80 ans<sup>1-4</sup>. Près de 4,5 millions d'Européens souffrent d'ACFA et sa prévalence a doublé ces cinquante dernières années, suite au vieillissement de la population<sup>2</sup>.

En 2005, GV Naccarelli<sup>5</sup> a estimé que près de 3 millions de personnes d'Amérique du Nord avaient une ACFA isolée, 70 000 personnes un flutter isolé et 190 000 une ACFA associée à un flutter. Il a projeté qu'en 2050, 7,5 millions de Nord Américains auront une ACFA isolée, 150 000 personnes un flutter isolé et 440 000 une ACFA associée à un flutter.

### 1.1.2 CLASSIFICATION DE L'ACFA

Les différents types d'ACFA sont classés en fonction de la présentation et de la durée de l'arythmie<sup>6</sup> :

- paroxystique récidivante : arrêt spontané en moins de sept jours, généralement en 48 heures, avec des récurrences entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal.
- persistante récurrente : ACFA de plus de sept jours ou qui nécessite une cardioversion (par choc électrique externe ou traitement pharmacologique), avec des récurrences, entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal.
- permanente (cardioversion inefficace ou non envisagée).

On observe une progression inexorable de l'ACFA vers les formes persistantes ou récurrentes<sup>7</sup>.

### 1.1.3 COMPLICATIONS

L'ACFA et le flutter sont à haut risque thrombotique<sup>7</sup>. Le risque thrombotique est le même, quel que soit le type d'ACFA (paroxystique, permanente ou persistante). La plupart des complications sont secondaires à des thromboses.

L'ACFA est responsable d'une morbi-mortalité importante<sup>7</sup> :

- Décès : doublement du taux de mortalité, indépendamment des autres facteurs de risque de mortalité<sup>8-9</sup>.

- Accidents vasculaires cérébraux, AVC (AVC ischémiques mais également hémorragiques et saignements intracérébraux) : l'ACFA est responsable d'un AVC sur cinq. Ceux-ci sont souvent plus sévères : la mortalité est multipliée par 2 (par rapport aux AVC non secondaires à une ACFA) et les séquelles sont plus importantes, avec un coût des soins multiplié par 1,5<sup>8</sup>.
- Hospitalisations : un tiers des hospitalisations pour arythmie cardiaque sont liées à l'ACFA. Durant les vingt dernières années, les hospitalisations liées à l'ACFA (AVC, déséquilibre, décompensation cardiaque...) ont augmenté de 66 %.
- Déclin cognitif : avec notamment des démences vasculaires. Des embolies asymptomatiques contribueraient à ce déclin cognitif.
- Diminution de la qualité de vie.
- Dysfonction ventriculaire gauche.

## 1.2 PREVENTION THROMBOEMBOLIQUE

Les stratégies pour maintenir un rythme sinusal et le contrôle de la fréquence cardiaque n'ont pas d'impact sur les complications liées à l'ACFA et au flutter. Seule la prévention thromboembolique permet de réduire la surmortalité<sup>10</sup>.

### 1.2.1 TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

En 1999, dans une méta-analyse portant sur 16 études, soit 9874 patients, RG Hart<sup>11</sup> étudie l'efficacité des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires (AAP) dans la prévention des AVC chez les patients en ACFA non valvulaire (absence de rétrécissement mitral ou de valve cardiaque mécanique). L'anticoagulation par antivitamine K (AVK) permet une réduction du risque relatif d'AVC de 62 % versus (vs) placebo. Le risque absolu d'AVC est diminué de 2,7 % par an en prévention primaire et de 8,4 % par an en prévention secondaire. On observe une diminution de la mortalité de 26 % (diminution du risque absolu de 1,6 % par an). L'INR (International Normalized Ratio) cible est de 2,5 ; la fourchette tolérée est de 2 à 3. L'aspirine réduit les AVC de 22 % vs placebo. Le risque absolu d'AVC est diminué de 1,5 % par an en prévention primaire et 2,5 % par an en prévention secondaire. La posologie recommandée est de 75 à 325 mg par jour. Les AVK sont plus efficaces que l'aspirine et diminuent le risque relatif d'AVC de 36 % vs aspirine.

En 2002, dans une autre méta-analyse portant sur 4052 patients, Carl van Walraven<sup>12</sup> trouve des résultats proches : le risque d'AVC sous AVK est moindre que sous aspirine (2,4 vs 4,5 pour 100 patients par an).

L'étude BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) réalisée en 2007 compare l'efficacité des AVK vs aspirine chez les personnes de plus de 75 ans en ACFA. Les AVK diminuent le risque relatif d'AVC de 48 %<sup>13</sup>.

L'association aspirine et clopidogrel n'est pas recommandée. En 2006, l'étude ACTIVE W<sup>14</sup>, qui comparait l'efficacité de l'association aspirine – clopidogrel vs AVK dans la prévention thromboembolique chez des patients en ACFA, a été stoppée prématurément du fait de la supériorité évidente des AVK (réduction du risque relatif annuel d'AVC de 40 % pour un risque hémorragique identique). En 2009, l'étude ACTIVE A<sup>15</sup> a comparé l'efficacité de l'association aspirine – clopidogrel vs aspirine seule chez des patients en ACFA ne relevant pas des AVK. L'association aspirine – clopidogrel permet une réduction de 28 % des AVC annuels par rapport à l'aspirine seule, mais au prix d'une augmentation des hémorragies majeures (2,0 % vs 1,3 % par an, soit un risque identique que celui sous AVK).

### **1.2.2 FACTEURS DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE**

En 2006, l'European Society of Cardiology (ESC)<sup>16</sup>, identifie plusieurs facteurs de risque thromboembolique :

- Facteurs peu validés :
  - sexe féminin,
  - âge compris entre 65 et 74 ans,
  - coronaropathie (angor et/ou IDM),
  - thyrotoxicose.

- Facteurs de risque modéré :
  - âge supérieur ou égal à 75 ans,
  - hypertension artérielle (HTA),
  - insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère (définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %),
  - diabète,
  - critères échographiques (échocardiographie trans-œsophagienne) :
    - présence d'un thrombus dans l'oreillette gauche,
    - signes d'artériopathie : plaques d'athérome visibles dans l'aorte, écho-contraste spontané, diminution des vitesses sanguines ( $\leq 20$  cm/sec).
- Facteurs de risque élevé :
  - antécédent thromboembolique (AVC, accident ischémique transitoire (AIT) ou embolie systémique),
  - valvulopathie (notamment rétrécissement mitral), prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

### 1.2.3 RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

D'après les recommandations thérapeutiques de l'ESC de 2006 et celles de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2007, il faut évaluer le risque thromboembolique afin de déterminer quel est le traitement indiqué<sup>6,16</sup>.

En cas d'ACFA valvulaire, le risque ischémique est élevé et les AVK sont recommandés (avec un INR cible entre 2,5 et 3,5).

En présence d'un facteur de risque thromboembolique élevé ou d'au moins deux facteurs de risque modéré, une anticoagulation orale par AVK est recommandée, sauf contre-indication (objectif thérapeutique : INR entre 2 et 3).

En présence d'un seul facteur de risque thromboembolique modéré ou d'au moins un facteur de risque peu validé, le prescripteur a le choix entre aspirine ou AVK et doit décider en fonction du risque hémorragique, de la compliance et du choix du patient.

En cas d'ACFA isolée (absence de facteur de risque thromboembolique), aucun traitement antithrombotique n'est recommandé.

Concernant le risque hémorragique, une seule précision est faite : on peut proposer un traitement par AVK avec un INR cible plus faible (entre 1,6 et 2,5) chez :

- les patients de plus de 75 ans et à "haut risque hémorragique" (non précisé dans les recommandations) mais sans franche contre-indication aux AVK,
- les patients ayant au moins deux facteurs de risque modéré mais tolérant mal les AVK quand l'INR cible est entre 2 et 3.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant et/ou AAP est donc évoqué mais il n'y a pas de conduite à tenir claire dans ce domaine. Cependant en avril 2008, devant l'importance des hémorragies iatrogéniques, la HAS a édité des recommandations concernant la prise en charge des surdosages et accidents liés aux AVK<sup>17</sup>.

#### 1.2.4 SCORE DE CHADS<sub>2</sub>

En 2001, BF Gage<sup>18</sup> a créé un score simple et facilement mémorisable qui permet de poser l'indication thérapeutique rapidement : le score de CHADS<sub>2</sub> (recent Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack).

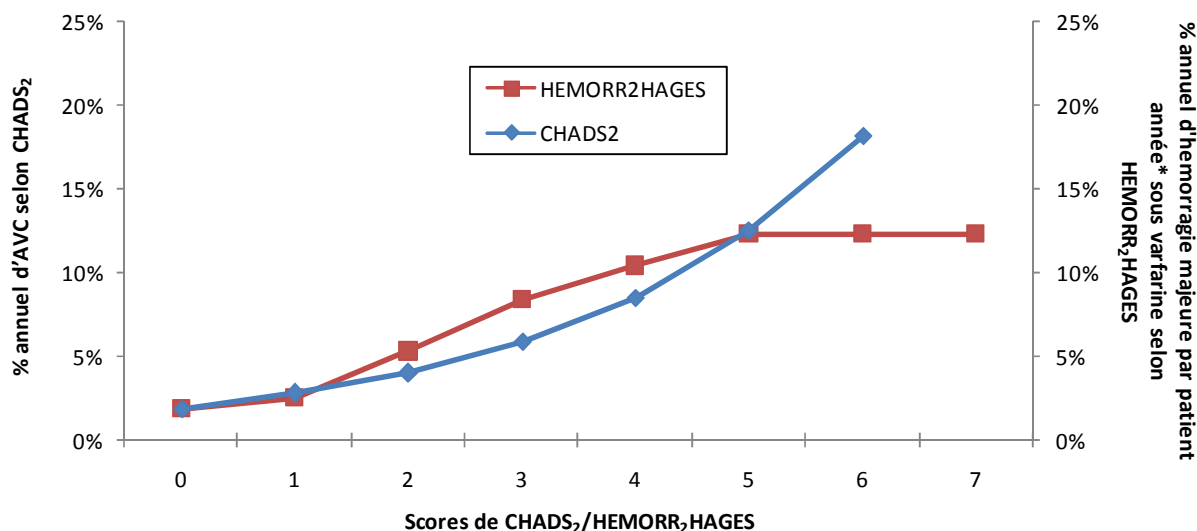
Ce score évalue le risque d'AVC ischémique chez les patients de plus de 65 ans en ACFA et non anticoagulés en fonction de leurs facteurs de risque. Deux points sont attribués en cas d'antécédent thromboembolique (AVC ou AIT) et un point pour chacun des autres items présents : insuffisance cardiaque, HTA, âge supérieur à 75 ans, diabète.

L'item HTA est considéré comme présent dès lors qu'il existe un antécédent d'HTA, même si la tension artérielle est bien contrôlée sous traitement.

Il existe une relation nette entre le score de CHADS<sub>2</sub> et le risque d'AVC (Graphique 1).



**GRAPHIQUE 1 : Comparaison des risques annuels d'AVC selon CHADS<sub>2</sub> et d'hémorragie selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES**



\*Patient-année = nombre de patients inclus dans l'étude de Gage multiplié par le nombre d'années de suivi<sup>19</sup>.

Si le score de CHADS<sub>2</sub> est nul (risque embolique faible), l'ESC<sup>16</sup> et la HAS<sup>6</sup> recommandent l'abstention thérapeutique ou bien l'aspirine.

Si le score de CHADS<sub>2</sub> est égal à 1, le prescripteur a le choix entre les AVK et l'aspirine, mais les AVK doivent être privilégiés, étant donné leur efficacité supérieure.

En cas de score supérieur ou égal à 2, les AVK sont indiqués ; en l'absence de contre-indication.

Ces recommandations sont à confronter à la balance bénéfique/risque individuelle. Ensuite, la prescription se fait avec l'accord du patient, après information éclairée.

### 1.2.5 LE RISQUE HEMORRAGIQUE DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

L'hémorragie est la complication la plus grave des AVK. En France, environ 600 000 patients (environ 1 % de la population) sont traités par AVK chaque année. Les accidents hémorragiques des AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes et sont responsables d'environ 17 000 hospitalisations par an<sup>17</sup>.

Selon les études, l'incidence des hémorragies majeures<sup>20</sup> sous AVK varie de 1,1 à 7,4 % par an quel que soit l'âge<sup>12,21-26</sup> et de 1,1 à 13 % par an chez les patients âgés (75 ans ou plus)<sup>12,25-28</sup>.

Concernant l'ACFA, le risque d'hémorragie majeure sous AVK vs aspirine est :

- multiplié par deux dans la méta-analyse de RG Hart de 1999<sup>11</sup>, qu'il s'agisse des hémorragies intracrâniennes ou des hémorragies majeures extra crâniennes,
- proche dans une autre méta-analyse de 2002<sup>12</sup> : 2,2 % par an sous AVK vs 1,3 sous aspirine (p=0,02),
- ou identique, comme dans l'étude BAFTA<sup>13</sup>.

Les AVK augmentent le risque absolu d'hémorragies majeures extra cérébrales de 0,3 % par an vs placebo<sup>11</sup>.

Les AVK doublent le risque relatif d'hémorragie intracrânienne vs placebo<sup>23,29</sup>. Bien que ce risque soit faible, il s'agit d'une cause majeure de décès iatrogénique : chez les patients en ACFA et anticoagulés, les hémorragies intracrâniennes sont responsables de 90 % des décès par hémorragie<sup>30</sup>.

L'incidence des complications fatales liées aux AVK varie de 0,75 % par an chez les moins de 50 ans à 3,38 % par an chez les plus de 80 ans (risque relatif de 4,5)<sup>31</sup>.

Le risque hémorragique des AVK augmente :

- avec l'âge<sup>24-25,29,32</sup>. Les personnes âgées sont plus sensibles aux AVK, avec des INR plus élevés pour des doses d'AVK identiques par rapport aux plus jeunes, ce qui implique la nécessité de contrôles INR plus fréquents<sup>33</sup>,
- dans les trois mois suivant l'introduction des AVK<sup>24-25,27</sup>,
- avec la durée de l'anticoagulation<sup>29</sup>,
- si l'INR est supérieur à 3,5<sup>25,27,29,32</sup>,
- en cas d'éducation insuffisante du patient ou de son entourage aux AVK<sup>28</sup>.

### 1.2.6 LE SCORE HEMORR<sub>2</sub>HAGES

Les facteurs de risque hémorragique mis en évidence dans la littérature sont nombreux, par exemple : l'âge élevé, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale ou hépatique, le diabète, un traitement par AVK ou aspirine, l'antécédent de saignement gastro-intestinal, l'antécédent d'AVC ischémique<sup>26,34-36</sup>.

En 2006, BF Gage a rassemblé les principaux facteurs de risque hémorragique cités dans la littérature. Il a ainsi proposé un score qui permet d'évaluer le risque d'hémorragie majeure chez les patients de plus de 65 ans en ACFA et anticoagulés en fonction de leurs facteurs de risque<sup>19</sup>. Il s'agit du score HEMORR<sub>2</sub>HAGES (Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fail risk and history of Stroke).

Deux points sont attribués en cas d'antécédent d'hémorragie majeure (définie par the Control of Anticoagulation Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)<sup>20</sup> :

- hémorragie fatale, et/ou
- hémorragie suivante : intracrânienne, intra spinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de loge, et/ou
- hémorragie entraînant une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Un point est attribué pour chacun des autres items :

- insuffisance rénale chronique, IRC (clairance < 15 ml/min ou créatininémie > 221  $\mu$ mol/l) ou hépatique (insuffisance hépatique terminale ou cirrhose),
- éthylisme,
- néoplasie,
- âge supérieur à 75 ans,
- trouble de la crase sanguine (plaquettes < 150 000 ou > 450 000, diminution de fonction plaquettaire, leucémie, maladie de Willebrand) ou utilisation d'aspirine,
- HTA (même équilibrée),
- anémie,
- facteurs génétiques,
- risque excessif de chute : démence, maladie neuropsychiatrique (dont Parkinson), syndrome vertigineux,
- AVC ou AIT.

Les facteurs génétiques pris en compte sont la présence des cytochromes CYP2C9\*2 et/ou CYP2C9\*3, qui majorent le risque hémorragique. Or, l'analyse génétique étant coûteuse et nécessitant un accord écrit de chaque patient, Gage a cité ce point dans son score, mais ne l'a pas étudié. L'AVK prescrit aux patients dans son étude était la warfarine.

Il existe une corrélation étroite entre le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES et le pourcentage d'hémorragie majeure par patient-année sous warfarine (Graphique 1). Gage suggère que ce score peut également être prédictif du risque hémorragique chez les patients âgés en ACFA sous aspirine ou ne recevant aucun traitement<sup>19</sup>.

Le risque d'hémorragie majeure est classé de faible (score HEMORR<sub>2</sub>HAGES 0-1), intermédiaire (2-3) à élevé ( $\geq 4$ ). Ainsi, on considère que le risque hémorragique est élevé lorsque le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES est supérieur ou égal à 4, mais ce n'est pas une contre-indication au traitement anticoagulant, juste une incitation à la plus grande prudence. Dans les recommandations de l'ESC de 2006<sup>16</sup> et celles de la HAS de 2007<sup>6</sup>, aucun score de risque hémorragique n'est cité. Le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES n'est donc pas un gold standard.

### 1.2.7 DIFFICULTE D'EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE

Les indications, contre-indications et précautions d'emploi des traitements concernant la prévention thromboembolique chez les patients en ACFA sont bien connues. Le bénéfice des AVK est prouvé en prévention primaire et secondaire<sup>11</sup>.

Malgré cela, il existe une sous-prescription des anticoagulants : leur taux de prescription varie de 28 à 64 % selon les études<sup>37-40</sup>. En 2010, une revue systématique de la littérature montre que parmi 29 études portant sur des patients en ACFA à haut risque thromboembolique (indication formelle aux anticoagulants), 25 notent une sous-prescription des anticoagulants (moins de 70 % des patients traités), dont 21 ont des taux de prescription inférieurs à 60 %<sup>41</sup>. Les facteurs de sous-prescription sont :

- l'âge supérieur à 80 ans<sup>37-38,40,42</sup>,
- le lieu de prescription, par exemple : hôpital, type de service (cardiologie, médecine...), département<sup>37-38</sup>,
- le type d'ACFA : les AVK sont moins prescrits en cas d'ACFA paroxystique qu'en cas d'ACFA persistante ou permanente<sup>40,43</sup>,
- la barrière de langue<sup>37</sup> et les démences<sup>44</sup>,
- le rythme cardiaque non contrôlé<sup>43</sup>,
- la difficulté de contrôle des INR à la sortie de l'hôpital<sup>43</sup>.

Seuls 30 à 40 % des sujets hospitalisés en long séjour (patients âgés avec un risque thromboembolique élevé : plus de 8 % par an) et ayant une ACFA reçoivent une anticoagulation<sup>45</sup>. Les raisons évoquées par les prescripteurs de cette sous-prescription chez les plus de 80 ans sont les chutes (41 %) et l'antécédent d'hémorragie (28 %)<sup>39</sup>.

Le risque lié aux chutes est donc un frein à la prescription des AVK chez les patients âgés. Pourtant en 2005, BF Gage<sup>46</sup> a étudié l'incidence des hémorragies intracrâniennes chez les patients en ACFA (dont 48 % sous AVK). Les patients à risque élevé de chute ont plus d'hémorragies intracrâniennes que les autres (2,8 vs 1,1 % par an), notamment plus d'hémorragies intracrâniennes traumatiques (2 vs 0,34 % par an), mais ils ont également nettement plus d'AVC ischémiques (13,7 vs 6,9 % par an). Les AVK semblent donc bénéfiques chez les patients à risque élevé de chute s'ils ont de nombreux facteurs de risque thromboembolique. Une revue de la littérature de 2008 a également montré que les bénéfices des AVK chez les patients en ACFA sont supérieurs aux risques, même chez les patients qui chutent<sup>47</sup>.

L'autre frein principal à la prescription des AVK est le risque hémorragique. Après un accident hémorragique sous AVK les médecins réduisent significativement leurs prescriptions d'AVK dans les trois mois suivants, alors qu'après un AVC ischémique chez un patient en ACFA non traité par AVK les médecins ne modifient pas leurs prescriptions<sup>48</sup>. Pourtant en 2009, DE Singer<sup>49</sup> quantifie le bénéfice des AVK chez des patients en ACFA à partir des taux d'AVC ischémiques, de thromboses artérielles et d'hémorragies intracrâniennes imputables aux AVK. Sur un total de plus de 66 000 patients-années, le bénéfice des AVK est de 0,68 % par an, et il augmente avec le risque thromboembolique (CHADS<sub>2</sub> croissant) et avec l'âge (bénéfice annuel de 2,34 % chez les patients de 85 ans et plus). En 2005, CF Johnson<sup>50</sup> met en évidence chez des patients de plus de 75 ans en ACFA traités par AVK un taux annuel d'AVC ischémiques bas (2,6 %) pour un taux annuel d'hémorragies élevé (10 %) mais, si l'on exclut les 0,1 % d'hémorragies fatales, elles sont toutes sans séquelles. Dans ces deux études, le bénéfice des AVK est supérieur au risque chez les patients âgés en ACFA.

L'aspirine est parfois privilégiée chez les patients à haut risque de saignement, mais le risque hémorragique de l'aspirine est possiblement sous-estimé<sup>13</sup>.

Le risque lié au traitement est probablement considéré comme trop important par rapport au bénéfice escompté. Les recommandations gériatriques de bonne pratique ne permettent pas d'aider le prescripteur dans son choix. L'évaluation du rapport bénéfice/risque quel que soit le traitement antithrombotique est donc individuelle et prescripteur dépendant.

La sous-prescription des AVK chez les patients âgés en ACFA reflète bien la difficulté du choix thérapeutique et la nécessité d'une meilleure évaluation de la balance bénéfice/risque.



## 2 OBJECTIF ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE

---

### 2.1 OBJECTIF

Notre objectif est de décrire le rapport bénéfice/risque d'un traitement antithrombotique chez des patients de plus de 75 ans en ACFA ou flutter afin d'aider à une prescription optimale. Ensuite, en se basant sur cette description, nous avons cherché à déterminer les critères influant sur la décision thérapeutique.

Pour cela, nous avons réalisé un état des lieux des traitements antithrombotiques prescrits aux patients en ACFA/flutter en long séjour au mois d'octobre 2010 :

- Pourcentage de patients en ACFA/flutter et recevant un traitement anticoagulant ou AAP ?
- Quel est le traitement optimal pour chaque patient (indication, risque thromboembolique, risque hémorragique) ?
- Quelle est la pertinence du traitement que reçoit chaque patient (en fonction du traitement optimal) ?
- Quels facteurs influent sur la décision thérapeutique ?

## 2.2 METHODE

### 2.2.1 TYPE D'ETUDE ET INCLUSION DES PATIENTS

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive et analytique dans le service de long séjour gériatrique de l'hôpital Sainte Périne à Paris. Les patients de ce service ont une moyenne d'âge de 90 ans et sont le plus souvent polypathologiques et dépendants.

Nous avons inclus tous les patients de plus de 75 ans hospitalisés dans le service au cours du mois d'octobre 2010 et ayant un antécédent d'ACFA ou de flutter rapporté dans le dossier médical et au moins un ECG (électrocardiogramme) de moins de un an s'inscrivant en ACFA ou en flutter. N'étaient donc pas inclus les patients aux antécédents de :

- épisode unique d'ACFA noté dans les antécédents,
- épisode(s) d'ACFA paroxystique ancien(s) (plus de un an) avec rythme sinusal (RS) permanent depuis,
- ACFA/flutter réduits avec rythme sinusal permanent au holter ECG de contrôle ou aux ECG récents.

Compte-tenu des comorbidités importantes avec notamment une forte prévalence des démences, l'étude a été réalisée avec l'accord des médecins responsables du service.

### 2.2.2 RECUEIL DES DONNEES

Pour chaque patient inclus, nous avons noté :

- l'identité,
- l'unité d'hospitalisation,
- l'âge,
- le sexe,
- le type de trouble du rythme (TdR) cardiaque : ACFA paroxystique récidivante, persistante récurrente, permanente ou flutter,
- le traitement antithrombotique : anticoagulants, AAP (Aspégic® ou Kardégic®) ou abstention,
- les contre-indications aux anticoagulants notées dans le Vidal® : saignement actif, allergie, insuffisance hépatique sévère, ulcère gastroduodéal et prescription actuelle d'aspirine  $\geq 3$  g/j, miconazole,
- le risque d'interaction médicamenteuse : nombre de traitements associés  $> 4^{51}$  et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours et/ou cures fréquentes d'antibiothérapie ( $\geq 3$  en 6 mois),
- les principaux facteurs de risque thromboembolique : rétrécissement mitral, prothèse valvulaire cardiaque mécanique, antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT, infarctus du myocarde (IDM), angor, HTA, insuffisance cardiaque (œdèmes aigus pulmonaires récidivants et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40$  % à l'échographie), diabète, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, pontage et/ou angioplastie,

- les principaux facteurs de risque d'hémorragie sous anticoagulant : antécédent d'hémorragie majeure, néoplasie évolutive, démence (score du MMSE (minimal state examination)  $\leq 27$ ), insuffisance hépatique, éthyliste, IRC terminale (clearance de la créatinine  $< 15$  ml/min), trouble de la crase sanguine, anémie (hémoglobine  $< 10$  g/dl), INR labile (INR dans les normes thérapeutiques moins de 60 % du temps<sup>21</sup>),
- le risque excessif de chute selon Gage et l'observation de chutes répétées (plus de 3 chutes dans les 3 mois précédents),
- la présence dans le dossier médical papier d'une discussion écrite sur la décision thérapeutique, avec arguments détaillés de la balance bénéfice/risque.

Les données étaient recueillies dans les dossiers médicaux des patients. Ces derniers étaient informatisés (logiciel Actipidos®) pour les données paramédicales (prescriptions et transmissions des infirmières), et manuscrits pour les données médicales (observations médicales, compte-rendu d'hospitalisations, tracés ECG, examens complémentaires). Les résultats biologiques étaient également accessibles via les logiciels Sandra® et Stare®.

Les dossiers médicaux de tous les patients hospitalisés dans le service durant la période d'inclusion ont été étudiés à la recherche des critères d'inclusion. Puis nous avons utilisé les données des logiciels Actipidos®, Sandra® et Stare® des six mois précédents (mai à octobre 2010) des dossiers des patients inclus.

Les données ont été relevées sur une fiche individuelle pour chaque patient (Annexe 1) puis retranscrites sur le logiciel Excel®.

### 2.2.3 ANALYSE DES DONNEES

Nous avons décrit le mode d'inclusion des patients dans l'étude et les caractéristiques détaillées des patients inclus. Nous avons classé les patients par traitement reçu et décrit les facteurs de risque thromboembolique et hémorragique dans chaque groupe.

Pour chaque patient inclus nous avons calculé les scores de risque ischémique (CHADS<sub>2</sub>) et hémorragique (HEMORR<sub>2</sub>HAGES) afin de déterminer, en prenant compte des contre-indications, son traitement optimal.

Le traitement optimal pour chaque patient était défini de manière suivante :

- aspirine pour un score de CHADS<sub>2</sub> à 1 (risque thromboembolique modéré) et un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES d'au moins 4 (risque hémorragique élevé),
- AVK pour un score de CHADS<sub>2</sub> à 1 (risque thromboembolique modéré) et un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES strictement inférieur à 4 (risque hémorragique faible),
- AVK pour un score de CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 2 (risque thromboembolique élevé), quel que soit le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES,
- aspirine en cas de contre-indication vraie aux AVK,
- abstention en cas de contre-indication vraie à l'aspirine et aux AVK.

Nous avons ensuite comparé, parmi les patients dont le traitement optimal était les AVK, les patients qui étaient effectivement sous AVK et ceux qui n'étaient pas sous AVK. L'analyse a été réalisée sous logiciel SAS version 9. Le seuil de significativité a été fixé à 5 % (tests en formulation bilatérale). Nous avons utilisé des tests non paramétriques :

- le test de Wilcoxon Mann Whitney pour les variables quantitatives, qui sont présentées sous la forme de médianes (intervalles interquartiles) concernant l'âge et moyenne (écart type) pour les autres variables,
- le test de Fisher pour les variables qualitatives, qui sont présentées sous la forme d'effectifs (pourcentages).

## 3 RESULTATS

---

### 3.1 DESCRIPTION GENERALE

#### 3.1.1 INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ETUDE

Au mois d'octobre 2010, 135 patients ont été hospitalisés dans le service de long séjour gériatrique de l'hôpital Sainte Péline, dont 103 de sexe féminin (76 %). La moyenne d'âge était de 90 ans, les extrêmes allant de 62 à 105 ans.

Nous avons exclu 97 patients qui ne présentaient pas d'antécédent déclaratif de trouble du rythme supra-ventriculaire et 1 patient qui avait une hyperexcitabilité supra-ventriculaire. Un patient a été perdu de vue (patient décédé et dossier non retrouvé).

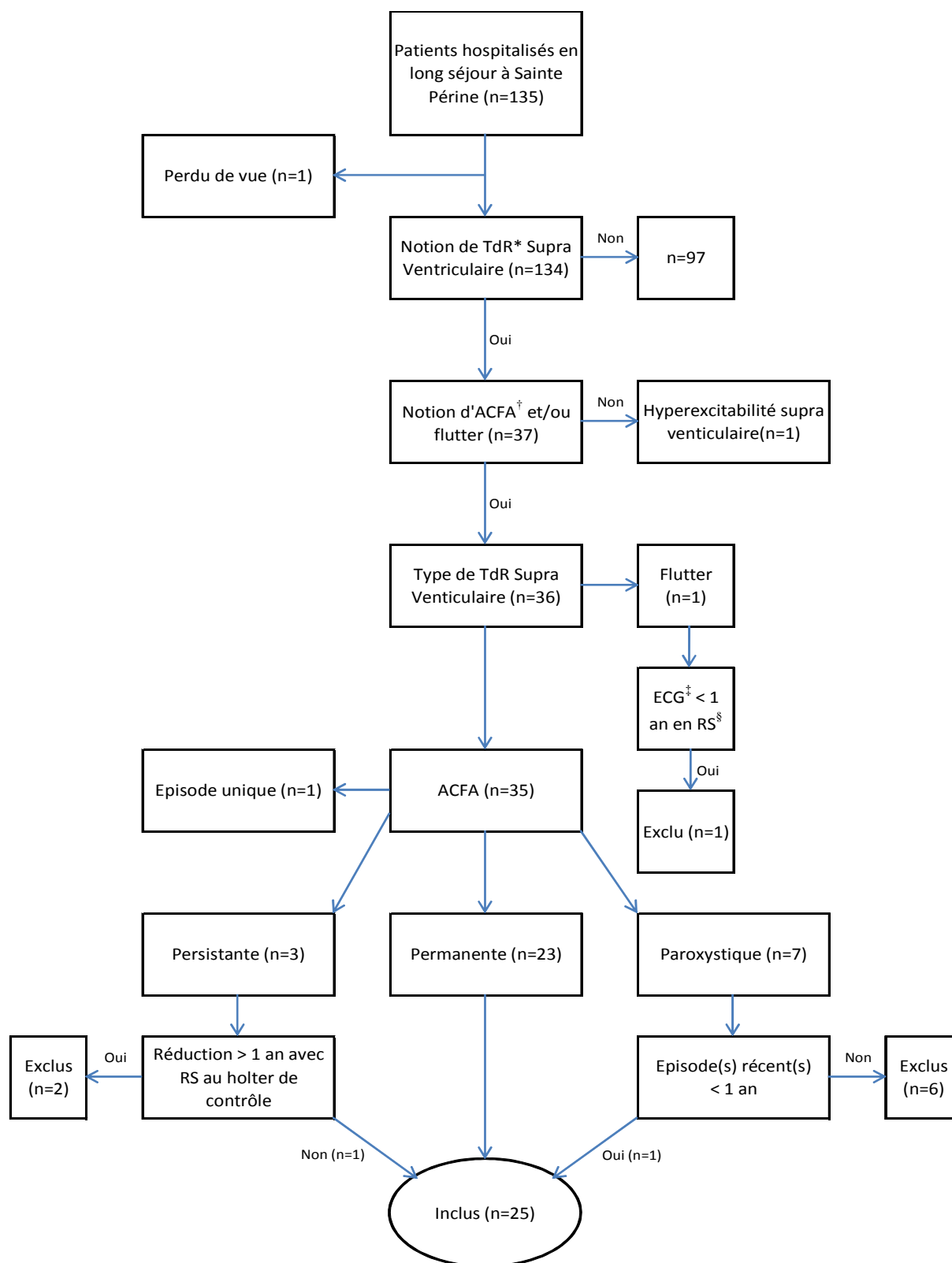
Nous avons regardé la nature du trouble du rythme cardiaque supra-ventriculaire chez les 36 autres patients :

- 1 patient avec un flutter et des ECG récents en rythme sinusal a été exclu,
- 1 patient, qui avait fait un épisode unique d'ACFA à l'occasion d'un sepsis, a été exclu,
- 3 patients avaient une ACFA persistante, dont 2 ont été exclus pour ACFA réduite et rythme sinusal permanent au holter ECG de contrôle,
- 7 patients avaient une ACFA paroxystique, dont 6 ont été exclus par absence d'ECG attestant d'épisodes depuis moins de un an,
- 23 patients avaient une ACFA permanente.

La prévalence de l'ACFA dans le service était de 25 %.

Au total, nous avons inclus 25 patients dans l'étude (Graphique 2).

**GRAPHIQUE 2 : Modalités d'inclusion des patients dans l'étude**



\* TdR : trouble du rythme, † ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire, ‡ ECG : électrocardiogramme, § RS : rythme sinusal.



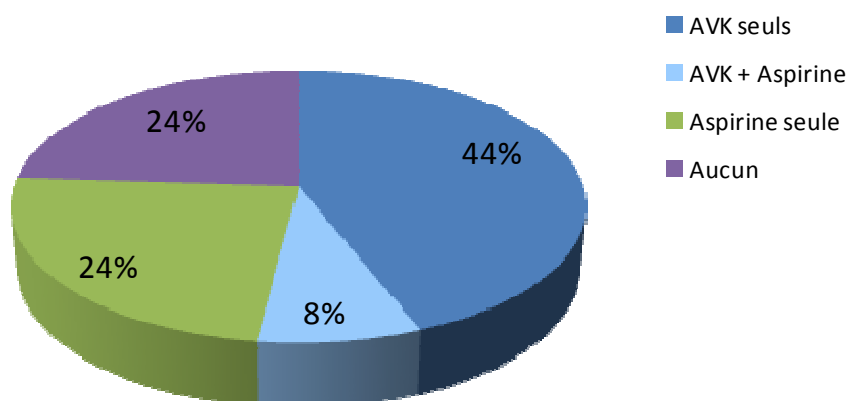
### 3.1.1 DESCRIPTION DES PATIENTS INCLUS

Parmi les 25 patients inclus, 23 avaient une ACFA permanente, 1 avait une ACFA paroxystique récidivante récente (moins de un an) et 1 avait une ACFA persistante récurrente.

L'âge médian était de 92 ans (intervalles interquartiles : 88 – 97 ans), les extrêmes allaient de 81 à 105 ans. Il y avait 22 patients de sexe féminin (88 %).

Treize patients (52 %) recevaient des anticoagulants, dont 2 en association avec l'aspirine (8 %), 6 patients recevaient de l'aspirine seule (24 %) et 6 patients ne recevaient aucun traitement (24 %) (Graphique 3). Deux patients avaient une contre-indication formelle aux anticoagulants (8 %).

**GRAPHIQUE 3 : Traitement antithrombotique reçu**



Les patients avaient en moyenne 7 traitements associés. Vingt et un patients (84 %) avaient un risque d'interaction médicamenteuse :

- 20 avaient plus de 4 traitements associés (80 %),
- 1 recevait des AINS au long cours (4 %),

- 6 avaient des antibiothérapies fréquentes (24 %).

**TABLEAU 1 : Principales comorbidités des patients inclus**

	Patients inclus (n=25)
Rétrécissement mitral	2 (8)
AVC* ischémique	10 (40)
IDM <sup>†</sup> /angor	3 (12)
HTA <sup>‡</sup>	11 (44)
Insuffisance cardiaque	8 (32)
Diabète	1 (4)
Antécédent hémorragique	11 (44)
Néoplasie	1 (4)
Démence	22 (88)
IRC <sup>§</sup> modérée	14 (56)
IRC sévère	7 (28)
Trouble de la crase	2 (8)
Anémie	4 (16)

\* AVC : accident vasculaire cérébral, † IDM : infarctus du myocarde, ‡ HTA : hypertension artérielle, § IRC : insuffisance rénale chronique.

Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage).

Les principales comorbidités des patients inclus sont présentées dans le tableau 1. Parmi les 8 patients qui avaient une insuffisance cardiaque (32 %), 2 avaient eu un IDM (8 %) et 1 avait de l'angor (4 %). Les 2 patients qui avaient un trouble de la crase avaient tous deux une thrombopénie. Vingt-deux patients (88 %) avaient une démence (MMSE inférieur à 27) et par conséquent étaient à haut risque de chuter. Parmi eux, 1 seul patient a chuté de manière répétée. Les 3 patients qui n'avaient pas de démence n'avaient pas de facteur de risque excessif de chute autre.

La moyenne des scores de CHADS<sub>2</sub> était de 2,56 (écart type : 1,16). La moyenne des scores HEMORR<sub>2</sub>HAGES était de 4,2 (écart type : 1,53).

Parmi les 19 patients qui recevaient un traitement antithrombotique :

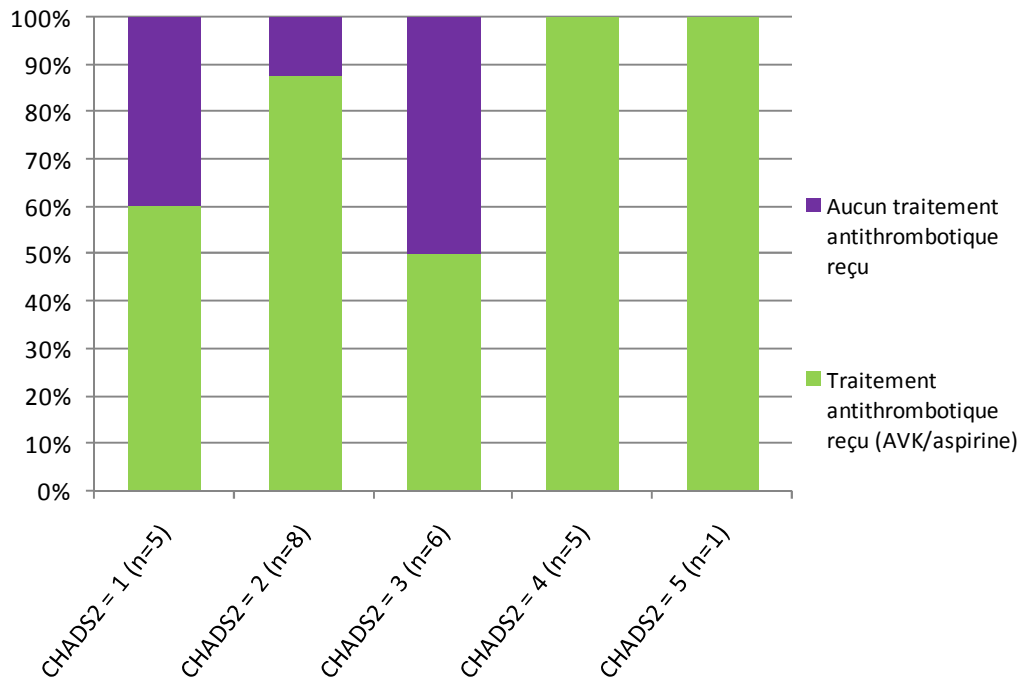
- 3 avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 1,
- 7 avaient un CHADS<sub>2</sub> à 2,
- 3 avaient un CHADS<sub>2</sub> à 3,
- 5 avaient un CHADS<sub>2</sub> à 4,
- 1 avait un CHADS<sub>2</sub> à 5.

Parmi les 6 patients qui ne recevaient aucun traitement antithrombotique :

- 2 avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 1,
- 1 avait un CHADS<sub>2</sub> à 2,
- 3 avaient un CHADS<sub>2</sub> à 3.

Nous avons réalisé des tests de Wilcoxon Mann Whitney pour comparer chacun des groupes (Annexe 2). Par exemple, les patients qui avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 2 ne recevaient pas plus de traitement antithrombotique que ceux qui avaient un CHADS<sub>2</sub> à 1 ( $p = 1$ ). Aucun test n'était significatif ( $p$  compris entre 0,16 et 1). Trois tests n'ont pu être réalisés du fait d'un effectif insuffisant (CHADS<sub>2</sub> à 5 notamment). Il n'existait pas de corrélation entre le score de CHADS<sub>2</sub> et la prescription ou non d'un traitement antithrombotique (Graphique 4).

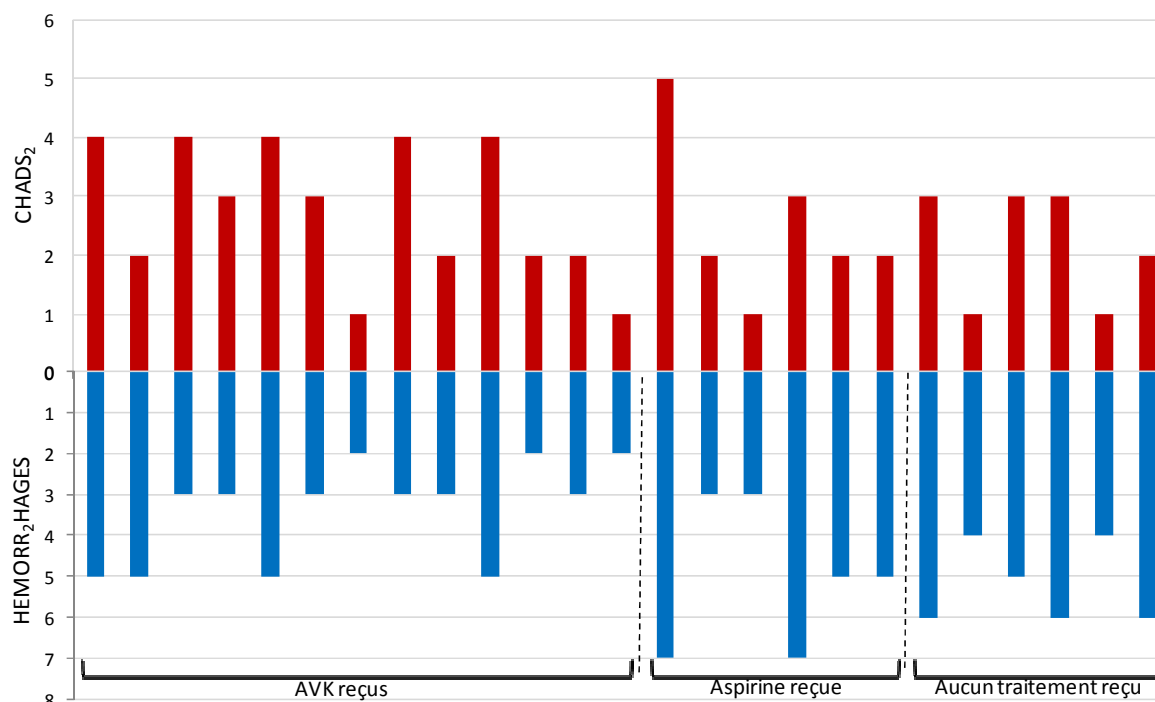
**GRAPHIQUE 4 : Prescription d'un traitement antithrombotique selon la valeur du score de CHADS<sub>2</sub>**



Nous avons mis en relation les deux scores, CHADS<sub>2</sub> et HEMORR<sub>2</sub>HAGES, pour chaque patient en fonction du traitement reçu (Graphique 5). Le risque hémorragique n'a été équivalent au risque ischémique que chez 3 patients :

- 2 patients avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 4 (8,5 % d'AVC par an) et un HEMORR<sub>2</sub>HAGES à 3 (8,4 % d'hémorragies majeures par an),
- 1 patient avait un CHADS<sub>2</sub> à 5 (12,5 % d'AVC par an) et un HEMORR<sub>2</sub>HAGES à 7 (12,3 % d'hémorragies majeures par an).

**GRAPHIQUE 5 : Description des scores de CHADS<sub>2</sub>/HEMORR<sub>2</sub>HAGES par patient et selon le traitement reçu**



Parmi les 25 patients inclus, 14 (56 %) avaient un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES supérieur ou égal à 4 (risque hémorragique élevé).

## 3.2 TRAITEMENT RECU

### 3.2.1 AVK RECUS (n=11)

Onze patients recevaient un traitement par AVK seul (44 %) : 8 recevaient de la warfarine (73 %) et 3 de la fluindione (27 %). L'âge médian était de 90 ans (intervalles interquartiles : 86 – 96 ans). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 2. Le score de CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,55 (écart type : 1,13) et celui d'HEMORR<sub>2</sub>HAGES de 3,09 (écart type : 1,04).

**TABLEAU 2 : Caractéristiques des patients selon le traitement reçu**

	AVK* reçus (n=11)	AVK et aspirine reçus (n=2)	Aspirine reçue (n=6)	Aucun traitement reçu (n=6)	Tous
Age médian (intervalle interquartile)	90 (86-96)	88 et 91	97 (95-99)	93 (89-96)	92 (88-97)
Hommes <sup>†</sup>	2 (18)	0	0	1 (17)	3 (12)
Femmes	9 (82)	2	6 (100)	5 (83)	22 (88)
Contre-indication aux AVK	0	0	0	2 (33)	2 (8)
Risque d'interaction	9 (82)	2	6 (100)	4 (67)	21 (84)
Traitements associés (moyenne)	7	6	7	7	7
Traitements associés >4	8 (73)	2	6 (100)	4 (67)	20 (80)
AINS <sup>‡</sup> fréquents	0	0	1 (17)	0	1 (4)
Antibiothérapie fréquente	3 (27)	1	2 (33)	0	6 (24)
Rétrécissement mitral	2 (18)	0	0	0	2 (8)
AVC <sup>§</sup> ischémique	4 (36)	2	1 (17)	3 (50)	10 (40)
IDM <sup>  </sup> /angor	0	0	3 (50)	0	3 (12)
Hypertension artérielle	6 (55)	2	2 (33)	1 (17)	11 (44)
Insuffisance cardiaque	3 (27)	0	5 (83)	0	8 (32)
Diabète	1 (9)	0	0	0	1 (4)
Antécédent hémorragique	2 (18)	0	4 (67)	5 (83)	11 (44)
Néoplasie	0	0	0	1	1 (4)
Ethylisme	0	0	0	0	0
IRC <sup>¶</sup> modérée	6 (55)	1	3 (50)	4 (67)	14 (56)
IRC sévère	3 (27)	0	3 (50)	1 (17)	7 (28)
Trouble de la crase	0	0	0	2 (33)	2 (8)
Anémie	0	0	2 (33)	2 (33)	4 (16)
Risque de chute	9 (82)	2	5 (83)	6 (100)	22 (88)
CHADS <sub>2</sub> moyen (écart type)	2,55 (1,13)	4	2,5 (1,38)	2,17 (0,98)	2,56 (1,16)
HEMORR <sub>2</sub> HAGES moyen (écart type)	3,09 (1,04)	5	5 (1,79)	5,17 (0,98)	4,2 (1,53)

\* AVK : antivitamine K

† Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage), sauf indication contraire.

‡ AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

|| IDM: infarctus du myocarde

§ AVC : accident vasculaire cérébral

¶ IRC : insuffisance rénale chronique

### 3.2.2 AVK ET ASPIRINE RECUS (n=2)

Deux patients recevaient un traitement par AVK associés à l'aspirine (8 %), il s'agissait de la warfarine dans les 2 cas. L'un avait 91 ans et l'autre 88 ans. Chacun avait 6 traitements associés. Les deux patients avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 4 (antécédent d'AVC et HTA) et un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES à 5 (aspirine et démence). L'un des patients présentait une IRC modérée (tableau 2).

### 3.2.3 ASPIRINE RECUE (n=6)

Six patients étaient traités par aspirine seule (24 %). L'âge médian était de 97 ans (95 – 99 ans). Cinq patients (83 %) avaient une insuffisance cardiaque, dont 2 avaient eu un IDM et 1 avait de l'angor (tableau 2). La moyenne des scores de CHADS<sub>2</sub> était de 2,5 (écart type : 1,38) et celle des scores HEMORR<sub>2</sub>HAGES de 5 (écart type : 1,79).

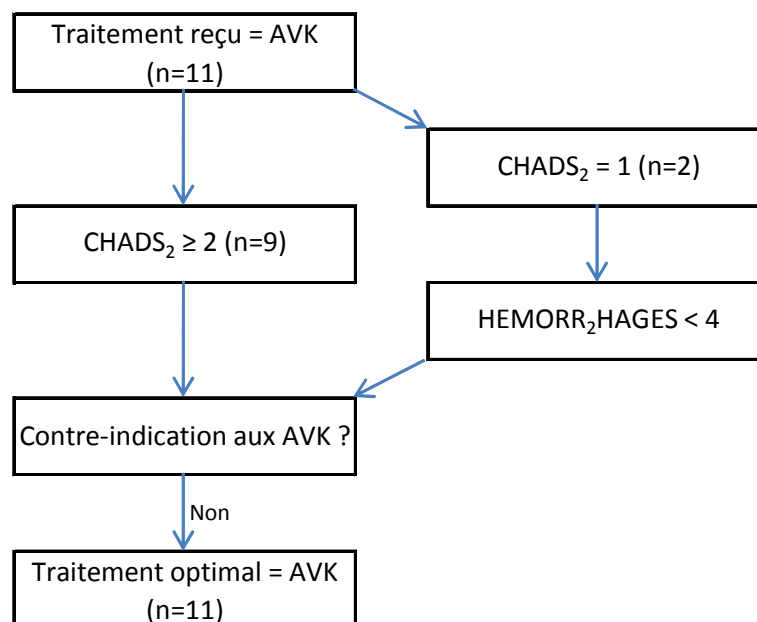
### 3.2.4 AUCUN TRAITEMENT RECU (n=6)

Six patients ne recevaient aucun traitement (24 %). L'âge médian était de 93 ans (89 – 96 ans). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 2. Deux patients avaient une contre-indication formelle aux anticoagulants : l'un avait un saignement actif (hémorragie sur ulcères gastroduodénaux), l'autre avait un syndrome myélodysplasique avec pancytopenie et saignement actif (métrorragies). Un patient présentait des chutes répétées (17 %). La moyenne des scores de CHADS<sub>2</sub> était de 2,17 (écart type : 0,98) et celle des scores HEMORR<sub>2</sub>HAGES de 5,17 (écart type : 0,98).

### 3.3 TRAITEMENT OPTIMAL

Parmi les 11 patients qui recevaient des AVK seuls, 9 avaient un score de CHADS<sub>2</sub> d'au moins 2 sans contre-indication aux AVK et 2 avaient un CHADS<sub>2</sub> à 1 avec un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES inférieur à 4 (risque hémorragique modéré). Les AVK étaient donc le traitement optimal pour tous ces patients (Graphique 6).

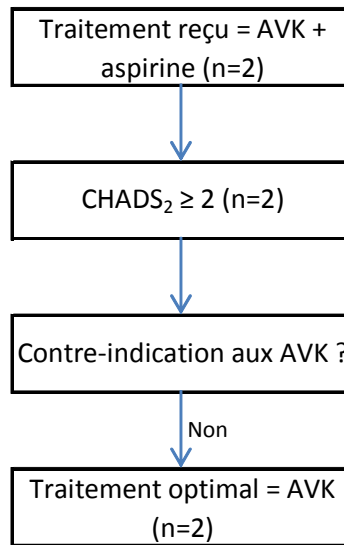
**GRAPHIQUE 6 : Détermination du traitement optimal des patients recevant des AVK**





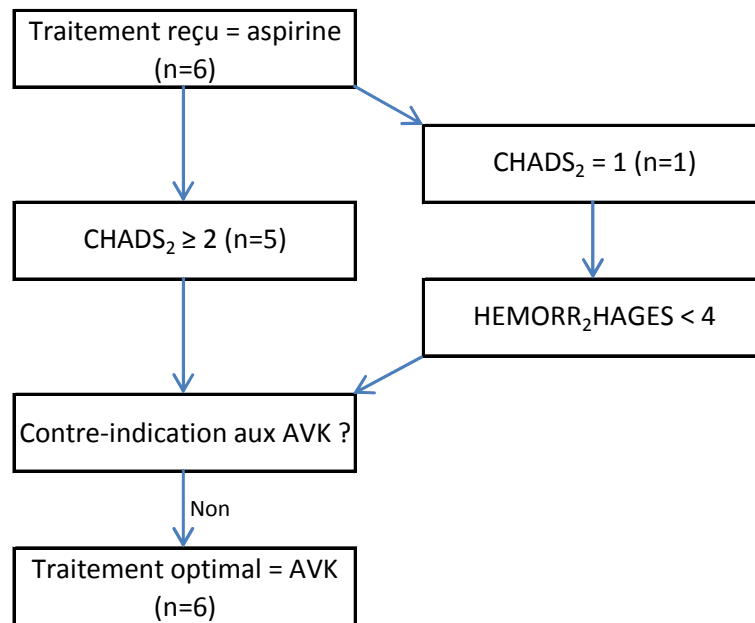
Les 2 patients qui recevaient des AVK associés à l'aspirine avaient un score de CHADS<sub>2</sub> d'au moins 2, sans contre-indication aux AVK. Les AVK représentaient donc le traitement optimal (Graphique 7).

**GRAPHIQUE 7 : Détermination du traitement optimal des patients recevant AVK et aspirine**



Parmi les 6 patients qui recevaient de l'aspirine seule, 5 avaient un CHADS<sub>2</sub> d'au moins 2 sans contre-indication aux AVK et 1 avait un CHADS<sub>2</sub> à 1 mais avec un HEMORR<sub>2</sub>HAGES inférieur à 4 (risque hémorragique modéré). Ils auraient donc dû tous recevoir des AVK (Graphique 8).

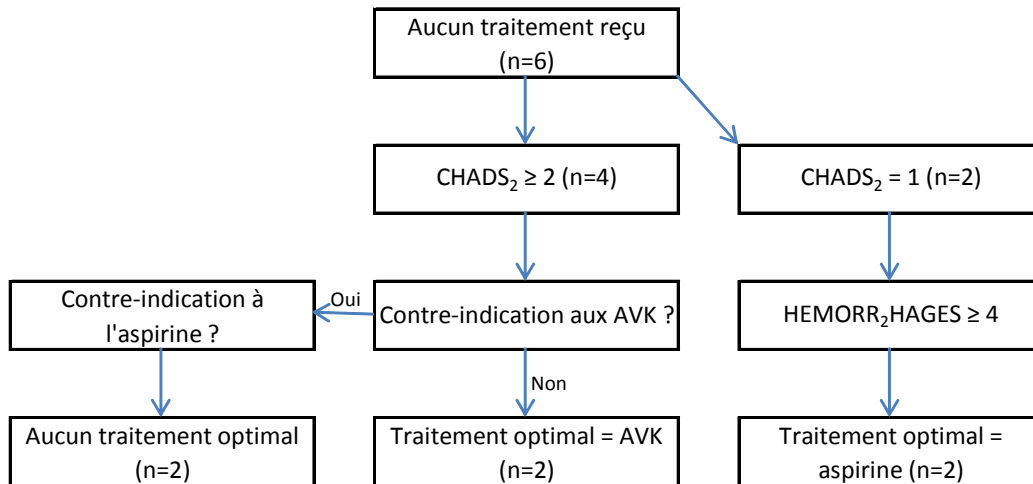
**GRAPHIQUE 8 : Détermination du traitement optimal des patients recevant de l'aspirine**



Concernant les 6 patients qui ne recevaient aucun traitement :

- 2 patients avaient un CHADS<sub>2</sub> d'au moins 2 sans contre-indication aux AVK ; leur traitement optimal était les AVK,
- 2 patients avaient un score de CHADS<sub>2</sub> à 1 et un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES d'au moins 4 (risque hémorragique élevé) ; leur traitement optimal était donc l'aspirine,
- 2 patients avaient un score de CHADS<sub>2</sub> d'au moins 2, mais avec une contre-indication aux anticoagulants et à l'aspirine, ils avaient donc pour traitement optimal aucun antithrombotique (Graphique 9).

**GRAPHIQUE 9 : Détermination du traitement optimal des patients ne recevant aucun traitement**



Au total, les patients qui recevaient des AVK et ceux qui recevaient l'association AVK et aspirine avaient tous pour traitement optimal les AVK, le traitement reçu était adapté (Tableau 3). Les patients qui recevaient l'aspirine avaient tous pour traitement optimal les AVK, le traitement reçu était inadapté. Concernant les patients qui ne recevaient aucun traitement, 2 avaient pour traitement optimal les AVK et 2 l'aspirine, le traitement reçu était inadapté. Les 2 derniers avaient pour traitement optimal aucun traitement, leur traitement était donc adapté.

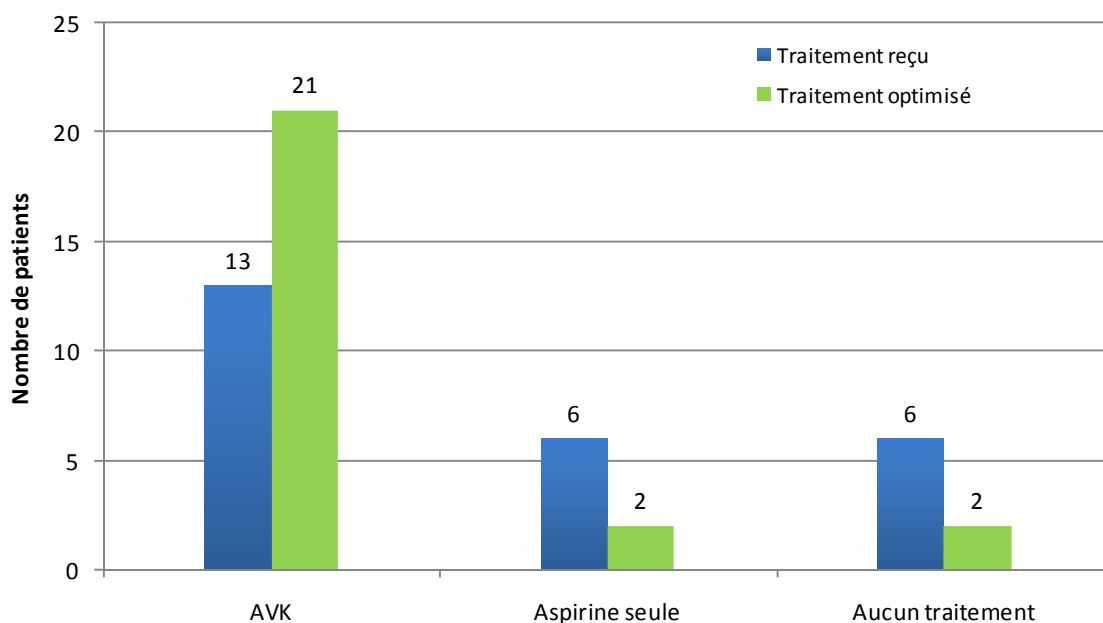
**TABLEAU 3 : Détermination du traitement optimal selon les critères de l'étude**

Traitement reçu	Patient	Traitement reçu		CHADS <sub>2</sub> /6	Indication théorique	HEMORR <sub>2</sub> HAGES /12	Contre-indication aux AVK	Traitement optimal	
		Anticoagulant	Antiagrégant						
AVK seuls	2	Warfarine	Non	4	AVK	5	Non	AVK	Adapté
	13	Fluindione	Non	2	AVK	5	Non	AVK	Adapté
	14	Warfarine	Non	4	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	15	Fluindione	Non	3	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	17	Warfarine	Non	3	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	18	Warfarine	Non	1	Aspirine ou AVK	2	Non	AVK	Adapté
	19	Warfarine	Non	4	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	20	Warfarine	Non	2	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	22	Warfarine	Non	2	AVK	2	Non	AVK	Adapté
	23	Warfarine	Non	2	AVK	3	Non	AVK	Adapté
	24	Fluindione	Non	1	Aspirine ou AVK	2	Non	AVK	Adapté
AVK + aspirine	16	Warfarine	Oui	4	AVK	5	Non	AVK	Adapté
	21	Warfarine	Oui	4	AVK	5	Non	AVK	Adapté
Aspirine seule	1	Non	Oui	5	AVK	7	Non	AVK	Inadapté
	3	Non	Oui	2	AVK	3	Non	AVK	Inadapté
	5	Non	Oui	1	Aspirine ou AVK	3	Non	AVK	Inadapté
	7	Non	Oui	3	AVK	7	Non	AVK	Inadapté
	8	Non	Oui	2	AVK	5	Non	AVK	Inadapté
	10	Non	Oui	2	AVK	5	Non	AVK	Inadapté
Aucun traitement	4	Non	Non	3	AVK	6	Non	AVK	Inadapté
	6	Non	Non	1	Aspirine ou AVK	4	Non	Aspirine	Inadapté
	9	Non	Non	3	AVK	5	Non	AVK	Inadapté
	11	Non	Non	3	AVK	6	Oui	Rien	Adapté
	12	Non	Non	1	Aspirine ou AVK	4	Non	Aspirine	Inadapté
25	Non	Non	2	AVK	6	Oui	Rien	Adapté	

AVK indiqués et reçus  
 AVK indiqués et non reçus

Dix patients (40 %) recevaient des traitements non optimisés (Graphique 10). Parmi les 21 patients qui auraient dû recevoir des AVK, 13 en recevaient effectivement et 8 n'en recevaient pas. Ce sont ces deux groupes que nous avons comparés par la suite pour déterminer quels facteurs étaient susceptibles d'influer sur la prescription thérapeutique.

**GRAPHIQUE 10 : Répartition des patients selon le traitement reçu et le traitement optimisé**



### 3.4 COMPARAISON DES PATIENTS AYANT POUR TRAITEMENT OPTIMAL LES AVK SELON LE TRAITEMENT RECU : CRITERES POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE (n=21)

#### 3.4.1 AVK INDIQUES ET RECUS (n=13)

Treize patients recevaient un traitement par AVK, 10 recevaient de la warfarine (77 %) et 3 de la fluindione (23 %). Seuls 4 patients (31 %) avaient un INR labile. L'âge médian était de 90 ans (intervalles interquartiles : 86 – 94 ans). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 4. Le score de CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,77 (écart type : 1,17) et le score d'HEMORR<sub>2</sub>HAGES moyen était de 3,38 (écart type : 1,19).

### 3.4.2 AVK INDIQUES ET NON RECUS (n=8)

Huit patients auraient dû recevoir un traitement par AVK et recevaient pour 6 d'entre eux de l'aspirine (75 %) et aucun traitement pour les 2 autres (25 %). L'âge médian était de 96,5 ans (intervalles interquartiles : 91,5 – 99,5 ans). Trois patients (38 %) avaient un trouble hématologique, dont 1 patient (13 %) avait un trouble de la crase sanguine (thrombopénie) et 2 patients (25 %) avaient une anémie (tableau 4). Le score de CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,63 (écart type : 1,19) et le score d'HEMORR<sub>2</sub>HAGES moyen de 5,13 (écart type : 1,55).

### 3.4.3 FACTEURS POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE

- Age

Bien que la différence n'était pas statistiquement significative, les patients qui ne recevaient pas d'AVK étaient sensiblement plus âgés que les autres (p=0,08) (tableau 4).

- Risque d'interaction

Il n'y avait pas de différence concernant le risque d'interaction médicamenteuse, que ce soit pour le nombre de traitements associés ou les traitements eux-mêmes (AINS au long cours ou antibiothérapie fréquente).

**TABLEAU 4 : Facteurs pouvant influencer sur la décision thérapeutique**

	AVK* indiqués et reçus (n=13)	AVK indiqués et non reçus (n=8)	p
Age médian (intervalle interquartile)	90 (86-94)	96,5 (91,5-99,5)	0,08
Risque d'interaction†	11 (85)	7 (88)	0,99
Traitements associés (moyenne)	7,0	6,9	0,90
Traitements associés > 4	10 (77)	7 (88)	0,59
AINS‡ au long court	0	1 (13)	0,38
Antibiothérapie fréquente	4 (31)	2 (25)	0,99
Rétrécissement mitral	2 (15)	0	0,50
AVC§ ischémique	6 (46)	3 (38)	0,74
Angor/IDM¶	0	3 (38)	0,04
Hypertension artérielle	8 (62)	2 (25)	0,12
Insuffisance cardiaque	3 (23)	6 (75)	0,03
Diabète	1 (8)	0	0,49
Antécédent hémorragique	2 (15)	6 (75)	0,02
IRC¶ modérée	7 (54)	5 (62)	0,74
IRC sévère	3 (23)	3 (38)	0,52
Anémie/trouble de la crase	0	3 (38)	0,04
Risque de chute	11 (85)	7 (88)	0,99
CHADS <sub>2</sub> moyen	2,77	2,63	0,74
HEMORR <sub>2</sub> HAGES moyen	3,38	5,13	0,01
HEMORR <sub>2</sub> HAGES ≥ 4	4 (31)	6 (75)	0,08
Discussion notifiée	0	7 (88)	<0,01

\* AVK : antivitamine K

† Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage), sauf indication contraire.

‡ AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

¶ IDM: infarctus du myocarde

§ AVC : accident vasculaire cérébral

¶ IRC : insuffisance rénale chronique

- Rétrécissement mitral

Deux patients avaient un rétrécissement mitral dans le groupe recevant des AVK, vs aucun dans l'autre groupe, mais la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,5).

- AVC ischémique

Le pourcentage de patients ayant eu un AVC ischémique était sensiblement identique dans les deux groupes.

- Angor/IDM

Trois patients avaient un antécédent d'angor ou d'IDM dans le groupe ne recevant pas d'AVK, vs aucun dans l'autre groupe, ce qui était significatif ( $p=0,04$ ).

- Hypertension artérielle

Les patients qui recevaient des AVK avaient tendance à avoir plus d'HTA que ceux qui n'en recevaient pas ( $p=0,12$ ).

- Insuffisance cardiaque

Les patients qui ne recevaient pas d'AVK avaient significativement plus d'insuffisance cardiaque que ceux qui en recevaient ( $p=0,03$ ).

- Diabète

Dans le groupe recevant des AVK, 1 patient avait du diabète, alors qu'aucun n'en avait dans le groupe ne recevant pas d'AVK, la différence n'était pas significative.



- *Antécédent hémorragique majeur*

Les patients ne recevant pas d'AVK avaient plus d'antécédents hémorragiques majeurs que ceux qui en recevaient : 75 % vs 15 % (p=0,02).

- *Insuffisance rénale chronique*

La répartition entre absence d'IRC, IRC modérée ou sévère était proche dans les deux groupes.

- *Trouble hématologique*

Les patients recevant des AVK n'avaient pas d'anémie ou de trouble de la crase (thrombopénie en l'occurrence), contrairement à ceux qui n'en recevaient pas, et la différence était statistiquement significative (p=0,04).

- *Risque excessif de chute*

Dans les deux groupes, le risque excessif de chute (toujours lié à la présence d'une démence) était identique.

- *Score de CHADS<sub>2</sub>*

Les deux groupes avaient des scores de CHADS<sub>2</sub> similaires (2,77 et 2,63).

- Score HEMORR<sub>2</sub>HAGES

Les patients qui ne recevaient pas d'AVK avaient un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES significativement plus élevé que ceux qui en recevaient : en moyenne 5,13 vs 3,38 (p=0,01).

### 3.5 DISCUSSION BENEFICE/RISQUE NOTIFIEE DANS LE DOSSIER MEDICAL

Sur les 25 patients de l'étude, nous avons trouvé 10 discussions sur la balance bénéfice/risque écrites dans les dossiers médicaux (40 %). Dans les 10 cas, il s'agissait d'une explication sur un arrêt (9 cas) ou une contre-indication temporaire des AVK (1 cas).

Les explications avancées en défaveur des AVK étaient (un ou plusieurs motifs évoqués par patient) :

- les hémorragies : 50 %
  - 6 hémorragies majeures anciennes (intra musculaire avec transfusion, intra péritonéale avec transfusion, AVC hémorragique, déglobulisation de plus de 2 g/dl d'hémoglobine, hémorragie intracrânienne),
  - 1 hématémèse.
- des facteurs de risque hémorragique reconnus : 25 %
  - 1 démence,
  - 1 âge élevé,
  - 1 anémie,
  - 1 INR labile.

- les chutes : 19 %
  - 2 chutes à domicile (avant l'hospitalisation),
  - 1 chute grave dans le service (à l'origine d'une hémorragie intracrânienne).
- la contre-indication aux AVK : 6 %.
  - 1 contre-indication définitive : syndrome myélodysplasique,
  - 1 contre-indication temporaire : hémorragie active.

Concernant les deux groupes que nous avons comparés précédemment, les 13 patients recevant des AVK n'avaient pas de discussion sur la balance bénéfice/risque dans leurs dossiers, alors que 7 des 8 patients ne recevant pas d'AVK en avaient une (88 %). La différence était statistiquement significative.

## 4 DISCUSSION

---

### 4.1 TAUX DE PRESCRIPTION DES AVK

Dans la littérature, le taux de prescription des AVK chez les patients en ACFA, quel que soit l'âge, varie de 28 à 64 % selon les études<sup>37-40,43</sup>. Chez les patients âgés (à partir de 75 ou 80 ans), il varie de 35 à 46 %<sup>37,40</sup>.

En 1996, RS Stafford<sup>42</sup> a montré une nette progression du taux de prescription des AVK chez les patients en ACFA, qui est passé de 7 % en 1980 à 32 % en 1992-93, tous âges confondus. Les AVK étaient sous-prescrits chez les patients de plus de 80 ans (19 % vs 36 % chez les plus jeunes), mais leur taux de prescription avait augmenté dans les mêmes proportions que pour les autres patients. Cette progression est probablement liée aux nombreuses études ayant établi la supériorité des AVK dans la prévention thromboembolique, mais il reste encore beaucoup à faire.

En 2006, EM Hylek<sup>39</sup> a trouvé des taux de prescription des AVK chez les patients en ACFA décroissants avec l'âge : 75 % chez les patients entre 65 et 69 ans, 45 % chez les patients entre 80 et 89 ans et 24 % seulement chez les patients de 90 ans et plus.

Dans notre étude, malgré une moyenne d'âge très élevée (92 ans) et de nombreuses comorbidités chez les patients (dont de multiples facteurs de risque embolique), nous avons constaté un taux de prescription des AVK de 52 %.

Ce taux de prescription des AVK était relativement élevé par rapport aux taux habituellement observés. Cette différence pourrait être liée :

- au fait que les patients étaient suivis par des gériatres, habitués aux patients âgés,
- ainsi qu'à la structure hospitalière : la prise du traitement, sa surveillance et son suivi étaient assurés par les infirmières et les médecins responsables de l'unité d'hospitalisation. Des facteurs tels que les troubles cognitifs et l'isolement social, fréquents dans cette population, n'interféraient donc pas avec la prescription.

Si l'on regarde l'ensemble des patients qui auraient dû être sous AVK d'après notre détermination du traitement optimal (tableau 3), on constate que 8 patients supplémentaires auraient dû recevoir des AVK en plus des 13 qui en recevaient déjà. Donc, le taux de prescription des AVK aurait dû être de 84%.

Cette « sous-prescription » des AVK était en faveur d'une « surprescription » des antiagrégants plaquettaires, probablement par la présence de comorbidités justifiant une association AVK et aspirine et par une possible méconnaissance du risque hémorragique sous aspirine.

Il est intéressant de noter que la molécule de choix parmi les AVK était la warfarine (77 %), ce qui s'explique par une plus grande facilité à obtenir une meilleure stabilité de l'INR dans le temps, grâce à sa demi-vie longue. Mais, dans notre étude, 31 % des patients sous AVK avaient un INR labile, c'est-à-dire que l'INR était dans la fourchette thérapeutique moins de 60 % du temps. En 2008, dans une étude portant sur 3 396 patients en ACFA sous AVK, AJ Rose<sup>52</sup> a observé des taux similaires : 34 % des patients avaient un INR dans la fourchette thérapeutique moins de 60 % du temps.

## 4.2 FACTEURS POUVANT INFLUER SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS EN ACFA

Dans notre étude, les patients ne recevant pas d'AVK étaient sensiblement plus âgés et avaient de façon significative plus d'antécédents hémorragiques majeurs, ce qui avait déjà été observé dans la littérature<sup>37-40,42-43</sup>. Nous avons mis en évidence qu'un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES élevé était aussi associé à une non prescription des AVK, mais ce résultat ne reflète pas une bonne utilisation du score (qui était méconnu des médecins du service avant l'étude), mais plutôt du bon sens, le score étant souvent plus élevé en cas d'antécédent hémorragique majeur.

Même si le résultat n'était pas significatif, l'HTA avait tendance à être associée à la prescription d'AVK, ce qui est adapté, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque embolique élevé.

Nous avons mis en évidence que les troubles hématologiques (anémie et/ou thrombopénie) étaient également associés à une non prescription des AVK, ce qui est adapté, puisqu'il s'agit d'un facteur reconnu de risque hémorragique.

Bien qu'il s'agisse de facteurs de risque embolique, l'atteinte des artères coronaires (angor et/ou IDM) et l'insuffisance cardiaque étaient associées dans notre étude à une non prescription des AVK en faveur d'une prescription des AAP. En 2006, dans l'étude the Euro Heart Survey, R Nieuwlaat<sup>43</sup> avait déjà remarqué que l'atteinte coronaire était associée à une non prescription des AVK en faveur des AAP.

Des facteurs validés de risque embolique élevé n'étaient pas déterminants dans notre étude : la valvulopathie cardiaque, l'antécédent d'AVC ischémique et le diabète. Les prévalences du diabète et du rétrécissement mitral étaient très faibles dans l'échantillon, les résultats n'étaient pas interprétables. Dans une autre étude, l'antécédent d'embolie majeure (AVC ou AIT) n'était pas associé à la prescription d'AVK non plus, mais à la prescription d'AAP ou d'un traitement antithrombotique en général<sup>43</sup>, ce que nous n'avons pas étudié ici.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le traitement reçu et le risque d'interaction médicamenteuse, l'IRC ou le risque excessif de chute (soit la présence d'une démence). Il est intéressant de noter que seul 1 patient chutait réellement d'après nos critères.

Le rôle du score de CHADS<sub>2</sub> concernant la décision thérapeutique était impossible à déterminer dans notre étude. Il n'y avait pas de sur-traitement, mais le score minimum était de 1 (tous les patients avaient plus de 75 ans) et seuls 4 patients n'avaient pas d'indication aux AVK. Si l'on regarde le profil de prescription d'un traitement antithrombotique vs aucun traitement en fonction du score de CHADS<sub>2</sub>, aucune tendance n'apparaît évidente (tableau d) ; alors que dans la littérature, il a été montré que la prescription d'un traitement antithrombotique augmente avec le score de CHADS<sub>2</sub><sup>43</sup>. Notre effectif était certainement trop faible pour mettre en évidence une telle relation.

De façon pratique, on peut penser que la comparaison d'un score embolique et d'un score hémorragique peut aider le prescripteur dans son choix. Par exemple, la prescription d'AVK chez un patient avec un risque d'AVC de 4 % (CHADS<sub>2</sub> = 2) vs un risque hémorragique de 10 % (HEMORR<sub>2</sub>HAGES = 4) peut se discuter. Or, dans une étude préliminaire française portant sur 83 patients<sup>53</sup>, deux tiers des patients hospitalisés en court séjour gériatrique et ayant une ACFA avaient, avec les scores de CHADS<sub>2</sub> et HEMORR<sub>2</sub>HAGES, un risque similaire de survenue d'un événement hémorragique ou thrombotique. Ainsi, leur utilisation ne permettait pas d'aider à la prescription d'un traitement anticoagulant. Cependant, dans notre étude, lorsque nous avons comparé ces deux scores pour chaque patient, les risques hémorragique et thrombotique étaient équivalents chez 3 patients uniquement (Graphique 5). Une nouvelle étude incluant un plus grand nombre de patients en ACFA serait intéressante afin de déterminer si ces scores sont utiles pour le prescripteur car l'utilisation d'échelles stratifiant les risques et bénéfices du traitement serait utile dans la pratique courante.

Enfin, d'autres facteurs déterminants dans la prescription du traitement antithrombotique dans l'ACFA ont été mis en évidence dans la littérature, mais dont l'étude nous était impossible. Les AVK sont plus souvent prescrits chez les patients suivis par un cardiologue ou un médecin interniste<sup>42</sup>, si l'ACFA est le motif de l'hospitalisation<sup>43</sup>, si des données échocardiographiques sont présentes dans le dossier médical (quelles qu'elles soient)<sup>37</sup> ou en présence d'un pacemaker implantable<sup>40</sup>.



### 4.3 FACTEURS CITES PAR LES PRESCRIPTEURS COMME DETERMINANTS DANS LA PRESCRIPTION DES AVK

Nous n'avons pas directement interrogé les prescripteurs de long séjour de Sainte Périne (excepté sur leur connaissance ou non des scores de CHADS<sub>2</sub> et HEMORR<sub>2</sub>HAGES, de façon informelle). Cependant, nous avons noté les discussions sur la balance bénéfice/risque écrites dans les dossiers médicaux, ce qui nous a permis indirectement de connaître les facteurs cités par les prescripteurs.

Les facteurs de non prescription des AVK cités par les prescripteurs dans notre étude étaient les hémorragies et des facteurs de risque hémorragique reconnus (75 %), les chutes (19 %) et la contre-indication aux AVK (6 %). Dans la littérature, les facteurs de sous-prescription des AVK chez les patients âgés cités par les prescripteurs sont les chutes (41 %) et les hémorragies (28 %)<sup>39</sup>. Les chutes arrivent en deuxième position dans notre étude, probablement parce que l'hospitalisation permettrait une meilleure prévention (ergonomie) et surveillance, mais aussi du fait de déplacements limités au transfert lit/fauteuil pour beaucoup de patients.

Concernant les discussions bénéfice/risque, nous n'avons relevé que des discussions en défaveur des AVK. D'ailleurs, seuls les patients ne recevant pas d'AVK alors qu'ils auraient dû en avoir avaient une discussion notifiée dans leurs dossiers (88 % vs 0 %,  $p < 0,001$ ). Nous supposons que, pour les prescripteurs, l'indication des AVK chez leurs patients en ACFA (qui ont tous plus de 75 ans et de nombreux facteurs de risque embolique) était systématique, implicite ; et que seul l'arrêt des AVK nécessitait une justification écrite.

#### 4.4 LIMITES

Il s'agit d'une étude monocentrique, ne portant que sur des patients hospitalisés en long séjour à l'hôpital Sainte Périne. L'échantillon de patients inclus est faible, ce qui rend l'étude peu puissante. L'analyse en sous-groupes réduit d'autant plus les effectifs.

Nous n'avons volontairement inclus que les patients ayant une ACFA « active », c'est-à-dire ceux qui avaient une ACFA permanente et ceux qui avaient une ACFA paroxystique ou persistante mais récente. Ainsi, nous avons exclu 8 patients qui avaient une ACFA paroxystique ou persistante réduite depuis plus de un an, car, même si les nouvelles recommandations de l'ESC 2010<sup>7</sup> insistent sur la nécessité d'une anticoagulation au long cours de tous les types d'ACFA, celle-ci est encore discutée et tous les prescripteurs ne le font pas. Exclure ces patients a certainement permis d'axer la comparaison des deux groupes sur les seules comorbidités des patients ; mais les inclure aurait éventuellement pu permettre de noter si le type d'ACFA influait sur la décision thérapeutique, comme cela a été démontré dans plusieurs études<sup>40,43</sup>. Cette exclusion diminue encore notre effectif.

Les 2 patients recevant des AVK associés à l'aspirine avaient pour traitement optimal les AVK. Il existe peu de preuves de la supériorité de l'ajout de l'aspirine aux AVK dans la prévention thromboembolique chez les patients en ACFA, mais cela majore le risque de saignement<sup>54</sup>. Concernant la prévention thromboembolique dans le cadre de l'ACFA, les AVK seuls sont suffisants ; mais nous n'avons pas étudié si d'autres comorbidités imposaient l'ajout d'aspirine. On ne peut donc déterminer si l'association AVK/aspirine était justifiée.

Il y a un biais de sélection : un sujet dont le statut ne nous était pas connu a été perdu de vue et donc exclu.

Nous avons étudié la prescription des AVK chez des patients âgés en ACFA hospitalisés. L'extrapolation des résultats à la population de ville est possible, mais à considérer avec recul, du fait de caractéristiques différentes dans ces deux populations. En ville, d'autres facteurs entrent en jeu (niveau cognitif, compréhension linguistique, isolement social...) et l'importance des facteurs peut être perçue différemment par les prescripteurs (plus grande crainte des chutes par exemple).

L'étude étant transversale, nous n'avons mis en évidence que des associations et nous ne pouvons établir de lien de causalité : les traitements reçus et les comorbidités sont relevés en même temps, ne permettant pas d'établir la séquence temporelle des événements. De plus, nous n'avons pas évalué la tolérance du traitement (cas d'hémorragies, de thromboses et décès) de façon prospective.

D'après les recommandations thérapeutiques, 84 % et non 52 % des patients auraient dû recevoir des AVK, or 56 % des patients de notre étude avaient un risque hémorragique élevé et la plupart avait un risque d'interaction médicamenteuse important (polymédication, traitements interférant sur l'INR). Parmi les traitements pouvant majorer le risque hémorragique, le clopidogrel joue un rôle important, or nous n'avons pas étudié sa prescription dans notre étude.

#### 4.5 IMPLICATIONS CLINIQUES/PERSPECTIVES

L'évaluation du risque embolique est bien faite car il n'y a pas de surprescription. Même si le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES n'a pas été calculé, l'évaluation du risque hémorragique était assez appropriée, mais surestimée. Il existe une carence concernant l'évaluation objective du risque hémorragique, probablement du fait de la complexité des différents scores et de l'absence de gold standard jusqu'à présent.

En septembre 2010, de nouvelles recommandations thérapeutiques concernant l'ACFA non valvulaire ont été publiées par l'ESC<sup>7</sup>, avec notamment la validation de deux nouveaux scores : CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq$  75 years, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age 65 – 74 years and Sexe category (female)) est un score de risque ischémique créé par GY Lip<sup>55</sup>. Il évalue le risque d'AVC ischémique chez les patients en ACFA non anticoagulés en fonction de leurs facteurs de risque, de façon encore plus pertinente que le score de CHADS<sub>2</sub><sup>56</sup>.

Deux points sont attribués pour l'antécédent thromboembolique (AVC, AIT, embolie périphérique (thromboembolie en dehors du cerveau, du cœur, des yeux ou des poumons) ou embolie pulmonaire) et pour l'âge supérieur à 75 ans. Un point est attribué pour chacun des autres items :

- insuffisance cardiaque : symptômes cliniques et fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %,
- HTA,
- diabète,

- maladie vasculaire : artères coronaires (IDM, angor, stent ou chirurgie) ou vaisseaux périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chirurgie/stent de l'aorte ou des vaisseaux des membres, thromboses artérielles/veineuses),
- âge entre 65 et 74 ans,
- sexe féminin.

Les recommandations thérapeutiques de l'ESC concernant la prévention thromboembolique dans l'ACFA sont à présent :

- $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  : traitement par anticoagulation orale par AVK, en l'absence de contre-indication,
- $CHA_2DS_2-VASc = 1$  : anticoagulation orale ou aspirine, en privilégiant l'anticoagulation, d'efficacité supérieure pour un risque hémorragique équivalent (si ce n'est moindre),
- $CHA_2DS_2-VASc = 0$  : abstention ou aspirine, en privilégiant l'abstention.

Le risque hémorragique est abordé de façon claire, avec évaluation précise à l'aide d'un score : HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly). Ce score de risque hémorragique créé par R Pisters<sup>21</sup> en 2010 permet une estimation du risque annuel de saignement majeur (défini par Pisters comme intracrânial, entraînant une hospitalisation, chute de l'hémoglobine d'au moins 2g/dl et/ou nécessité de transfuser) chez les patients en ACFA.

Un point est attribué pour chacun des items :

- HTA incontrôlée (tension artérielle systolique > 160 mm Hg),
- fonction rénale anormale : dialyse, transplantation rénale ou créatininémie > 200 µmol/l,
- fonction hépatique anormale : maladie hépatique chronique (cirrhose...), perturbations du bilan hépatique,
- antécédent d'AVC,
- antécédent hémorragique ou prédisposition hémorragique (anémie, trouble de la coagulation...),
- INR labile, c'est-à-dire, moins de 60 % des INR dans la fourchette thérapeutique,
- âge > 65 ans,
- médicaments à risque hémorragique (AAP, AINS...),
- abus éthylique (consommation déclarée d'alcool ≥ 80g/semaine).

D'après ces recommandations, tous les sujets de plus de 75 ans en ACFA doivent recevoir une anticoagulation efficace, quels que soient leurs facteurs de risque associés. Cette anticoagulation doit être réalisée par AVK pour le moment, et pourra l'être par un nouvel anticoagulant oral, le dabigatran, dès l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché. L'aspirine n'est plus une alternative pour les plus de 75 ans, chez qui son efficacité est moindre pour un risque hémorragique majoré.

Le nouveau score HAS-BLED pourrait permettre de progresser dans la décision thérapeutique, du fait de sa simplicité, d'une utilisation aisée en pratique courante et de sa position de gold standard. D'après l'ESC<sup>7</sup>, si le risque hémorragique est élevé (score HAS-BLED ≥ 3), "la plus grande prudence doit être observée concernant la prévention

thromboembolique". Cette situation (risques embolique et hémorragique élevés) est fréquente chez les plus de 75 ans, et une étude évaluant l'apport de ces deux scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED) dans la décision thérapeutique serait utile.

Le dabigatran vient d'être approuvé par la Food and Drug Administration pour la prévention thromboembolique chez les patients en ACFA<sup>57</sup>. Sa posologie pourra être adaptée en fonction du risque hémorragique (220 ou 300 mg par jour).

En 2009, dans l'étude RE-LY portant sur 18 113 patients en ACFA ayant un risque embolique suivis pendant 2 ans, SJ Connolly a étudié l'efficacité du dabigatran<sup>58</sup>. Les patients traités par dabigatran à la dose de 220 mg par jour ont un risque ischémique (AVC ischémiques et embolies systémiques) similaire vs ceux traités par AVK (respectivement 1,53 et 1,69 % par an) pour un risque d'hémorragie majeure moindre (2,71 et 3,36 %). Les patients traités par dabigatran à la dose de 300 mg par jour ont un risque d'hémorragie majeure similaire vs ceux traités par AVK (respectivement 3,11 et 3,36 % par an) pour un risque ischémique moindre (1,11 et 1,69 %).

Concernant le bénéfice net vs AVK, il n'y en a pas avec le dabigatran à 220 mg par jour (p=0,10) et il est très modéré avec le dabigatran à 300 mg par jour (risque relatif à 0,91 avec p=0,04)<sup>57</sup>.

Le dabigatran<sup>59-60</sup> a l'avantage d'une administration orale simple sans la nécessité d'une surveillance biologique (réponse prévisible pour une dose fixe). Néanmoins, il a quelques limites :

- troubles digestifs fréquents<sup>59</sup>,
- coût élevé<sup>57,59</sup>,

- administration biquotidienne avec une compliance difficile à évaluer, puisqu'il n'y a pas de surveillance,
- absence d'antidote<sup>59-60</sup>, posant la question de la gestion des hémorragies, notamment en cas de surdosage. Bien que les procoagulants (comme le facteur VIIa recombinant) aient contrebalancé les effets des nouveaux anticoagulants chez l'animal et des volontaires sains, leur effet en cas de saignement induit n'est pas établi. De plus, le facteur VIIa recombinant n'est pas disponible dans tous les hôpitaux et son coût est élevé. Enfin, l'effet de la dialyse reste à étudier,
- recul limité, notamment sur la tolérance. Aucune toxicité hépatique du dabigatran n'a été mise en évidence, mais le ximélagatran, autre anticoagulant oral inhibiteur de la thrombine a été retiré du marché pour toxicité hépatique découverte tardivement<sup>61</sup>,
- IDM plus fréquent sous dabigatran vs AVK, même si le résultat n'était pas significatif<sup>61</sup>,
- biodisponibilité du dabigatran multipliée par 2,7 en cas d'IRC modérée et par 1,5 chez les sujets âgés<sup>60-61</sup>,
- prudence avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P (amiodarone par exemple)<sup>60-61</sup>.

Par conséquent, les nouveaux anticoagulants seront peut être une alternative aux AVK, surtout chez les patients pour lesquels il est difficile d'équilibrer l'INR. Mais les AVK resteront utiles encore longtemps, et notamment chez les personnes âgées, étant donné l'absence d'antidote disponible et le risque de surdosage dans cette population fragile.



## 5 CONCLUSION

---

Chez les personnes de plus de 75 ans, la prévalence de l'ACFA est de 10 % et elle serait responsable de 30 % des AVC ischémiques<sup>45</sup>. Dans cette population, l'indication d'un traitement antithrombotique est formelle. Le bénéfice des AVK a été prouvé, avec une réduction du risque relatif de 68 %<sup>45</sup> vs 30 % avec aspirine. Cependant, les AVK sont sous-prescrits : seuls 30 à 40 % des sujets hospitalisés en long séjour et ayant une ACFA en reçoivent<sup>45</sup>. Ceci reflète bien la difficulté du choix thérapeutique : il est très difficile en pratique de statuer entre une anticoagulation efficace ou un traitement AAP du fait du risque hémorragique important dans cette population polypathologique.

Dans notre étude, nous avons décrit le plus précisément possible le rapport bénéfice/risque d'un traitement antithrombotique chez les patients de plus de 75 ans en ACFA hospitalisés en long séjour à l'hôpital Sainte Péline.

Le taux de prescription des AVK était de 52 %. Les critères associés à une sous-prescription des AVK étaient l'âge élevé, l'antécédent d'hémorragie majeure, le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES élevé et l'anémie/thrombopénie. Les critères associés à une sous-prescription des AVK en faveur de l'aspirine étaient l'insuffisance cardiaque et la maladie coronarienne. Les facteurs de non prescription des AVK cités par les prescripteurs étaient les hémorragies et facteurs de risque hémorragique reconnus (75 %) ainsi que les chutes (19 %).

D'après les nouvelles recommandations de l'ESC de 2010<sup>7</sup>, tous les sujets de plus de 75 ans en ACFA doivent recevoir une anticoagulation efficace, quels que soient leurs facteurs de risque associés. Si le score HAS-BLED, posé en gold standard d'évaluation du risque hémorragique, est d'au moins trois (risque élevé), "la plus grande prudence doit

être observée concernant la prévention thromboembolique". Par contre, la posologie du dabigatran (nouvel anticoagulant oral qui devrait obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché prochainement) pourra être adaptée en fonction du risque hémorragique (220 ou 300 mg par jour). Le dabigatran sera peut être une alternative aux AVK, mais un recul est encore nécessaire, d'autant qu'il n'existe pas d'antidote.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Fiche de relevé des données

Sexe     Homme                       Femme                      Unité                      Etiquette  
 Age    \_\_\_\_\_ans

#### TRAITEMENTS

- Anticoagulants                       Coumadine® (warfarine)                       Préviscan® (fludione)  
 (Mini)Sintrom® (acénocoumarol)                       Héparines doses efficaces
- Antiagrégants plaquettaires (Aspégic® ou Kardégic®)
- Risque d'interaction                      Nombre de traitements associés : \_\_\_\_\_                       ≤ 4                       > 4
- AINS au long cours
- Antibiothérapie fréquente (≥ 3 en 6 mois)

#### NATURE DU TROUBLE DU RYTHME CARDIAQUE

- ACFA                       Paroxystique récidivante                       Persistante récurrente                       Permanente
- Flutter                       Autre indication aux anticoagulants
- Contre-indication aux anticoagulants (saignement actif, allergie, insuffisance hépatique sévère, ulcère gastroduodéal et prescription actuelle d'aspirine ≥ 3g/j, miconazole).

- ACFA valvulaire (RM ou valve mécanique)                       Diabète
- AVC ischémique ou AIT                       Ethylisme actif ou maladie hépatique secondaire à un éthylisme
- Insuffisance cardiaque (œdèmes aigus pulmonaires récidivants et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 %)                       Autre facteur de risque embolique élevé (IDM, angor, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, pontage/angioplastie)
- Risque excessif de chute (démence, maladies neuropsychiatriques dont parkinson, syndrome vertigineux)                       INR labile (INR dans les normes thérapeutiques moins de 60% du temps)
- Chutes répétées (≥ 3 en 3 mois)                       Néoplasie évolutive
- Antécédent hémorragique majeur

Poids \_\_\_\_\_kg                      Créatinine \_\_\_\_\_µmol/l                      Clearance \_\_\_\_\_ml/min

- Insuffisance rénale terminale (clearance < 15 ml/min et/ou créatinine > 221 µmol/l)
- Antécédent d'HTA et/ou tension artérielle > 140/90 mmHg à 2 reprises et/ou traitement antihypertenseur

- Trouble de la crase sanguine (plaquettes < 150 000 ou > 450 000, diminution de fonction plaquettaire, leucémie, maladie de Willebrand)
- Cirrhose ou maladie hépatique chronique avec insuffisance hépatique sévère
- Utilisation d'aspirine                       Anémie (hémoglobine < 10g/dl ou hémocrite < 30)

CHADS<sub>2</sub> = \_\_\_\_/6

HEMORR<sub>2</sub>HAGES = \_\_\_\_/12

Traitement théorique

aspirine ou AVK (CHADS<sub>2</sub> = 1)                       AVK (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 / ACFA valvulaire)

Traitement optimal

aspirine                       AVK

Pertinence du traitement reçu

adapté                       inadapté

## ANNEXE 2 : Tests de Wilcoxon Mann Witney comparant le traitement reçu par score de CHADS<sub>2</sub>

	Traitement antithrombotique	Aucun traitement	p
CHADS2 = 1 vs CHADS = 2	3 vs 7	2 vs 1	1
CHADS2 = 1 vs CHADS = 3	3 vs 3	2 vs 3	0,83
CHADS2 = 1 vs CHADS = 4	3 vs 5	2 vs 0	0,18
CHADS2 = 1 vs CHADS = 5	3 vs 1	2 vs 0	0,72
CHADS2 = 2 vs CHADS = 3	7 vs 3	1 vs 3	0,16
CHADS2 = 2 vs CHADS = 4	Tests non réalisables car échantillons insuffisants		
CHADS2 = 2 vs CHADS = 5			
CHADS2 = 3 vs CHADS = 4			
CHADS2 = 3 vs CHADS = 5			
CHADS2 = 4 vs CHADS = 5			

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. STEWART S, HART CL, HOLE DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001 November; 86(5): 516-21. DOI : 10.1136/heart.86.5.516.
2. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2370-5.
3. 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 Jul 11;114(2):119-25.
4. HEERINGA J, VAN DER KUIP DA, HOFMAN A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 Apr;27(8):949-53.
5. NACCARELLI GV, VARKER H, LIN J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009 Dec 1;104(11):1534-9.
6. Site web de la HAS : Haute Autorité de Santé [En ligne]. Fibrillation auriculaire. Juillet 2007 [consulté le 14 octobre 2010]. Disponible sur internet <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald\\_5\\_fibrillation\\_auriculaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf)>
7. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(19):2369-429. DOI : 10.1093/eurheartj/ehq278.
8. KIRCHHOF P, AURICCHIO A, BAX J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007 Nov ;28(22):2803-17.
9. STEWART S, HART CL, HOLE DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 Oct 1;113(5):359-64.
10. HYLEK EM, GO AS, CHANG Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 Sep 11;349(11):1019-26.

11. HART RG, BENAVENTE O, McBRIDE R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 Oct 5;131(7):492-501.
12. VAN WALRAVEN C, HART RG, SINGER DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002 ;288(19) :2441-2448. DOI : 10.1001/jama.288.19.2441.
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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007 Aug 11;370(9586):493-503.
14. ACTIVE Investigators, CONNOLLY S, POGUE J, HART R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.
15. ACTIVE Investigators, CONNOLLY S, POGUE J, HART R, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 May 14;360(20):2066-78.
16. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 Aug 15;114(7):e257-354. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.106.177031.
17. Site web de la HAS : Haute Autorité de Santé [en ligne]. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008 [consulté le 21 Juin 2011]. Disponible sur internet <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/\\_application/pdf/2008-09/surdosage en avk situations a risque et accidents hemorragiques - recommandations v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/_application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf)>
18. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
19. GAGE BF, YAN Y, MILLIGAN PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9. DOI : 10.1016/j.ahj.2005.04.017.

20. SCHULMAN S, KEARON C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005 Apr;3(4):692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
21. PISTERS R, LANE DA, NIEUWLAAT R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100.
22. LANDEFELD CS, GOLDMAN L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989 Aug;87(2):144-52.
23. GO AS, HYLEK EM, CHANG Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003 Nov 26;290(20):2685-92.
24. PALARETI G, LEALI N, COCCHERI S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996 Aug 17;348(9025):423-8.
25. HYLEK EM, EVANS-MOLINA C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 May 29;115(21):2689-96.
26. POLI D, ANTONUCCI E, GRIFONI E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 8;54(11):999-1002.
27. PALARETI G, HIRSH J, LEGNANI C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):470-8.
28. KAGANSKY N, KNOBLER H, RIMON E, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004 Oct 11;164(18):2044-50.
29. PAUTAS E, GOUIN-THIBAUT I, DEBRAY M, et al. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging* 2006;23(1):13-25.
30. FANG MC, GO AS, CHANG Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007 Aug;120(8):700-5.
31. FIHN SD, CALLAHAN CM, MARTIN DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):970-9.

32. FANG MC, CHANG Y, HYLEK EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004 Nov 16;141(10):745-52.
33. GURWITZ JH, AVORN J, ROSS-DEGNAN D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992 Jun 1;116(11):901-4.
34. DOUKETIS JD, ARNEKLEV K, GOLDHABER SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006 Apr 24;166(8):853-9.
35. DIMARCO JP, FLAKER G, WALDO AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005 Apr;149(4):650-6.
36. BEYTH RJ, QUINN LM, LANDEFELD CS, et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 Aug;105(2):91-9.
37. COHEN N, ALMOZNINO-SARAFIAN D, ALON I, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke* 2000 Jun;31(6):1217-22.
38. WHITTLE J, WICKENHEISER L, VENDITTI LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1997 Feb 24;157(4):441-5.
39. HYLEK EM, D'ANTONIO J, EVANS-MOLINA C, et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006 Apr;37(4):1075-80.
40. FRIBERG L, HAMMAR N, RINGH M, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006 Aug;27(16):1954-64.
41. OGILVIE IM, NEWTON N, WELNER SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010 Jul;123(7):638-645.e4.
42. STAFFORD RS, SINGER DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996 Dec 9-23;156(22):2537-41.



43. NIEUWLAAT R, CAPUCCI A, LIP GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006 Dec;27(24):3018-26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl015.
44. FLAKER GC, POGUE J, YUSUF S, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 May;3(3):277-83.
45. TILLY-GENTRIC A. Anticoagulation in permanent atrial fibrillation after 75 years of age. *Rev Med Interne* 2002 Oct;23(10):834-9.
46. 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 Jun;118(6):612-7.
47. GARWOOD CL, CORBETT TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008 Apr;42(4):523-32.
48. CHOUDHRY NK, ANDERSON GM, LAUPACIS A, et al. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *British Medical Journal (BMJ)* 2006 Jan 21;332(7534):141-5. DOI: 10.1136/bmj.38698.709572.55.
49. SINGER DE, CHANG Y, FANG MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009 Sep 1;151(5):297-305.
50. JOHNSON CE, LIM WK, WORKMAN BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2005 Apr;53(4):655-9.
51. Forum santé Brest [en ligne]. Médicaments et personnes âgées. 18 décembre 2006 [consulté le 09 septembre 2010]. Disponible sur internet <[http://www.forumsantebrest.net/IMG/Medicaments\\_et\\_personnes\\_agees\\_18\\_12\\_06.pdf](http://www.forumsantebrest.net/IMG/Medicaments_et_personnes_agees_18_12_06.pdf)>
52. ROSE AJ, OZONOFF A, HENAULT LE, et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. *J Thromb Haemost* 2008 Oct;6(10):1647-54.
53. SOMME D, CORVOL A, LAZAROVICI C, et al. Clinical usefulness in geriatrics patients of combining CHADS2 and HEMORR2HAGES scores to guide antithrombotic prophylaxis in atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res* 2010 Aug;22(4):289-94.
54. SHIREMAN TI, HOWARD PA, KRESOWIK TF, et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004 Oct;35(10):2362-7. DOI : 10.1161/01.STR.0000141933.75462.c2.

55. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
56. POLI D, LIP GY, ANTONUCCI E, et al. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Jan;22(1):25-30. DOI : 10.1111/j.1540-8167.2010.01858.x.
57. CHEVALIER P. FA: dabigatran versus warfarine en prevention des thromboembolies (suite). Site web de *Minerva* Revue d’Evidence-Based Medicine [en ligne]. Mis à jour le 28/05/2011 [consulté le 19/07/2011]. Disponible sur internet <<http://www.minerva-ebm.be/fr/review.asp?id=117>>
58. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
59. CALVO ROMERO JM. [Should dabigatran or vitamin K antagonists be used in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation?]. *Rev Clin Esp* 2011 Mar;211(3):142-6.
60. [No authors listed]. Dabigatran: new drug. Continue to use heparin, a better-known option. *Prescrire Int* 2009 Jun;18(101):97-9.
61. CHEVALIER P. Dabigatran versus warfarine en cas de fibrillation auriculaire. *Minerva* 2010;9(6):74-75.


**PERMIS D'IMPRIMER**

VU :

VU :

Le Président de thèse  
Université Paris 7 Paris Diderot  
Le Professeur  
A. RAYNAUD-SIMON

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Université Paris Diderot - Paris 7  
Professeur Benoît Schlemmer

Date 12/8/2011  




**Service de Gériatrie**  
*Pr. RAYNAUD-SIMON*  
Secrétariat 01 40 25 87 48 - Fax 01 40 25 85 88  
C.H.U. BICHAT CL. BERNARD  
46, rue Huchard - 75877 Paris cedex 18

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7  
et par délégation

Le Doyen



Benoît SCHLEMMER

## RÉSUMÉ/RESUME

---

L'ACFA touche 10 % des plus de 75 ans et elle serait responsable de 30 % des AVC ischémiques. Seuls 30 à 40 % des sujets hospitalisés en long séjour ayant une ACFA reçoivent des AVK. Le choix AVK/aspirine est difficile de part le risque hémorragique important.

Nous avons décrit le rapport bénéfice/risque d'un traitement antithrombotique chez les patients de 75 ans et plus en ACFA hospitalisés en long séjour à l'hôpital Sainte Périne en octobre 2010 afin d'aider à une prescription optimisée.

Nous avons relevé pour chaque patient le traitement antithrombotique reçu et les facteurs de risque thromboembolique et hémorragique notés dans la littérature. A partir de CHADS<sub>2</sub>, HEMORR<sub>2</sub>HAGES et des contre-indications, nous avons déterminé le traitement optimal pour chacun. Parmi les patients ayant pour traitement optimal les AVK, nous avons comparé les caractéristiques de ceux qui en recevaient versus ceux qui n'en recevaient pas.

Sur 25 patients, 13 (52 %) recevaient des AVK, 6 (24 %) de l'aspirine et 6 (24 %) aucun traitement antithrombotique. L'âge élevé, l'antécédent d'hémorragie majeure, le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES élevé et l'anémie/thrombopénie étaient associés à une sous-prescription des AVK. L'insuffisance cardiaque et la maladie coronarienne étaient associées à une non prescription des AVK en faveur de l'aspirine. Les facteurs de non prescription des AVK cités par les prescripteurs étaient les hémorragies et facteurs de risque hémorragique reconnus (75 %) ainsi que les chutes (19 %).

L'estimation de la balance bénéfice/risque des antithrombotiques est primordiale et doit être notée dans le dossier. Depuis fin 2010, deux nouveaux scores validés vont permettre d'aider les prescripteurs.

MOTS CLES : fibrillation, anticoagulants, décision, âgés, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, CHADS<sub>2</sub>.

---

### **ATRIAL FIBRILLATION: EVALUATION OF ANTICOAGULANT TREATMENT BASED ON THE BENEFIT/RISK RATIO IN THE ELDERLY.**

---

10 % of patients over 75 years old suffer from atrial fibrillation, a condition responsible for 30 % of strokes. Only 30 to 40 % of patients hospitalized in long term care units with AF are treated with AVK. The AVK/aspirin choice is difficult because of the importance of the hemorrhagic risk. We described of the benefit/risk ratio for antithrombotic therapy in patients 75 years and older, hospitalized in the long term care unit of the Sainte Périne hospital in October 2010, in order to improve prescription.

For each patient, we identified the antithrombotic drug received and the thromboembolic and hemorrhagic risk factors found in literature. We determined the optimal treatment for each patient according to the CHADS<sub>2</sub> and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores and the counterindications. Among the patients who should receive an AVK treatment, we compared the characteristics of those who received them to those who did not.

Out of 25 patients, 13 (52 %) received AVK, 6 (24 %) aspirin and 6 (24 %) no antithrombotic therapy. The factors older age, major hemorrhage, elevated HEMORR<sub>2</sub>HAGES score and anemia/thrombocytopenia were associated with no AVK prescription. Heart failure and coronary artery disease were associated with aspirin prescription rather than AVK prescription. The reasons declared by physicians not to prescribe AVK were major hemorrhage and known hemorrhage risk factors (75 %) and previous history of falling (19 %).

The estimation of the benefit/risk ratio for antithrombotic therapies is essential and must be written in medical files. As of September 2010, two new validated scores can help physicians with this evaluation.

KEYWORDS: fibrillation, anticoagulants, decision, elderly, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, CHADS<sub>2</sub>.