



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2013

THESE N°

ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE POPULATION AGEЕ, FRAGILE, ATTEINTE DE  
FIBRILLATION AURICULAIRE, ET DES MOYENS DE PREVENTION DU RISQUE  
THROMBOEMBOLIQUE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 8 février 2013

par

**FONTES Benjamin**

né le 7 décembre 1983, à Castres(81)

Directeur de thèse : Mme le Docteur Cécile LAUBARIE-MOURET

Examineurs de la thèse

Mr le Professeur Thierry DANTOINE .....Président  
Mr le Professeur Daniel BUCHON .....Juge  
Mme le Docteur Marie-Laure LAROCHE .....Juge  
Mr le Docteur Achille TCHALLA .....Juge





Le 01.09.2012

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (SUR. 31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (CS )	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.
<b>BONNAUD</b> François (SUR. 31.08.2015)	PNEUMOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (CS)	RADIOETHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE

<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FEISS</b> Pierre ( <b>SUR. 31.08.2013</b> )	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE

<b>MABIT</b> Christian (CS)	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis (SUR. 31.08.2015) (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES</b> Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (CS )	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

<b>VERGNENEGRE</b> Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER</b> Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

NEUROCHIRURGIE

**P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

---

A notre Président du jury,

**Monsieur le Professeur T. DANTOINE**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de Gériatrie et Biologie du Vieillissement à la faculté de médecine de Limoges*

Pour avoir accepté de présider ce jury,

Pour l'intérêt que vous avez témoigné à ce sujet,

Pour m'avoir accueilli au sein de votre service,

Pour votre gentillesse et vos qualités humaines,

Soyez assuré de ma profonde estime et mes sincères remerciements.

A notre Directeur de thèse,

**Madame le Docteur C. LAUBARIE-MOURET**

*Médecin Praticien Hospitalier*

*Médecin Gériatre au CHU de Limoges*

Pour avoir accepté de diriger ce travail,

Pour m'avoir accompagné tout au long de mon internat,

Pour votre bienveillance au cours de mon semestre passé en Gériatrie,

Pour vos qualités humaines,

Veillez recevoir tous mes remerciements et toute mon amitié.



A nos juges,

**Monsieur le Professeur D. BUCHON**

*Professeur des Universités – Médecin Généraliste*

*Professeur de Médecine Générale à la faculté de médecine de Limoges*

Pour avoir accepté avec une grande gentillesse de faire partie de ce jury,

Pour votre enseignement durant mon internat de médecine générale,

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et mes plus vifs remerciements.

**Madame le Docteur ML. LAROCHE**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier*

*Médecin Praticien Hospitalier en Pharmacologie Clinique au CHU de Limoges*

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail,

Pour votre disponibilité,

Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

**Monsieur le Docteur A. TCHALLA**

*Médecin en Gériatrie et Bio-statistiques*

*Chef de Clinique dans le service de médecine Gériatrique du CHU de Limoges*

Pour vos conseils avisés et votre sympathie,

Pour m'avoir orienté et encouragé dans ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

Au service de Gériatrie du CHU de Limoges,

A l'équipe de l'UPSAV pour son accueil et sa disponibilité.

A Maman, Papa, pour votre soutien depuis le début de mes études et pour avoir fait en sorte que je ne manque jamais de rien. Pour m'avoir transmis vos valeurs et m'avoir toujours fait confiance, je vous en serai éternellement reconnaissant.

A mon Grand-père, le Docteur Michel VEAUX, merci pour tout ce que tu m'as transmis, j'aurai tant aimé que tu sois là.

A toi Cécile, pour tout le bonheur que tu m'apportes, pour ton sourire, ta bienveillance, ta générosité, les voyages et tous ces merveilleux moments. Merci de m'avoir épaulé et aidé tout au long de cette préparation de thèse. Pour le « package » que j'aime tant...

A Justine, ma petite sœur adorée. Merci pour la belle relation de fraternité que nous avons. Tu pourras toujours compter sur moi !

A Gaby, merci d'être là pour me communiquer ton bonheur et ta sagesse. Merci pour tous ces bons moments que tu m'offres et ceux qui ont bercés mon enfance. Merci de t'être dévoué comme cobaye pour tes injections intramusculaires alors que j'étais si jeune !!! Avec toute mon affection.

A ma Marraine, Nathalie et mon Parrain, Thierry, pour votre soutien, pour l'intérêt que vous m'avez toujours témoigné et pour tous vos encouragements.

A Annie, pour m'avoir accueilli « bras et pieds » ouverts et pour me régaler de la gastronomie incomparable de cette belle région ! Pour votre gentillesse et votre bienveillance, un grand merci.

A Jacques, « Jacob », pour m'avoir accueilli avec la même générosité et simplicité, pour vos coups d'éclats qui me font rire, pour le ski... Florence, Thomas pour votre soutien et votre gentillesse, merci de supporter parfois le CO !

A papi, mamie et toute ma famille, pour leur soutien

A Guillaume, Claire, Marjorie, Florie, Aurore, pour votre fidélité tout au long de ces années. Pour tous ces bons souvenirs à Saint Martial et ceux à venir. Croyez à ma plus sincère amitié.

A Bertrand, Ralph, Tibo « la bullette », Julien, Martin, des copains en or, il y en aurait tant à dire..., merci pour tout.

A Laure, pour ton amitié précieuse qui mérite bien une image ! Marco, pour les petits papiers, pour ta simplicité et ces belles années passées à Varennes.

Aux Girls ! Marie, Aubeline, Anne, pour votre bonne humeur, pour nous supporter et pour votre amitié. A Laurie, mon amie d'enfance et tout le chemin parcouru ensemble.

A tous les Toulousains qui se reconnaîtront...

A Champion, un ami en or ! Surtout depuis que tu tournes le dos à Matthew ! Au Moulleau !

A l'équipe des «W/L» Brivistes, pour toutes ces rigolades, ces soirées moustaches... Merci d'avoir rendu mon internat si agréable ; Momo vous témoigne toute son amitié.

Aux Limougeauds, à Cécile, pour ton amitié sincère, pour tous les bons moments passés en stage et pour avoir supporté mes sautes d'humeurs.

A Pierre-Yves et Juliette, une autre belle rencontre made in Limoges. Ne changez rien si ce n'est de région !!

Aux Bordelais... Dabadie Dabada pour votre sympathie, votre générosité : « Allez ! on va pas se faire suer, une bonne bourriche d'huîtres et un verre de blanc au Ferret, c'est ça la vie ! »

Aux Toukis (×3) !! « Bientôt les toukijets pour fêter l'arrivée de junior » A Sam et Olivier, vivement que vous rentriez au bercail ! A Cyrielle et Cédric : les grands sportifs qui m'ont initié au paddle et au surf avec beaucoup de pédagogie... vive le 64 !

Au Docteur Soloy, pour ton enseignement et pour m'avoir lancé dans le grand bain. Avec toute mon amitié.

A tous les autres qui se reconnaîtrons...

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES .....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION .....	19
PREMIERE PARTIE : LE SUJET AGE, POTENTIELLEMENT FRAGILE ATTEINT DE FIBRILLATION AURICULAIRE .....	21
1. GENERALITES AUTOUR DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE .....	21
1.1 Définition .....	21
1.2 Epidémiologie .....	23
1.3 Etiologies et modes de révélation .....	25
1.4 Complications de la FA .....	27
1.4.1 Complications myocardiques et hémodynamiques .....	27
1.4.2 Complications thromboemboliques.....	27
1.4.3 Complications cérébrales et cognitives .....	28
1.5 Evaluation du risque thromboembolique .....	28
1.6 Prévention médicamenteuse des événements thromboemboliques .....	32
1.6.1 Warfarine versus Placebo .....	34
1.6.2 Warfarine versus ASA ou autres AAP .....	34
1.6.3 Warfarine versus nouvelles molécules anticoagulantes .....	35
1.6.3.1 Le dabigatran etexilate PRADAXA® : inhibiteur direct de la thrombine.....	35
1.6.3.2 Les anti-Xa per os .....	36
2. DU CONCEPT AUX OUTILS DE REPERAGE DU SUJET AGE FRAGILE .....	37
2.1 Définition .....	37
2.2 Epidémiologie .....	39
2.3 Physiopathologie.....	39
2.3.1 Approche biologique et hormonale .....	40
2.3.2 Théorie cardiovasculaire .....	42
2.3.3 Théorie des cycles infernaux.....	43
	12

2.4	Outils de repérage et de diagnostic de la fragilité.....	44
2.4.1	Outils spécifiques : les modèles de dépistage de la fragilité.....	44
2.4.1.1	Modèle de fragilité de Fried.....	44
2.4.1.2	L'index de fragilité de Rockwood.....	46
2.4.2	Evaluation gériatrique standardisée (EGS).....	48
2.4.2.1	Définition.....	48
2.4.2.2	Les intérêts de l'EGS.....	49
2.4.2.3	Les outils d'évaluation de l'EGS.....	50
2.4.2.3.1	Evaluation du statut fonctionnel, du degré d'autonomie et de la dépendance globale.....	50
2.4.2.3.2	Evaluation du statut nutritionnel.....	52
2.4.2.3.3	Evaluation du statut cognitif et thymique.....	53
2.4.2.3.4	Evaluation des troubles de l'équilibre et du risque de chute.....	55
2.4.2.3.5	Evaluation du risque iatrogène.....	57
2.4.2.3.6	Evaluation de la douleur.....	59
2.4.2.3.7	Evaluation neurosensorielle.....	60
2.4.2.3.8	Evaluation des troubles vésico-sphinctériens :.....	62
3.	LE SUJET ÂGE FRAGILE ET LES ANTICOAGULANTS.....	65
3.1	Les risques liés aux troubles cognitifs.....	65
3.2	Le risque hémorragique.....	67
3.2.1	Définition.....	67
3.2.2	Le risque hémorragique et l'âge.....	67
3.2.3	Le risque hémorragique et l'intensité de l'anticoagulation.....	69
3.2.4	Scores d'évaluation du risque hémorragique sous AVK.....	70
3.3	Le risque de chute.....	73
3.4	La sous-prescription des AVK chez le sujet âgé fragile.....	75
3.4.1	Etat des prescriptions d'AVK.....	75
3.4.2	Les raisons de la sous-prescription.....	76

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DESCRIPTIVE DE LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ DES SUJETS AGES FRAGILES ATTEINTS DE FIBRILLATION AURICULAIRE SUIVIS PAR L'UPSAV..... 79

1.	CONTEXTE ET JUSTIFICATION.....	79
2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	83
2.1	Objectif principal.....	83
2.2	Objectifs secondaires.....	83

3.	MATERIELS ET METHODES.....	84
3.1	Schéma de l'étude .....	84
3.2	Population à l'étude .....	85
3.3	Recueil des données .....	85
4.	ANALYSE STATISTIQUE .....	91
4.1	Analyse descriptive .....	91
4.2	Analyse comparative.....	91
5.	RESULTATS.....	92
5.1	Analyse descriptive de la population .....	92
5.1.1	Description socio-démographique de la population globale évaluée par l'UPSAV à domicile.....	92
5.1.2	Analyse descriptive de la population de patients atteints de FA et de l'état des prescriptions d'antithrombotiques.....	94
5.1.2.1	Description générale .....	94
5.1.2.2	Modes de révélation de la FA .....	95
5.1.2.3	Comorbidités et FDR d'AVC .....	95
5.1.2.4	Répartition du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc dans la sous-population atteinte de FA.....	97
5.1.2.5	Répartition du score HEMORR <sub>2</sub> HAGES dans la sous-population de patients atteints de FA.....	98
5.1.2.6	Répartition du score HAS-Bleed dans la sous-population de patients atteints de FA.....	98
5.1.2.7	Distribution des traitements antithrombotiques chez les patients atteints de FA.....	100
5.1.2.7.1	Patients recevant des AVK.....	101
5.1.2.7.2	Patients recevant un ou plusieurs AAP sans AVK.....	101
5.1.2.7.3	Patients ne recevant aucun traitement antithrombotique.....	102
5.1.2.7.4	Patients ayant des antécédents médicamenteux contenant des AVK.....	102
5.1.2.8	Description des scores de stratification du risque en fonction des traitements antithrombotiques .....	103
5.1.2.8.1	Corrélation entre le score de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc et le traitement antithrombotique .....	103
5.1.2.8.2	Corrélation entre les scores hémorragiques et le traitement antithrombotique.....	106
5.1.2.8.3	Corrélation entre le score de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc et les scores hémorragiques.....	108
5.1.2.9	Evaluation de la pertinence des traitements antithrombotiques dans la population atteinte de FA.....	109
5.1.2.9.1	Patients sous AVK .....	110

5.1.2.9.2	Patients sous AAP .....	110
5.1.3	Description des états de fragilité .....	114
5.1.3.1	Distribution des états de fragilité dans la population générale .....	114
5.1.3.2	Distribution des états de fragilité dans la population atteinte de FA .....	115
5.1.3.2.1	Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA traités par AVK.....	117
5.1.3.2.2	Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA et traités par un ou plusieurs AAP .....	117
5.1.3.2.3	Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA et n'ayant aucun traitement antithrombotique.....	118
5.1.4	Description des principaux éléments de l'EGS dans la population générale et dans la population atteinte de FA, en fonction du type de traitement antithrombotique .....	120
5.1.4.1	Statut fonctionnel et niveau d'autonomie .....	120
5.1.4.2	Statut nutritionnel.....	121
5.1.4.3	Principaux paramètres biologiques .....	122
5.1.4.4	Statut cognitif et thymique.....	123
5.1.4.5	Risque de chute .....	124
5.1.4.6	Polymédication et risque iatrogène.....	125
5.1.4.7	Comorbidités, principaux FDR de FA et d'AVC .....	126
5.2	Analyse comparative.....	128
5.2.1	Impact des principaux éléments de l'EGS sur la prescription des AVK.....	128
5.2.2	Impact des états de fragilité sur la prescription des AVK.....	131
5.2.3	FA : marqueur de fragilité ? .....	133
6.	DISCUSSION.....	134
6.1	Résumé des principaux résultats .....	134
6.2	Limites et forces de l'étude.....	135
6.3	Taux de prescription des AVK.....	137
6.4	Scores de stratification des risques et prescription des antithrombotiques.....	139
6.5	Etats de fragilité de la population et taux de prescription des AVK.....	141
6.6	Description des principaux éléments de l'EGS pouvant influencer la prescription des AVK.....	143
6.6.1	Statut fonctionnel .....	143
6.6.2	Statut nutritionnel.....	144
6.6.3	Statut cognitif et thymique .....	144
6.6.4	Risque de chute .....	145
6.6.5	Polymédication.....	146
6.6.6	Discussion sur les éléments significatifs de l'analyse comparative.....	147

6.7	Liens entre la FA et la fragilité .....	149
6.8	Perspectives et synthèse .....	150
6.8.1	Implications cliniques de l'utilisation des nouveaux scores de stratification du risque.....	150
6.8.2	Améliorer l'applicabilité des recommandations.....	152
6.8.2.1	Accès aux recommandations et formation des médecins généralistes.....	152
6.8.2.2	Freins à la prescription des AVK : mieux former sur les bénéfices que sur les risques.....	153
6.8.2.3	Recruter des effectifs de patients représentatifs de la population.....	154
6.8.3	Développement de modèles de dépistage de la fragilité adaptés à la pratique de la médecine générale.....	155
6.8.4	Développement et utilisation des nouveaux anticoagulants.....	156
CONCLUSION.....		159
ANNEXES.....		161
BIBLIOGRAPHIE.....		175
SERMENT D'HIPPOCRATE.....		186



# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAP : antiagrégants plaquettaires

ADL : activities of daily living

AIT : accident ischémique transitoire

AMM : autorisation de mise sur le marché

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASA : Acetylsalicylic Acid

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

CHADS<sub>2</sub> : Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 ans, Diabetes, Stroke

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)

CHS : Cardiovascular Health Study

CRP: Protéine C réactive

ECG: electrocardiogramme

ESC: European society of cardiology

FA : fibrillation auriculaire

FDR : facteur de risque

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

GDS : Geriatric Depressive Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HAS-Bleed : Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly HTA = hypertension artérielle

Hb : Hémoglobine

HEMORR<sub>2</sub>HAGES: Hepatic or Renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older than 75 years, Reduced platelet count or function, R<sub>2</sub>bleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors (CYP 2C9 SNP), Excessive fall risk, Stroke.

MMSE Mini Mental State Examination

MNA : Mini Nutritional Assessment

nr: non renseignée

IADL: Instrumental Activities of Daily Living

IGF1: Insulin Growth Factor 1

IL6: Interleukine 6

IMC : indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

NYHA : New York Heart Association

TNF $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TTR : Time in Therapeutic Range

RR : risque relatif

RTE : risque Thromboembolique

UPSAV : Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement

VP : Veines Pulmonaires

# INTRODUCTION

---

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme chronique le plus fréquent et voit sa prévalence augmenter avec l'âge pour atteindre plus de 10% après 80 ans [1]. Elle expose à diverses complications dont la plus redoutée est l'accident vasculaire cérébral (AVC) [2]. On admet que environ 25% des AVC sont attribuables à un trouble du rythme supra-ventriculaire après 80 ans [3]. En matière de prévention médicamenteuse du risque, la littérature a largement démontré que la warfarine réduit de manière significative le risque d'AVC en comparaison à un placebo ou un antiagrégant plaquettaire (AAP) [4]. En pratique courante, malgré son bénéfice prouvé, les cliniciens peuvent être réticents à la prescription des antivitamine K (AVK) alors que les patients âgés, atteints de FA, voient leur risque d'AVC augmenter de manière considérable [5]. En effet, dans la plupart des études une sous-prescription des AVK est constatée. Cette pratique est telle qu'en Norvège, 4 à 5% des AVC ont été attribués à une sous-utilisation des AVK [6]. Différents travaux ont essayé de déterminer les raisons de cette sous-prescription, et les causes les plus souvent évoquées étaient : le risque de chute, le risque hémorragique ou encore les défauts d'observance majorés par la présence de troubles cognitifs. En s'appuyant sur les données de la littérature, nous verrons que les risques liés aux AVK sont souvent surestimés par rapport à leurs bénéfices. De plus, le vécu et la propre expérience du médecin avec les AVK, ont aussi une grande importance dans les attitudes thérapeutiques.

Certains freins à la prescription des AVK priveraient donc de nombreux patients, potentiellement fragiles, du bénéfice d'un tel traitement pour prévenir le risque thromboembolique (RTE) [7]. La fragilité constitue un concept porteur auquel les médecins généralistes doivent être sensibilisés. Le développement de nouveaux moyens simples de repérage est un objectif de santé majeur dans une population globalement vieillissante. De plus, il existerait des mécanismes physiopathologiques communs entre la survenue de la fragilité et les maladies cardiovasculaires [8]. Deux auteurs, Fried [9] et Rockwood [10] ont développé des modèles permettant de définir et de dépister différents niveaux de fragilité. Chez les patients âgés atteints de FA, l'évaluation des états de fragilité pourrait guider la prescription d'antithrombotiques. Aussi, elle pourrait aider les cliniciens à évaluer le rapport bénéfice/risque lors de l'introduction d'un traitement par AVK en identifiant les patients qui ont un risque accru d'évènements indésirables [8].

En France, et plus particulièrement en Limousin, la population de seniors augmente de manière spectaculaire. Les projections démographiques s'accordent à dire que même si l'espérance de vie se stabilisait, le nombre de personnes de 60 ans et plus augmenterait de 50% d'ici à 2050.

Cependant, cette population est souvent exclue des grands essais, alors que l'étude de ces patients vivant majoritairement au domicile apparaît primordiale. Pour répondre à cette nécessité, en 2010, la filière gériatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges a créé l'Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPSAV). Il s'agit d'une structure organisationnelle pluridisciplinaire assurant une expertise au domicile de la personne âgée.

Dans ce travail, nous proposons de réaliser une étude descriptive de la prévention médicamenteuse du RTE, chez des sujets âgés, potentiellement fragiles, atteints de FA et ayant bénéficié d'une première évaluation gériatrique standardisée (EGS) par l'UPSAV au domicile. Nous avons profité de cette population pour définir des objectifs secondaires, notamment mettre en évidence une éventuelle corrélation entre les principaux éléments de l'EGS ou les états de fragilité définis selon le score de Fried avec la prescription des AVK. Enfin, nous avons recherché s'il existait un lien entre les états de fragilité et la FA.

# PREMIERE PARTIE : LE SUJET AGE, POTENTIELLEMENT FRAGILE ATTEINT DE FIBRILLATION AURICULAIRE

## 1. GENERALITES AUTOUR DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

### 1.1 Définition

La FA est le trouble du rythme chronique grave le plus fréquent [11].

Elle se définit par une activité électrique irrégulière anarchique rapide des oreillettes (300 à 600 cycles par minutes) à l'origine d'une inefficacité hémodynamique. Sur l'électrocardiogramme (ECG) les ondes « P » sinusales sont remplacées par des ondes « f » de fibrillation, se traduisant par une ondulation irrégulière de la ligne isoélectrique, très rapide, de fréquence et d'amplitude variables. Il en découle une conduction auriculo-ventriculaire chaotique, à l'origine d'une contractilité ventriculaire irrégulière. Elle est représentée à l'ECG par des QRS irréguliers à une cadence variable ; on parle d'« arythmie complète ».

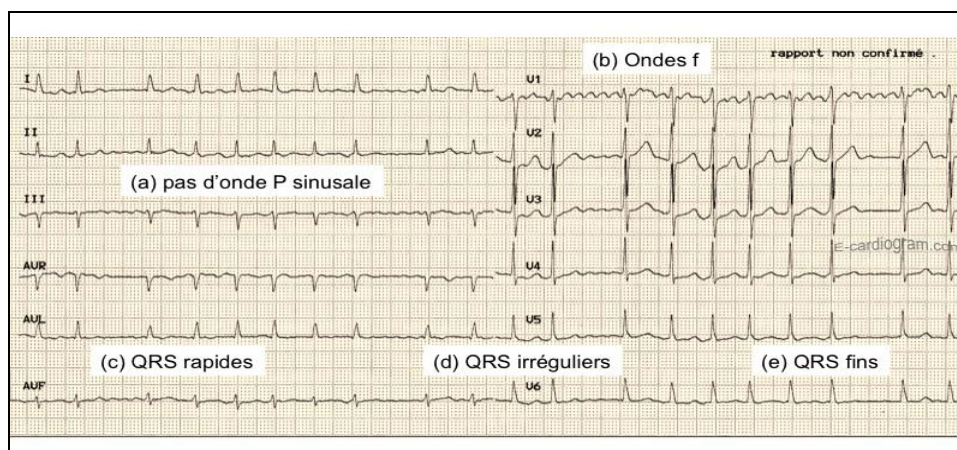


Figure 1 : Aspects électrocardiographiques de la FA

Les mécanismes physiopathologiques de la FA sont multifactoriels et complexes. Près des veines pulmonaires (VP), se constituent des foyers ectopiques rapides, à l'origine du phénomène d'arythmie. L'atteinte du tissu atrial pérennise la FA par le biais de circuits de micro réentrées ou de rotors multiples.

Le remodelage tissulaire, le système nerveux autonome et l'inflammation locale participent également au maintien de ce trouble [12].

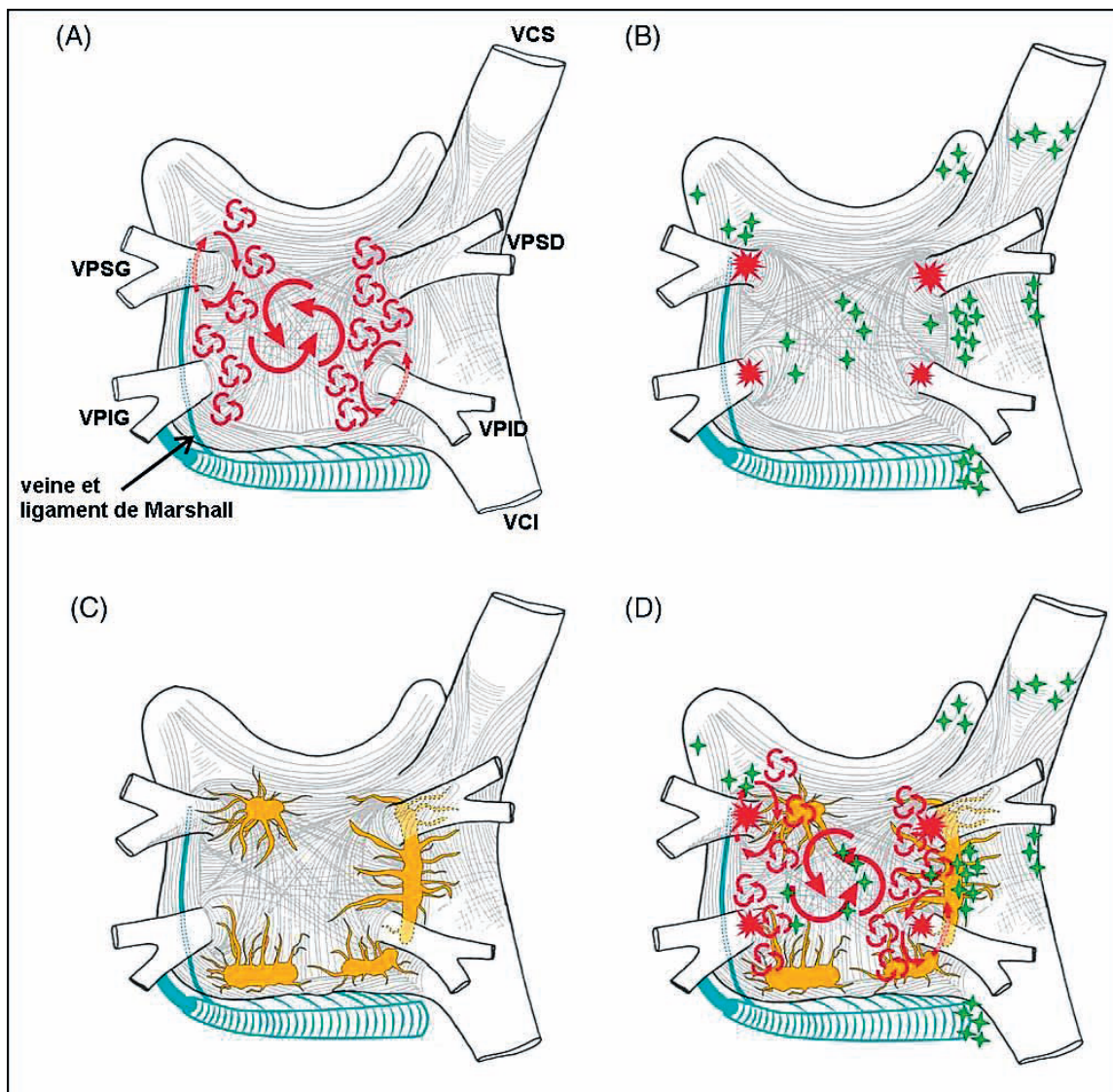


Figure 2: Structure et mécanisme de la FA

A/ Représentation schématique des oreillettes en vue postérieure. L'extension des fibres musculaires dans les VP est indiquée.

Le sinus coronaire (représenté en bleu) est enveloppé par des fibres musculaires connectées aux oreillettes. La veine et le ligament de Marshall (également en bleu) cheminent depuis le sinus coronaire jusqu'à la région entre la VP supérieure gauche et l'appendice auriculaire gauche. Les

*circuits de micro et macro réentrées jouant un rôle dans l'initiation et le maintien de la FA sont représentés par les flèches rouges.*

*B/ Sites communs des foyers déclenchant dans les VP (rouge) ainsi que des foyers non-veineux pulmonaires (en vert).*

*C/ Représentation (en jaune) des quatre principaux plexus ganglionnaires du système nerveux autonome (supérieur gauche, inférieur gauche, antérieur droit et inférieur droit).*

*D/ Composite des différents mécanismes de la FA.*

*(VPSG = veine pulmonaire supérieure gauche; VPIG = veine pulmonaire inférieure gauche; VPSD = veine pulmonaire supérieure droite; VPID = veine pulmonaire inférieure droite; VCS = veine cave supérieure; VCI = veine cave inférieure).*

On distingue plusieurs types de FA selon sa durée, son évolution, sa fréquence et le nombre de récurrence [11, 13] :

- **FA paroxystique** lorsque la FA est récidivante (au moins deux épisodes), auto résolutive et d'une durée inférieure à sept jours.
- **FA persistante** quand l'accès persiste au-delà de sept jours et si une cardioversion électrique ou pharmacologique est nécessaire.
- **FA persistante prolongée** qui dure depuis plus de un an et pour laquelle une stratégie de contrôle du rythme doit être envisagée.
- **FA permanente** quand l'accès se pérennise au-delà de un an malgré une ou plusieurs tentatives de réduction pharmacologique ou cardioversion électrique.

## 1.2 Epidémiologie

La FA représente un tiers des hospitalisations pour trouble du rythme. Ce nombre d'hospitalisations s'est vu augmenter de 60% ces vingt dernières années. Cette arythmie toucherait 2,5 millions de personnes aux Etats-Unis [14] et 4,5 millions de personnes en Europe de l'ouest. [13] Plusieurs études notamment celle de Framingham parlent d'une véritable « épidémie de FA », avec une augmentation de la prévalence d'un facteur 2 à 3 ces trois dernières décennies. Cette pathologie longtemps sous diagnostiquée du fait de ces modes de révélation souvent frustrés, représente un problème de santé publique et économique majeur [15].

On estime que le coût global annuel de la FA en Europe, est de 6 à 10 milliards d'euros et il devrait être multiplié par deux à quatre d'ici 2050 [16, 17]. Il est estimé à 3000 euros par patient et par an, réparti à 52% pour les hospitalisations, 23% pour les traitements, 9% pour les consultations de suivi, 8% pour les explorations complémentaires et 8% pour les activités paramédicales générées et les arrêts de travail [13].

Selon l'étude Framingham la prévalence de la FA est de 0,4% à 1% chez les patients de moins de 60 ans [3]. Celle-ci augmente très nettement avec l'âge pour atteindre plus de 10 % après 80 ans [18, 19]. La médiane d'âge se situe à 75 ans et 70 % des patients ont entre 65 et 85 ans.

Ces données américaines ont été confirmées plus récemment dans l'étude française ALPHA : sur 756 patients inclus, avec un âge moyen de 68,6 ans, un tiers avaient entre 60 et 70 ans, et un tiers entre 70 et 80 ans [15].

La FA est donc un trouble du rythme fréquent, dont la prévalence augmente avec l'âge, notamment chez les personnes très âgées [20].

C'est une pathologie plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec sex ratio homme/femme de 1,6 [17]. La tendance s'inverserait vers 75 ans. De ce fait, le sexe féminin a récemment été introduit comme facteur de risque (FDR) faible dans les nouvelles recommandations de stratification des risques de complications liés à la FA [13, 21].

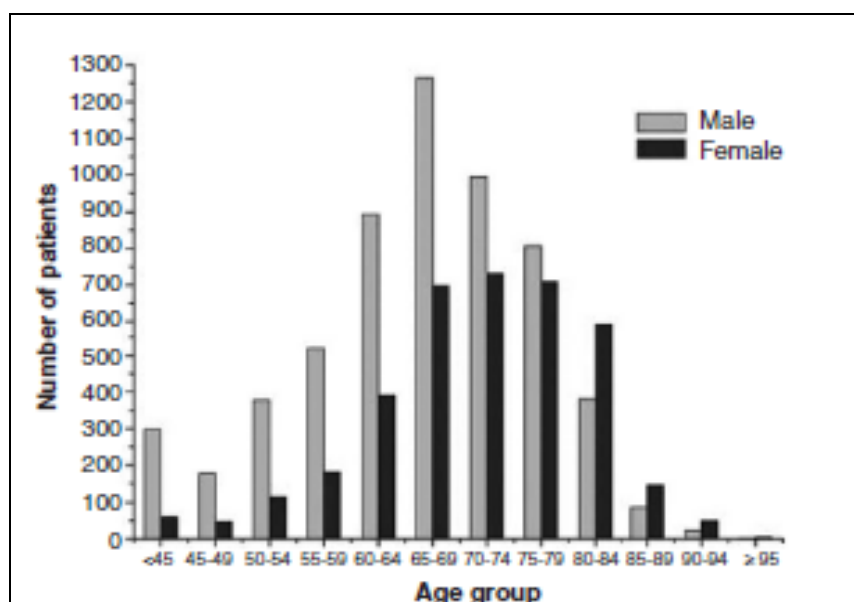


Figure 3 : Répartition de la FA en fonction de l'âge et du sexe [FA en 2010 : un poids croissant ...]



L'incidence de la FA a augmenté de 12% en vingt ans et augmente aussi logiquement avec l'âge. Ce taux passerait de 0,1% par an avant 40 ans à 1,5% chez les femmes et 2% par an chez les hommes après 80 ans [13]. Dans l'étude de Rotterdam, plus récente, on retrouvait des chiffres comparables et un risque cumulé tout venant estimé à 22% chez les femmes et 24% chez les hommes [22]. Ce risque cumulé reste de 15 à 17% en l'absence d'hypertension artérielle (HTA), d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque.

On estime que 25 % de la population occidentale de plus de 40 ans sera un jour atteint de FA, avec des conséquences sur la morbi mortalité variable d'un individu à l'autre

Les FDR associés à la survenue de la FA sont principalement [19]:

- l'âge
- les coronaropathies (risque multiplié par deux ou trois)
- l'insuffisance cardiaque (risque multiplié par six à huit avec une prévalence de la FA augmentant en fonction de la gravité de l'insuffisance selon les stades de la New York Heart Association (NYHA) passant de 4% pour la classe I à plus de 50 % pour la classe IV) [ALPHA Study]
- les valvulopathies (risque multiplié par deux à quatre)
- l'HTA (risque multiplié par deux à trois)
- la surcharge pondérale [17].

### 1.3 Etiologies et modes de révélation

La FA peut être due à un facteur temporaire ou un évènement aigu. Elle est alors potentiellement réversible après traitement ou suppression de la cause : hyperthyroïdie, phéochromocytome, prise de toxique (intoxication aiguë à l'alcool, cocaïne), causes métaboliques (hypokaliémie, dyscalcémie), adrénérgiques (fièvre, effort), vagales (nocturne, postprandiale, effort) ou iatrogènes.

Dans la majorité des cas elle survient sur une cardiopathie sous jacente [23] et il est exceptionnel de rencontrer une FA isolée sur un cœur sain après 65 ans.

L'étude prospective française ALPHA [15] a permis de préciser les causes et symptômes révélateurs de la FA. Les causes prédominantes étaient :

- cardiomyopathie hypertensive à 21,4% (une HTA était retrouvée dans 39,4% des cas)
- cardiopathie ischémique dans 16,6% des cas
- valvulopathie rhumatismale dans 15,2% des cas
- cardiomyopathie dilatée dans 9,2% des cas
- cardiomyopathie hypertrophique dans 4,8% des cas
- valvulopathie non rhumatismale dans 3,3% des cas
- dysfonction du nœud sinusal à 1,2% des cas
- autres cardiomyopathies à 1,2% des cas

Les principales plaintes retrouvées dans l'étude étaient :

- des palpitations à 54,1% des cas (symptôme initial prédominant sur les FA paroxystiques)
- une dyspnée à 44,4% des cas (symptôme initial prédominant sur les FA chroniques équivalent persistante selon la nouvelle classification)
- une asthénie à 14,3%
- une syncope ou lipothymie à 10,4% des cas
- une douleur thoracique à 10,1% des cas

La FA est asymptomatique dans 11% des cas, notamment dans les troubles du rythme persistants et permanents, ou alors être révélée au décours d'une de ces complications, notamment thromboembolique.

## 1.4 Complications de la FA

### 1.4.1 Complications myocardiques et hémodynamiques

La perte de la systole auriculaire et la tachyarythmie des ventricules sont à l'origine du raccourcissement de la diastole. Ce phénomène peut s'accompagner d'une réduction marquée du débit cardiaque, particulièrement chez les patients ayant une dysfonction diastolique sous jacente (HTA, cardiomyopathie hypertrophique ou restrictive, sténose mitrale) [12].

Ces phénomènes peuvent être responsables d'une insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire et/ou foie cardiaque.

De plus un rythme ventriculaire rapide soutenu (> 130 battements par minute) peut entraîner à la longue une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche ; on parle de "cardiomyopathie dilatée rythmique". Celle-ci peut régresser avec le contrôle de la fréquence ventriculaire ou l'ablation de l'arythmie. Ce phénomène encore mal compris serait dû à des mécanismes ischémiques, de remodelages, d'épuisement myocardique et une dysrégulation du calcium [24].

Il existe également une perturbation du flux coronarien normal, secondaire entre autres à une diminution du débit cardiaque et une augmentation des résistances vasculaires liées à l'activation du système sympathique et des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques. Il en résulte une diminution de la réserve coronaire expliquant la survenue d'épisodes d'ischémie myocardique douloureux au cours d'accès rapide. Ces épisodes sont majorés par un réseau coronarien sous jacent pathologique [25].

### 1.4.2 Complications thromboemboliques

On estime que 15 à 20% des AVC seraient imputables à la FA [13]. Ils sont dus à la formation d'un thrombus auriculaire gauche qui résulte de différents mécanismes :

- stase sanguine
- dysfonction endothéliale
- état d'hypercoagulation locale ou systémique

En effet, le thrombus prend naissance le plus souvent dans l'auricule gauche où la stase est la plus marquée. Il est visualisable à l'échocardiographie par voie transoesophagienne.

### 1.4.3 Complications cérébrales et cognitives

Au-delà du risque thromboembolique, la FA activerait les mécanismes de la coagulation débouchant sur un état d'hypercoaguabilité. Cette activation serait à l'origine de la production de microembols subcliniques, à l'origine d'infarctus lacunaires silencieux participant au déclin cognitif. Environ 30 % des patients atteints de FA présenteraient des microembols détectables à l'échodoppler intra-crânien [26]. De plus, les périodes d'hypoperfusion cérébrale due aux fluctuations du débit cardiaque, participeraient aussi aux dommages cérébraux [27]. En effet, la déficience cognitive est de plus en plus reconnue comme liée à un état d'insuffisance cardiaque [28].

Les patients atteints de FA même en l'absence d'AVC manifeste, seraient donc à risque de déficience cognitive et d'atrophie hippocampique [29].

## 1.5 Evaluation du risque thromboembolique

La FA joue un rôle particulièrement important dans la survenue d'AVC chez les sujets âgés.

Ainsi, dans l'étude de Framingham [3] le sur-risque après 50 ans est augmenté d'un facteur 3 à 4. On observait que le nombre d'AVC liés aux autres FDR (insuffisance cardiaque, HTA, cardiopathie ischémique, diabète) diminuait avec l'âge. Cependant, la FA était de plus en plus fréquente chez les sujets âgés.

De même, la part attribuable de la FA dans la survenue des AVC serait de 1,5% à 50 ans à 23% à plus de 80 ans [30]. Ce risque est évalué entre 3 et 5 % par an en l'absence de traitement antithrombotique [3, 17] et est identique dans les FA paroxystiques et permanentes [31].

De nombreuses études ont pu identifier d'autres FDR que l'âge dans la survenue d'AVC chez les patients atteints de FA non valvulaire :

Tableau 1 : FDR d'AVC

FDR	Risque Relatif (RR)
Antécédents d'AVC ou d'AIT	2,5
Diabète	1,7
HTA	1,6
Insuffisance cardiaque	1,4
Age par décade	1,4
Antécédent d'infarctus du myocarde	1,2

Il existe d'autres FDR débattus comme la thyrotoxicose ou le sexe féminin, où un sur-risque a pu être démontré dans certaines études [32, 33].

De nombreux essais ont visé à établir des schémas de stratification du RTE. Des travaux récents ont comparé les cinq scores les plus fréquemment cités: AFI (Atrial Fibrillation Investigators) [33], SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) [32], CHADS<sub>2</sub> score [5], Framingham score [34], l'ACCP 2007. Ils concluent en valorisant le CHADS<sub>2</sub>, par sa simplicité de mémorisation et d'utilisation.

Le CHADS<sub>2</sub> score a pour objectif d'évaluer le risque d'AVC annuel en l'absence de prise en charge thérapeutique. Il nous indique que le pourcentage d'évènements thromboemboliques annuels varie de 1,9% à 18,2% par an, respectivement pour des scores de 0 et 6.

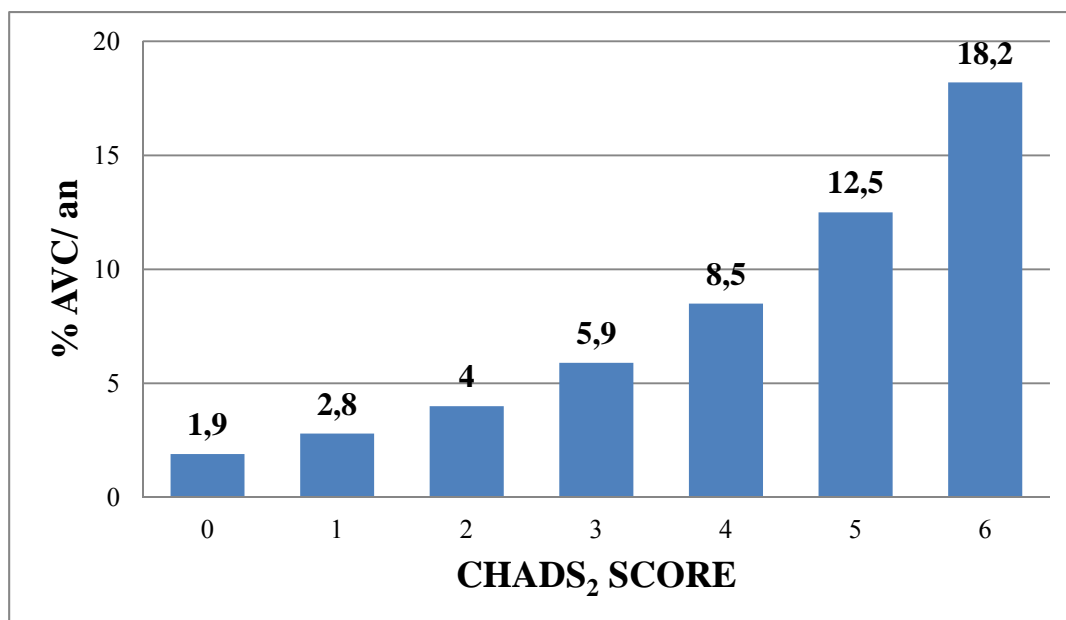


Figure 4 : RTE en fonction du score de CHADS<sub>2</sub> [5]

Tableau 2 : Score de CHADS<sub>2</sub> et RTE

Risque d'AVC	Points
Cardiaque insuffisance	1
HTA	1
Age	1
Diabète	1
Stroke (antécédent d'AVC)	2

Le score de CHADS<sub>2</sub> a été publié par Gages en 2001 et reprenait les cohortes des études AFI [33] et SPAF [32]. Il classifiait les patients ayant un CHADS<sub>2</sub> à 0 comme à « bas risque » d'AVC, de 1 à 2 comme à « risque intermédiaire » et de 3 à 6 comme à « haut risque » [5].

Les recommandations en vigueur s'appuient grandement sur le score de CHADS<sub>2</sub> et prennent en compte le surrisque hémorragique pour guider le praticien dans le traitement de choix à prescrire pour prévenir le RTE. De plus elles tentent de classifier les patients en trois sous-groupes :

- **haut risque** : le risque annuel d'AVC est de plus de 4% justifiant la prescription d'AVK
- **risque intermédiaire** : le risque annuel est entre 2 et 4% et la prescription d'AAP ou d'AVK se discute en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice risque
- **bas risque** : le risque annuel est inférieur à 2% et ne nécessite tout au plus qu'un AAP.

Tableau 3 : Classification des facteurs de RTE dans la FA selon l'ACC/AHA/ESC 2011 [13]

FDR faible ou débattu	FDR intermédiaire	Facteur de haut risque
Sexe féminin	Age supérieur ou égal à 75 ans	Antécédent d'AVC, AIT ou embolie artérielle
Age entre 65 et 75 ans	HTA	Valve mécanique
Cardiopathie ischémique	Insuffisance cardiaque	Rétrécissement mitral
Thyrotoxicose	FEVG 35% ou FR 25%	
	Diabète	

D'un point de vue thérapeutique les recommandations préconisent d'anticoaguler les patients avec un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 2.

En 2011 les autorités de santé ont réévalué les recommandations en vigueur (ACC/AHA/ESC 2006). On constatait par exemple que les patients avec des antécédents d'AVC/AIT était classés comme à haut risque et nécessitant des AVK, alors que Gage les considérait comme étant à risque intermédiaire (score de CHADS<sub>2</sub> à 2).

De plus des essais récents ont montré que les AVK avaient une efficacité supérieure à l'ASA en termes de mortalité et de prévention des AVC, chez des patients ayant un risque intermédiaire selon Gages (CHADS<sub>2</sub> score=1) [35].

Tableau 4 : Recommandations ACC/AHA/ESC 2011 [13] : traitement antithrombotique de la FA.

Nombre de FDR	Traitement
Absence de FDR	ASA de 81 mg à 325 mg par jour ou absence de traitement
1 FDR modéré	ASA de 81 mg à 325 mg par jour ou AVK avec un INR cible entre 2 et 3
1 facteur de haut risque ou plus de 1 FDR modéré	AVK avec une INR cible entre 2 et 3

Suite à ces observations, le score de CHADS<sub>2</sub> a été redéfini par le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [21]. Celui-ci intègre des FDR dits « faibles » tels que le sexe féminin, l'âge entre 65 et 74 ans et les maladies vasculaires, tous coté 1. Aussi, un âge supérieur ou égal à 75 ans est redéfini comme un facteur à haut risque coté 2. En effet de nombreuses études et méta-analyses montrent que le risque individuel d'AVC chez les patients de plus de 75 ans est significativement supérieur par rapport aux patients ayant un autre facteur modéré côté 1.

En conclusion, tout patient ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc supérieur à 1 nécessite une anticoagulation orale.

Tableau 5 : Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et RTE

FDR	Points
Cardiaque insuffisance/dysfonction VG	1
<b>HTA</b>	1
<b>Age ≥ 75ans</b>	2
<b>Diabète</b>	1
<b>Stroke/AIT</b>	2
Vasculopathies (AOMI, Anévrisme, athérosclérose...)	1
<b>Age 65-74ans</b>	1
<b>Sexe féminin</b>	1

Tableau 6 : Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et RTE [21]

Score de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	%AVC par an
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

## 1.6 Prévention médicamenteuse des évènements thromboemboliques

Avant les années 1990, l'utilisation des antithrombotiques pour prévenir les AVC et les embols systémiques était limitée aux patients en FA porteur de cardiopathie rhumatismale ou d'une valve cardiaque [3]. Certaines thérapies étaient préconisées pour éviter le risque de récurrence d'AVC après un premier épisode, ou encore dans certaines cardiomyopathies ou épisodes de cardiomyopathies.



Depuis 24 essais randomisés ont été menés, incluant des patients atteints de FA non valvulaire dont l'âge moyen était de 71 ans. Ces différentes études comparaient les AVK au placebo, à l'ASA, à d'autres AAP ou aux nouveaux anticoagulants oraux.

Tableau 7 : Principaux essais utilisés dans la méta-analyse de Hart [4, 13]

Essais par année	Nombre de patients	Molécule (s) à l'essai
Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirine, Anticoagulation I (AFASAK I) /1989 [36]	1007	AVK, ASA, placebo
Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirine, Anticoagulation II (AFASAK II) /1998 [37]	677	AVK, ASA, LDA+ASA, LDA
Stroke prevention in Atrial Fibrillation I (SPAFI) /1991 [38]	1330	AVK, ASA, placebo
Stroke prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) /1994 [39]	1100	AVK, ASA
Stroke prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III) /1996 [40]	1044	AVK, LDA + ASA
Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) /1990 [41]	420	AVK
Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) /1991 [42]	378	AVK, placebo
Stroke prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF)/1992 [43]	571	AVK, placebo
Européen Atrial fibrillation (EAFT) /1993 [44]	1007	AVK, ASA, placebo
Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA) /1997 [45]	916	AVK, Indobufen
Minidose Warfarine in Nonrheumatic Atrial Fibrillation /1998 [46]	303	AVK, LDA
Prevention of arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation (PATAF) /1999 [47]	729	AVK, LDA, ASA
Stroke prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor In Patients With Atrial Fibrillation (SPORTIF-III) /2003 [48]	3407	AVK, Inhibiteur direct de la thrombine
Stroke prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor In Patients With Atrial Fibrillation (SPORTIF-V) /2005 [49]	3922	AVK, Inhibiteur direct de la thrombine
National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation(NASPEAF) /2004 [50]	1209	AVK, triflusal , AVK+triflusal

### 1.6.1 Warfarine versus Placebo

Cinq grands essais randomisés publiés entre 1989 et 1992 ont évalué l'anticoagulation orale par AVK, en prévention primaire [38, 41, 36, 42, 43] de la maladie thromboembolique, chez des patients atteints de FA non valvulaire versus placebo. Un sixième, publié en 1993 étudiait les AVK en prévention secondaire chez des patients ayant survécu à un épisode d'AVC ou d'AIT [44].

La méta-analyse de Hart publiée en 2007 [4] faisait la synthèse de ces 6 études qui ont toutes montré un bénéfice des AVK comparé au placebo ou l'absence de traitement antithrombotique. La warfarine permettait une réduction de 64% (IC 95% [0,49-0,74]) du RR d'AVC ischémique, similaire en prévention primaire ou secondaire. En excluant les patients ne relevant pas d'une indication à un traitement anticoagulant curatif en phase aigüe ou semi aigüe d'un AVC, l'efficacité préventive était supérieure à 80%.

### 1.6.2 Warfarine versus ASA ou autres AAP

La plupart des études réalisées montrent que l'ASA ne propose qu'une protection modeste contre les AVC chez des patients atteints de FA [36, 37, 38, 39, 40, 44, 47].

La même méta-analyse de Hart [4] montrait une réduction du risque d'AVC de 22% (IC 95% [0,2 ;0,34]) avec l'ASA. La réduction du risque absolu était de 1,5% par an en prévention primaire et de 2,5% par an en prévention secondaire. Cette étude concluait que des doses ajustées de warfarine réduisaient le RR d'AVC de 39% (95% IC [0,22 ;0,52]) en comparaison à l'ASA.

L'étude de non infériorité ACTIVE [31] (Atrial Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of vascular Events), a comparé dans le « bras W » l'efficacité des AVK versus une association de clopidogrel et d'ASA, utilisée en prévention d'événements vasculaires incluant les AVC chez des patients en FA. L'anticoagulation s'est révélée nettement plus efficace que l'association clopidogrel-ASA chez des patients avec un ou plusieurs FDR d'AVC ; cette étude a dû être interrompue prématurément suite à la survenue de fréquents événements hémorragiques avec l'association.

L'étude utilisant l'autre bras ACTIVE, le bras A, a comparé le clopidogrel plus ASA à l'ASA seule. Les patients inclus dans ce bras étaient ceux pour lesquels le choix de l'investigateur s'était porté plutôt sur l'ASA et non pas sur les AVK. Un total de 7554 patients a été inclus dans cette étude, avec un score CHADS<sub>2</sub> moyen de 2. Le critère principal de jugement était la survenue d'événements tels qu'un AVC, un infarctus du myocarde, une embolie systémique hors système

nerveux central ou un décès de cause vasculaire. Cette association c'est montrée plus efficace que l'aspirine seul, mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique [51].

### 1.6.3 Warfarine versus nouvelles molécules anticoagulantes

Comme nous l'avons vu ci-dessus, le traitement par AVK est actuellement le traitement anticoagulant de référence. Or, nous verrons plus loin que les contraintes qu'il engendre exposent les patients à une sous-prescription. La recherche s'oriente donc vers le développement de nouvelles molécules, agissant à différents niveaux de la chaîne de coagulation, avec pour objectif de permettre une anticoagulation stable et limitant les contraintes liées aux AVK.

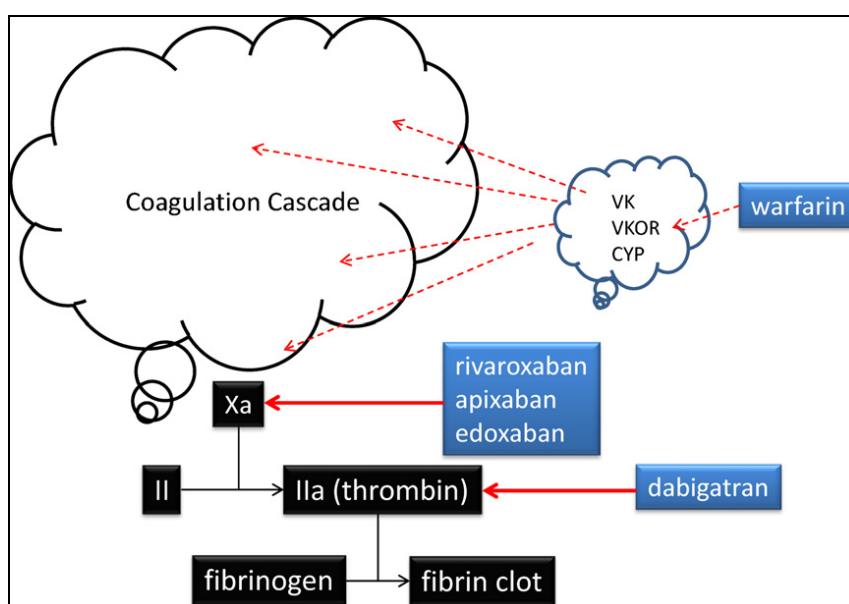


Figure 5 : Niveau d'activité des molécules anticoagulantes dans la cascade de la coagulation [52]

#### 1.6.3.1 Le dabigatran etexilate PRADAXA<sup>®</sup> : inhibiteur direct de la thrombine

Le dabigatran etexilate est une prodrogue, qui, après son administration par voie orale est convertie en une substance active, le dabigatran. C'est un inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine qu'elle soit sous sa forme libre ou liée à la fibrine. Il n'est pas métabolisé par le cytochrome P450, ce qui réduit le risque d'interaction médicamenteuse; il n'existe pas non plus d'interaction avec l'alimentation. Il ne demande, en théorie, aucune surveillance biologique.

L'étude RELY a comparé le dabigatran etexilate à la warfarine, en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients ayant une FA non valvulaire [53].

Depuis février 2012, le dabigatran initialement indiqué en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (AMM 2008), a obtenu une extension d'AMM dans la FA : « Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs des FDR suivants :

- ✓ antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
- ✓ fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- ✓ insuffisance cardiaque symptomatique, classe  $\geq 2$  NYHA
- ✓ âge  $\geq 75$  ans ou âge  $\geq 65$  ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou HTA » [54].

Remarque : le ximelegatran premier médicament de la classe des antithrombines directes par voie orale avait démontré un effet de non infériorité par rapport aux AVK dans deux études (SPORTIF-III et SPORTIF V) [49, 48] mais n'a pu être mis sur le marché en raison d'une toxicité hépatique.

#### 1.6.3.2 Les anti-Xa per os

##### - le rivaroxaban XARELTO® : inhibiteur direct du facteur Xa

Le rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct, compétitif et réversible du facteur Xa, responsable de catalyser la conversion de la prothrombine en thrombine ; par conséquent, il exerce une action inhibitrice sur les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation.

Ce médicament a tout d'abord obtenu l'AMM en post opératoire d'une chirurgie orthopédique comme le dabigatran. Dans l'étude ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once-Daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vit K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*) il a pu être comparé à la warfarine en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients ayant une FA non valvulaire [55] et a montré une non infériorité à la warfarine dans cette indication. De plus, on retrouvait une diminution significative des hémorragies fatales, notamment intra crâniennes, mais plus d'hémorragies graves du tractus gastro-intestinal.

En mars 2012 le comité de transparence de l'HAS lui a attribué une extension d'AMM dans la FA : « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que :

- ✓ antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- ✓ fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- ✓ insuffisance cardiaque symptomatique, classe  $\geq 2$  NYHA

- ✓ âge  $\geq 75$  ans ou âge  $\geq 65$  ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle » [56].

- **l'apixaban : ELIQUIS®**

L'étude AVERROES (*Apixiban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes*) a étudié l'apixiban, substance anti-Xa à raison de 5 mg deux fois par jour, contre de l'ASA à des doses de 81 à 324 mg. L'essai a été réalisé chez des patients ne pouvant recevoir des AVK. Il a été arrêté prématurément devant la réduction significative des AVC et embolies systémiques (critère principal) pour un risque hémorragique équivalent. Il est attendu les résultats de l'étude ARISTOTLE en double aveugle comparant l'apixaban à la warfarine à dose efficace.

Remarque : d'autres molécules comme l'endoxaban et le bretixaban sont actuellement en essai de phase II de développement.

## 2. DU CONCEPT AUX OUTILS DE REPERAGE DU SUJET AGE FRAGILE

### 2.1 Définition

Le terme de « fragilité » est largement utilisé dans le langage courant. Le Larousse définit la fragilité comme « le caractère de ce qui est fragile, de ce qui se brise facilement » (exemple : un édifice). Ou encore comme « le caractère précaire, vulnérable et instable » (exemple : une théorie). Une personne fragile est défini comme « quelqu'un qui manque de robustesse » (exemple : un convalescent). Pour le Robert une personne fragile est « une personne de constitution faible et de fonctionnement délicat qui est sujet à se détériorer ou à être malade ».

La fragilité constitue de nos jours un concept porteur et largement utilisé en pratique gériatrique. Il permet de mieux cerner les spécificités d'une spécialité récente. En effet à l'aire des statistiques et de l'épidémiologie depuis l'avènement de la santé publique, ce concept permet de propulser la gérontologie dans l'aire de la médecine moderne préventive et prédictive.

Pour Gonthier, être « fragile » peut être reconnu comme un état entre pathologie et normalité, chez des individus présentant une grande variabilité interindividuelle dans le processus de vieillissement normal. Il ajoute que « cette démarche permet d'intégrer, en plus de l'approche médicale, les

données physiologiques et fonctionnelles qui caractérisent l'état antérieur d'un sujet âgé avant l'étape diagnostique et thérapeutique » [57].

Cependant à ce jour, il n'existe pas de définition consensuelle de la fragilité. Celle-ci dépend de la perception des acteurs de soins et de l'avancée des recherches au cours de l'évolution du concept. Il en résulte différentes approches [58] :

- **médicale classique ou biologique**, considérant comme sujets âgés fragiles ceux rentrant dans les grands syndromes gériatriques (immobilité, chuteurs, syndrome confusionnel, incontinence, déshydratation, polymédication...)
- **fonctionnelle**, définissant la fragilité comme le fait d'être dépendant d'un tiers dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. Un sujet non fragile se définirait donc comme un individu capable de garder son autonomie fonctionnelle lorsqu'il est malade [59]
- **physiologique ou fondamentale**, décrivant le sujet fragile comme celui qui est en perte de ses réserves physiologiques neuromusculaires, endocriniennes et immunitaires altérant ses capacités d'homéostasie
- **dynamique**, qui considère qu'au cours d'évènements stressants médicaux, psychologiques ou sociaux, l'individu a une plus grande susceptibilité à l'incapacité
- **multifactorielle**, où certains auteurs pensent que la fragilité est la conséquence du cumul d'évènements divers biologiques, médicaux, psychologiques, sociaux, environnementaux...

En se souscrivant des différentes approches de réflexion on peut alors définir le concept de fragilité comme un état instable correspondant à une sous-population de personnes âgées soumises à une désadaptation des systèmes homéostatiques. Ce phénomène aboutit à un déficit progressif des fonctions physiologiques et cellulaires, avec une diminution des capacités de réserve et une limitation précoce des aptitudes relationnelles et sociales. Cette limitation représente souvent le premier signe tangible d'une vulnérabilité. Il en résulte un déclin fonctionnel et une diminution des aptitudes à faire face. Ce concept distingue la fragilité de l'incapacité [9].

Récemment, en 2005, Rockwood a décrit la fragilité comme un syndrome multidimensionnel de pertes de réserves (en énergie, cognitives, de capacité physique, de santé...) qui donne lieu à une vulnérabilité [10].

## 2.2 Épidémiologie

Contrairement aux croyances communes, toutes les personnes âgées ne sont pas fragiles. Seulement 3 à 7% des personnes entre 65 et 75 ans sont fragiles [60]. L'incidence de la fragilité augmente avec l'âge pour atteindre plus de 32% après 90 ans [61].

Après avoir exclu une pathologie intercurrente, 7% des personnes de plus de 65 ans et 20% des plus de 80 ans [60] sont touchés par la fragilité. Une récente étude de 2012, réalisée en milieu hospitalier retrouvait une incidence de la fragilité plus élevée et qui augmentait avec l'âge : 28,8% pour les personnes de moins de 65 ans et 41% pour les personnes de plus de 75 ans [62].

La fragilité se pose comme un facteur prédictif d'évènements négatifs. En effet certains travaux montrent qu'ajusté à l'âge, au sexe, et à la race, la présence de maladies concomitantes ou d'un tabagisme, augmenterait de 1,2 à 2,5 fois le risque de chute, d'institutionnalisation et de mortalité [9]. Fried a essayé de dégager un phénotype de fragilité en s'appuyant sur la cohorte de la « Cardiovascular Health Study » (CHS). Il a ainsi retrouvé une incidence de la fragilité à 7%, stable à 4 ou 7 ans d'évaluation. Dans une autre cohorte essentiellement afro-américaine, l'incidence était plus élevée : 11% à 4 ans d'évaluation. Les FDR retrouvés étaient l'âge, le sexe féminin, la race, le niveau d'éducation, un état de santé précaire, la présence de comorbidités ou d'incapacités (mais sans concordance), la dépression et la présence de maladies chroniques.

La fragilité est associée à une plus grande mortalité chez les femmes que chez les hommes, et cet effet est indépendant de l'incapacité ou de la présence de maladies chroniques. Chez les hommes, la définition statique de la fragilité est plus prédictive de mortalité que la définition dynamique [63].

## 2.3 Physiopathologie

La fragilité couplée au vieillissement normal est associée à de nombreuses modifications physiologiques telles que la sarcopénie, les dysrégulations neuro-endocrines et les anomalies du système immunitaire. Différentes théories et hypothèses physiopathologiques s'affrontent. Cependant, de plus en plus d'arguments laissent penser qu'un état inflammatoire à minima chronique, jouerait un rôle clef dans la survenue des états de fragilité.

### 2.3.1 Approche biologique et hormonale

De nombreux auteurs ont démontré un lien entre les états fragiles, pré-fragiles et un niveau d'inflammation à minima chronique. Ainsi, Walston en 2002, a observé une élévation des marqueurs de l'inflammation tels que la protéine C-Réactive (CRP), les monocytes, les neutrophiles et le fibrinogène qui seraient à l'origine d'une activation et d'une augmentation des taux d'Interleukine 6 (IL6). Il s'y associe une augmentation des marqueurs thrombotiques tels que les DDimères et le facteur VIII. Walston a travaillé sur une cohorte de patient issu de la « CHS » et cette différence restait significative même après exclusion des patients atteints de diabète ou de maladies cardiovasculaires [61].

Dans une autre étude, Leng a observé une relation inverse entre le taux d'IL6 et le taux d'Hb et d'hématocrite chez des sujets fragiles, asthéniques et anémiés. Cette observation n'était pas retrouvée dans le groupe des pré-fragiles [64]. Des taux élevés de cytokines, surtout du tumor necrosis factor (TNF) ont également été retrouvés et seraient associés à une augmentation du risque de sarcopénie ou de cachexie.

Dans la fragilité on voit donc que l'inflammation favorise un état catabolique neuro-hormonal, à l'origine d'une redistribution des acides aminés à partir du muscle squelettique conduisant à une perte profonde de masse musculaire [65]. De ce fait, le muscle étant le principal réservoir en acides aminés, les modifications du métabolisme musculaire et la perte de masse musculaire sont essentiels dans la survenue de la fragilité.

Des travaux de recherches récents ont attribué ces modifications à un état de sénescence cellulaire via un dysfonctionnement mitochondrial qui serait à l'origine de la production de radicaux libres, d'une diminution des capacités de réparation de l'ADN et de la réduction des télomères. Il en résulte des cellules incapables de se développer mais ayant acquis une résistance à l'apoptose, stimulant la sécrétion de cytokines inflammatoires [66].



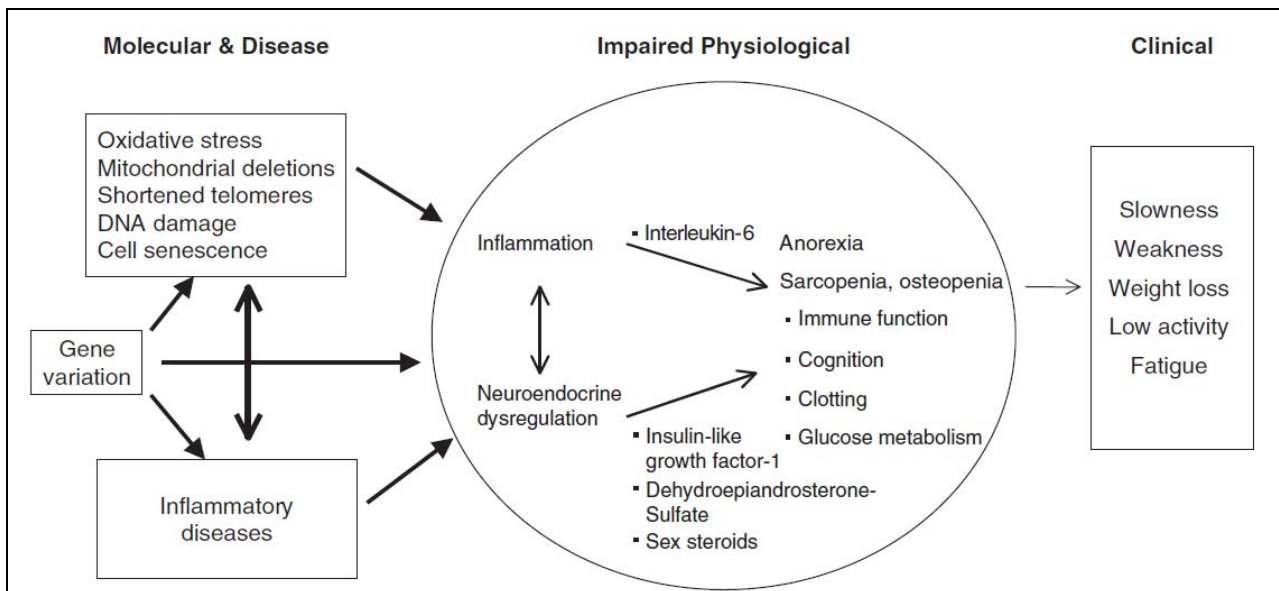


Figure 6 : Hypothèses physiopathologiques : de l'atteinte moléculaire à l'expression clinique de la fragilité selon les critères de Fried [66]

Les états fragiles sont aussi associés à une dysrégulation endocrine. Ainsi, Leng a observé une relation inverse entre les taux d'IL6 et d'IGF1 (Insulin Growth Factor) régulant le développement et la croissance cellulaire. De plus la dehydroepandioestérone, hormone stéroïde androgénique, précurseur de la testostérone jouant un rôle dans le maintien de la masse musculaire et l'inhibition des processus inflammatoire [67] était également diminuée. Ces anomalies participent activement à la sarcopénie tout comme les états d'intolérance au glucose plus fréquemment retrouvés dans les états de fragilité [68]. Il en résulte une hyperinsulinémie qui, associée à une hypertriglycérinémie, participe au déclin cognitif et à la perte d'appétit par une surproduction de leptine [60].

Les changements de composition corporelle, notamment l'augmentation relative et absolue en masse grasse constituent un autre aspect important de la pathogénèse de la fragilité. Les données de la « CHS » ont montré que les sujets fragiles ont une prédisposition à développer une insulino-résistance, une obésité centrale ou un syndrome métabolique. Certains auteurs parlent même d'obésité « sarcopénique » pour décrire un individu dont la fragilité est réellement à « l'intérieur », se traduisant par une augmentation de masse grasse, se substituant et infiltrant la masse maigre [69]. Aussi, en période de stress et avec l'avancée en âge, il existerait une augmentation de la réponse hypophysaire et des taux de cortisol. Ces taux élevés de cortisol augmentent le risque d'infarctus, de sarcopénie et d'insulinosécrétion [70].

Plus récemment, la Grehlin, puissant ligand endogène du growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) produit par les cellules stomacales a été mise en évidence. Il s'agit d'un oréxigène circulant contrôlant les dépenses énergétiques, adipeuses et la sécrétion d'hormone de croissance. Via les lymphocytes T et les monocytes le complexe [GHS-R – Grehlin], est un inhibiteur dose-dépendant des cytokines pro inflammatoires induites par la leptine. Cette découverte ouvre une voie thérapeutique future dans la prise en charge des états de cachexie via des agonistes de synthèse du complexe [71].

Certains états carenciels seraient également associés à la fragilité. Burtalli a identifié une association entre la survenue d'un état fragile et un apport énergétique inférieur à 20 kilocalories par kilogramme et par jour [72]. De plus, des études ont montré que l'état de fragilité était significativement corrélé à une carence en vitamine D [73]. Les données de l'étude inCHIANTI réalisée en Italie ont montré une association statistiquement significative entre la survenue de fragilité et de faible taux de vitamine E (alpha tocophérol), un des plus importants antioxydants humains [74]. Dans un autre essai (Women's Health and Aging Studies I and II) menée chez des femmes âgées de 70 à 80 ans, les déficiences en vitamine B12, carotinoïde, vitamine D et oligoéléments étaient plus fréquentes dans le groupe de patientes fragiles [75].

### 2.3.2 Théorie cardiovasculaire

La fragilité est aussi associée à une augmentation significative des maladies cardiovasculaires, pulmonaires et au diabète [76, 77]. Celle-ci, serait identifiée chez 25 à 50% des patients atteints de maladies cardiovasculaires. De plus, les études montrent qu'il existe un lien tant au niveau épidémiologique que physiopathologique [8].

En effet, on reconnaît que ces deux entités sont liées à une inflammation chronique à minima, avec une augmentation des marqueurs circulants comme nous l'avons vu précédemment [61]. Il est bien établi aujourd'hui que ce processus joue un rôle important dans l'oxydation des lipoprotéines et l'activation plaquettaire favorisant l'athérosclérose [78].

Indépendamment de sa participation à une inflammation chronique, la résistance à l'insuline conduit à une déficience de la dégradation des protéines musculaires, ce qui entraîne à son tour une disponibilité réduite en acides aminés nécessaires à la réparation de fonctions endommagées.

Dans ce cercle vicieux, les hauts niveaux d'interleukines et de TNF- $\alpha$  sont associés à une perte de masse musculaire et, comme on peut le comprendre, à une plus grande vulnérabilité aux dysfonctionnements myocardiques [79].

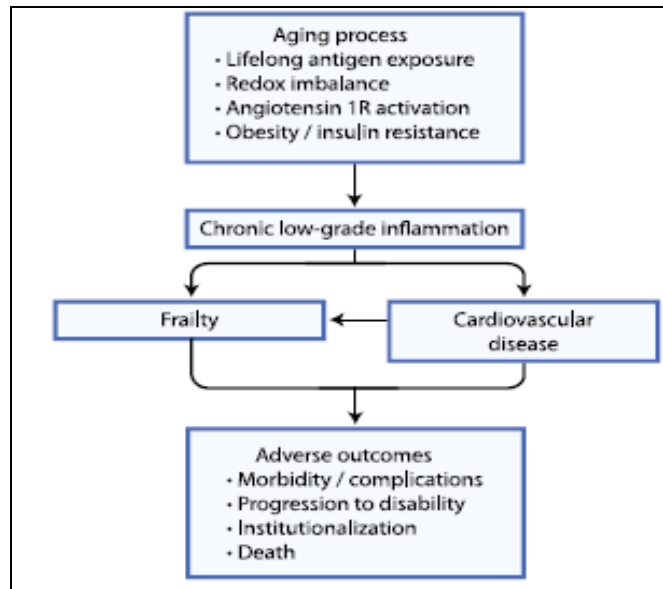


Figure 7 : Mécanismes reliant la fragilité aux maladies cardiovasculaires [77]

### 2.3.3 Théorie des cycles infernaux

Fried propose l'hypothèse d'un cycle de fragilité associé à un déclin énergétique et des réserves fonctionnelles [9]. Les éléments centraux de ce cycle sont ceux souvent identifiés comme étant les signes cliniques et les symptômes de la fragilité [80].

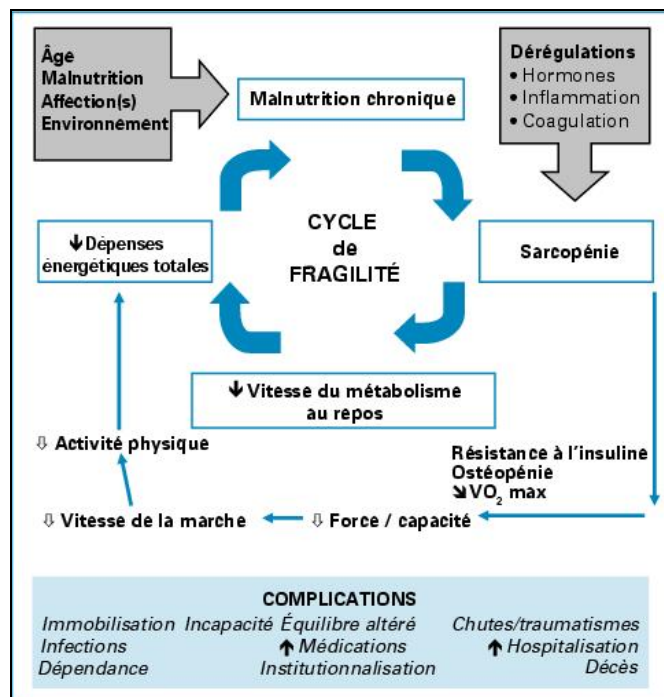


Figure 8 : Théorie des cycles (adaptée de [9])

## 2.4 Outils de repérage et de diagnostic de la fragilité

### 2.4.1 Outils spécifiques : les modèles de dépistage de la fragilité

Les caractéristiques d'un bon modèle de dépistage sont :

- l'identification de la population à risque
- la rapidité de son utilisation
- la reproductibilité à travers le temps des résultats
- le faible coût d'utilisation.

Pour le clinicien, l'intérêt d'un bon test de dépistage repose sur son niveau de puissance quant à la prédiction d'évènements défavorables comme la morbidité, l'institutionnalisation ou la mortalité.

Plusieurs modèles ont été créés, et la difficulté réside dans le fait que les plaintes sont multiples et multidimensionnelles. Cependant deux approches sont largement discutées :

- la définition phénotypique de Fried et ses collègues, basée sur les données de la « CHS »
- l'index de fragilité développé par Rockwood et ses collaborateurs

#### 2.4.1.1 Modèle de fragilité de Fried

Il s'agit d'une méthode basée sur le qualitatif visant à déterminer un « phénotype de fragilité ». Fried y définit plusieurs symptômes et signes cliniques, formant ensemble un syndrome gériatrique. Contrairement à la méthode de l'indice de Rockwood, le phénotype peut exclure la présence de comorbidité(s) ou de handicap(s). L'identification d'un phénotype « fragile » peut ainsi permettre de prévenir les conséquences, notamment en termes de déficience ou de handicap qui sont déjà intégrés dans la méthode de calcul de l'indice de fragilité de Rockwood.

Fried et ses collaborateurs définissent la fragilité comme une vulnérabilité physiologique liée au vieillissement, conséquence d'une altération des réserves homéostatiques et d'une baisse des capacités de l'organisme à répondre au stress [9].

Il définit cinq critères de manifestations cliniques de fragilité définissant ainsi un syndrome. Avec ce modèle, les concepts de fragilité, d'incapacités et de comorbidités sont bien différenciés. L'élaboration de ce concept a reposé sur les données recueillies de la « CHS » incluant une cohorte de 5317 hommes et femmes de 65 ans et plus (4735 recrutés entre 1989 et 1990, et 582 issus d'une

deuxième cohorte afro-américaine recrutée entre 1992 et 1993), évaluée initialement, puis par un examen annuel et un entretien téléphonique tous les 6 mois pendant 4 à 7 ans suivant la cohorte. Diverses données ont été recueillies : la survenue de maladie, d'hospitalisation, de chute, d'incapacité ou de décès.

Les analyses de Fried ont permis de distinguer les états de fragilité de la perte d'autonomie et des incapacités. Seulement 27% de ceux qui étaient fragiles avaient des difficultés dans la réalisation des échelles de vie quotidienne Activities Daily Living (ADL). Cependant, on constatait une augmentation progressive de l'invalidité avec une fragilité croissante. A l'inverse, dans le groupe ayant des difficultés dans la réalisation des échelles ADL, seulement 28% étaient fragiles. De ceux qui étaient fragiles, 46% avaient une comorbidité, 6% une incapacité et 22% avaient à la fois une comorbidité et une incapacité ; enfin, 27% n'avaient ni comorbidité ni incapacité [9].

Cinq paramètres ont été mis en évidence pour caractériser le phénotype fragile (ANNEXE 1):

- **perte de poids** : non intentionnelle de plus de 4,5 kg dans la dernière année
- **force de préhension**
- **mauvaise endurance** : fatigue rapportée par le patient à partir des 2 questions du CES-D évaluant la symptomatologie dépressive
- **vitesse de marche** : sur 4,5 mètres
- **sédentarité** : mesure des dépenses énergétiques hebdomadaires

Les patients qui répondent à 3 critères sont qualifiés de « **fragiles** » alors que ceux qui en présentent 1 ou 2 sont « **pré-fragiles** ».

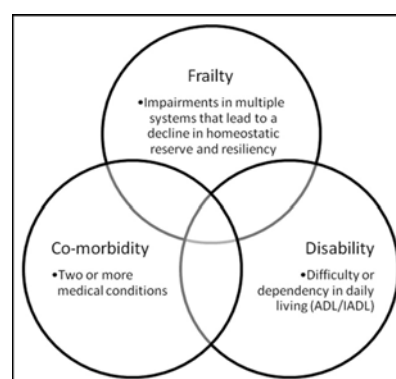


Figure 9 : Relation entre fragilité, comorbidité et incapacité [76]

La fiabilité de ces critères a été étendue à d'autres populations, notamment à la cohorte de la Women's Health and Aging Studies (WHAS). Une étude menée par Bandee-Roche a montré une cohérence avec la théorie de Fried qui avait conceptualisé la fragilité comme un syndrome. Les critères de Fried pour définir un phénotype fragile peuvent être appliqués dans d'autres populations que la CHS [81].

#### 2.4.1.2 L'index de fragilité de Rockwood

L'index de fragilité de Rockwood et al. est un modèle moins fondé sur les déficiences spécifiques, mais plutôt sur le nombre cumulé des déficits de santé. Cet outil est donc basé sur une méthode quantitative.

En 2005, à partir de l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement (CHSA), Rockwood et ses collaborateurs ont proposé de définir la fragilité comme un syndrome multidimensionnel avec perte des réserves physiologiques, augmentant la vulnérabilité des individus [10]. L'outil développé (CHSA Frailty Scale) est une échelle clinique sur 7 points, basée sur l'évaluation de 70 items dans lesquels on retrouve des symptômes, des signes cliniques que des maladies ou des incapacités.

*Tableau 8 : Echelle de fragilité de Rockwood basée sur l'étude canadienne « santé et vieillissement » [82]*

1 : Très bonne forme physique : robuste, actif, énergétique, motivé et en pleine forme. Activité physique régulière
2 : Bonne forme physique : sans maladie active mais moins en forme que dans le groupe I.
3 : Bonne forme physique avec le traitement des comorbidités : symptômes de la maladie sont bien contrôlés par rapport au groupe IV
4 : Apparence de vulnérabilité : non dépendant, mais plainte d'être ralenti et d'avoir des symptômes de leur maladie
5 : Légèrement fragile : avec une dépendance limitée aux IADL
6 : Modérément fragile : aides nécessaires aux ADL et IADL
7 : Sévèrement fragile : complètement dépendant dans les ADL ou avec une maladie terminale.

Ce modèle comporte des limites :

- absence de distinction entre le concept de fragilité de comorbidités et d'incapacités
- manque de précision de certains items (problèmes affectifs par exemple)
- appel à la subjectivité du clinicien
- temps pour sa réalisation long.

Néanmoins, cette approche est reproductible et a une bonne valeur prédictive en termes de mortalité et d'évitement d'institutionnalisation [10].

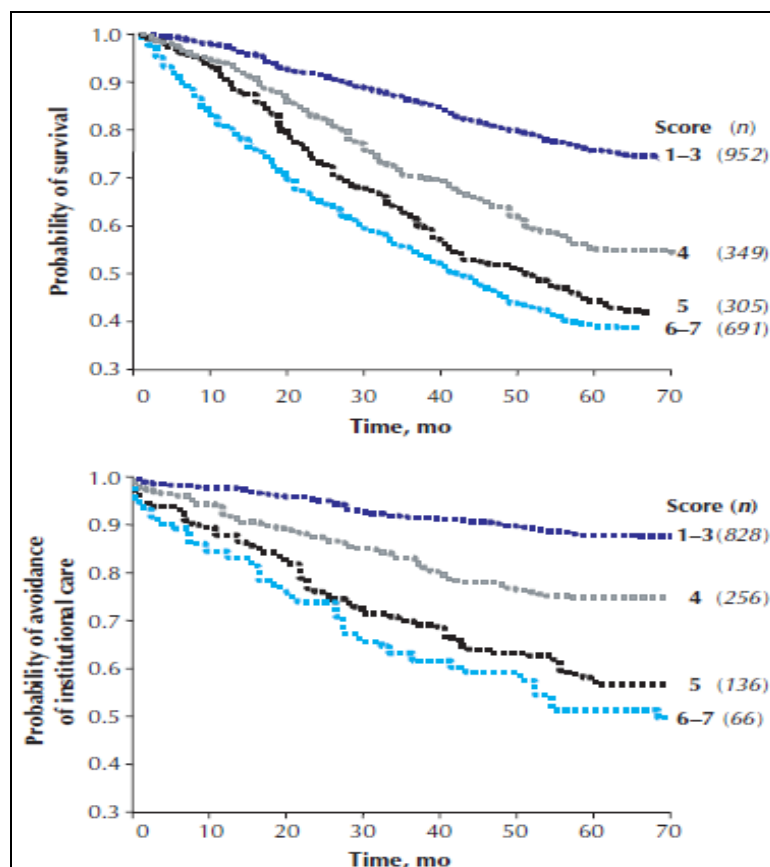


Figure 10 : Probabilité de survie et d'évitement de prise en charge en institution dans le temps, en fonction de l'échelle de fragilité de Rockwood, basée sur l'étude canadienne santé et vieillissement (CHSA)

## 2.4.2 Evaluation gérontologique standardisée (EGS)

### 2.4.2.1 Définition

La gériatrie est une spécialité qui prend en charge la personne âgée polypathologique. Pour remplir cette tâche, le raisonnement médical traditionnel uniciste, doit s'enrichir d'une approche fonctionnelle multi systémique et biopsychosociale. En effet, face à la décompensation fonctionnelle, la démarche classique visant à regrouper un faisceau de symptômes pour définir une maladie unique, n'est plus adaptée. Cette démarche multidisciplinaire faisant intervenir des médicaux, paramédicaux et la famille, permet grâce à l'EGS, la planification de soins médicaux, psychosociaux et de réadaptation [83].

Cette démarche permet d'identifier la personne âgée vulnérable, à haut risque de décompensation fonctionnelle dans le processus dynamique de fragilisation. A ce jour et en pratique courante, elle reste la seule méthode utilisée dans l'identification de ce processus.

En 1984, J.P Bouchon a proposé un schéma modélisant la décompensation fonctionnelle de la personne âgée selon un processus d' v nement en cascade « 1+2+3 » pouvant l'entraîner dans l'insuffisance.

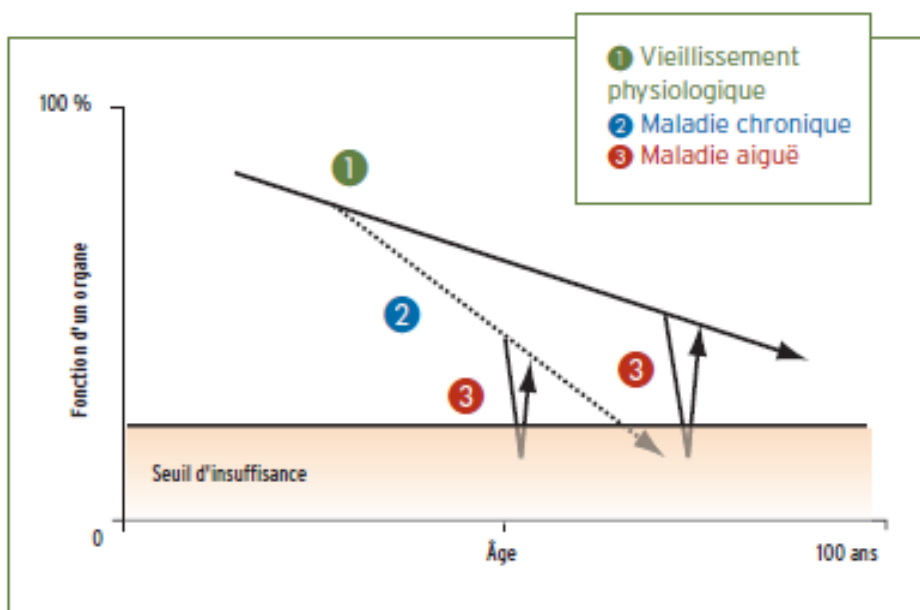


Figure 11 : "1+2+3" de Bouchon [84]

Sur ce schéma, l'abscisse représente l'âge du patient. En ordonnée, on retrouve la fonction d'organe qui est au maximum de 100%. Un seuil clinique d'insuffisance est représenté et marque le niveau de décompensation fonctionnelle (confusion, insuffisance cardiaque aigu e, chute...).



La courbe 1 représente les effets du vieillissement physiologique sur la fonction d'organe.

La courbe 2 représente l'effet d'une maladie chronique se greffant sur les effets du vieillissement d'organe et altère la fonction d'organe.

La courbe 3 représente le facteur aigu de décompensation pouvant être par exemple un stress aigu, une pathologie iatrogénique ou encore une affection médicale aiguë.

Selon ce modèle, le vieillissement isolé n'aboutit jamais à une insuffisance contrairement à une maladie chronique isolée. L'effet couplé des deux, peut maintenir une capacité fonctionnelle suffisante jusqu'à un certain âge, pour ne pas tomber dans l'insuffisance [84].

En se tenant à ce modèle, le dépistage et la prise en charge précoce d'évènements aigus ou de maladies chroniques, peuvent limiter dans le temps le passage à un seuil d'insuffisance. L'EGS joue là un rôle majeur, en mettant en place des actions d'accompagnement environnementales précoces, nécessaires au maintien des réserves fonctionnelles et de l'autonomie.

#### 2.4.2.2 Les intérêts de l'EGS

De nombreuses études ont démontré les bienfaits de l'EGS notamment en secteur hospitalier.

En 1993, une méta-analyse a été publiée par Stuck et al. [85]. Elle portait sur 28 essais randomisés contrôlés, et regroupait 4929 sujets affectés à l'évaluation et 4912 sujets témoins. Les auteurs ont conclu à un impact significatif de l'EGS sur la morbi-mortalité. Sur les patients évalués en unité d'hospitalisation gériatrique (GEMU : hospital geriatric evaluation and management unit), une réduction du risque de mortalité à 6 mois de 35% a été observée. Dans le groupe vivant au sein d'une communauté de personnes âgées non institutionnalisées (HAS : home assessment service) et ayant bénéficié d'une EGS, le risque de mortalité à 36 mois était réduit de 14%. Le risque global d'hospitalisation était également réduit de 12%. Aussi, la survie au domicile à un an était augmentée de 26% sur l'ensemble des groupes des essais combinés. Néanmoins, aucun effet significatif n'a été constaté sur la survie malgré une tendance à l'amélioration, pour les programmes de soins exclusivement ambulatoires (HHAS : hospital home assessment service et OAS : outpatient assessment service). Stuck a aussi observé une amélioration globale des fonctions cognitives de 41% à un an sur l'ensemble des essais combinés, ainsi qu'une amélioration du statut fonctionnel de 72% dans le groupe d'essais GEMU.

### 2.4.2.3 Les outils d'évaluation de l'EGS

#### 2.4.2.3.1 Evaluation du statut fonctionnel, du degré d'autonomie et de la dépendance globale

Il est primordial d'évaluer la dépendance des personnes âgées.

La dépendance est un état où une personne est dans l'impossibilité de satisfaire à un ou plusieurs actes de la vie quotidienne, sans avoir recours à une aide technique ou humaine. Elle est la conséquence d'une ou plusieurs incapacités, dues à de déficiences, des maladies qui conduisent à la limitation d'activités ou à des restrictions de participation.

Afin d'évaluer l'autonomie personne, la charge en soins ou le coût de la dépendance, différentes échelles peuvent être utilisées :

- **l'échelle ADL** ou indice de KATZ (ANNEXE 2): elle évalue les capacités d'un individu à réaliser les gestes courants de la vie quotidienne : capacités d'habillage, d'hygiène corporelle, de continence, de transfert et de prise alimentaire [86]. Elle est considérée comme une référence dans la littérature internationale et constitue un indice fortement prédictif en termes de morbi-mortalité [87].
- **l'échelle IADL** (Instrumental ADL) de LAWTON (ANNEXE 3) [88] aussi très utilisée. Elle permet d'évaluer les activités impliquant l'utilisation de fonctions cognitives dites instrumentales (élaboration de stratégies exécutives, calcul...). Elle se base sur la capacité à utiliser le téléphone, préparer ses repas, faire son ménage, faire ses courses, prendre un moyen de transport, gérer sa prise de médicament et gérer son budget. L'individu évalue lui-même ses capacités instrumentales, il est parfois nécessaire d'impliquer un proche, un aidant ou la famille pour valider les informations ou mettre le patient en situation. De plus, cette échelle permet parfois de dépister certains troubles des fonctions exécutives parfois premier signe d'une démence type Alzheimer.
- **le système de mesure de l'autonomie fonctionnelle** (SMAF) [89], qui est un instrument d'évaluation se basant sur un concept fonctionnel de la maladie. Il s'appuie sur les notions d'incapacité et de handicap. L'incapacité résulte d'une déficience qui limite le fonctionnement de l'individu, ou le restreint dans ses activités. Le handicap se rapporte au désavantage social né de l'incapacité, aux exigences qui lui sont imposées et les ressources matérielles, sociales dont il dispose pour palier à son incapacité. Ainsi, le handicap est une sorte d'intervalle entre les incapacités et les ressources.

Pour mesurer le handicap le SMAF fournit une évaluation semi quantitative des incapacités de l'individu et une appréciation clinique du degré d'adéquation des ressources sociales et matérielles en place pour compenser les incapacités.

La mesure des incapacités se fait à l'aide d'une grille constituée de 29 items couvrant cinq dimensions fondamentales d'aptitude fonctionnelle :

- ✓ les activités de la vie quotidienne
- ✓ la mobilité
- ✓ la communication
- ✓ les fonctions mentales
- ✓ les activités de la vie domestique ou activités « instrumentales ».

La grille d'évaluation apprécie, pour chaque item, si les ressources matérielles et sociales en place comblent l'incapacité observée. Si tel est le cas, ou encore s'il n'y a pas d'incapacité mesurée à cette fonction, le handicap est nul. Si les ressources ne comblent pas totalement l'incapacité observée, le handicap est alors égal au score de l'incapacité. En cas de compensation partielle des incapacités, cette cotation surestime donc le handicap. La personne qui réalise le test doit aussi indiquer quelles sont les ressources en place ainsi que leur stabilité à court terme.

- un autre outil régulièrement utilisé est la **grille AGGIR** (Autonomie Gérontologique Groupes Iso-Ressources) [90]. Il s'agit d'un instrument d'évaluation français, inscrit dans la loi depuis 1997 permettant l'attribution de l'allocation personnalisée à l'autonomie (APA) nécessaire au patient en fonction de son degré de dépendance. Il s'agit d'une grille comportant 10 variables discriminatives dont un algorithme permet de classer les combinaisons de réponses en 6 « Groupes Iso-Ressources » (GIR). Il s'agit d'un ensemble de profils nécessitant une même mobilisation pour faire face à la dépendance ; de la dépendance la plus importante GIR1 à une indépendance totale GIR6. L'objectif de la grille AGGIR est donc la gestion des ressources sanitaires et en aucun cas un outil d'analyse diagnostique.

#### 2.4.2.3.2 Evaluation du statut nutritionnel

Les personnes âgées sont à haut risque de dénutrition protéino-énergétique, il est donc indispensable de trouver des échelles d'évaluation et de dépistage afin d'élaborer rapidement une prise en charge nutritionnelle. Une fois le diagnostic de dénutrition fait, une prise en charge s'intégrant dans une démarche multidisciplinaire sera mise en place.

La dénutrition est pourvoyeuse de fragilité et de dépendance ; elle favorise la survenue de morbidité, aggrave une pathologie sous-jacente et augmente le risque de décès. Sa prévalence augmente avec l'âge ; elle est de 4 à 10% au domicile, de 15 à 38% en institution et de 30 à 70% des personnes âgées hospitalisées [91].

Il convient, selon les recommandations, de réaliser un dépistage de la dénutrition une fois par an en ville, à l'admission, puis une fois par mois en institution, et lors de chaque hospitalisation.

Le dépistage de la dénutrition repose sur :

- la recherche de situation à risque de dénutrition (ANNEXE 5) et l'estimation de l'appétit et des apports alimentaires
- la prise du poids et l'évaluation de la perte de poids par rapport aux prises antérieures
- le calcul de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids (Kg)} / \text{taille}^2(\text{m})$ ) ou Body Mass Index (BMI). L'HAS donne comme valeur normale de l'IMC de 21 à 27 pour un âge  $\geq 70$  ans
- les dosages biologiques de l'albuminémie et la transthyrélinémie (pré-albuminémie) : la valeur normale théorique de l'albuminémie se situe entre 35 et 50 g/l. Cependant, son interprétation est prescripteur dépendante ; elle doit tenir compte d'un éventuel contexte inflammatoire et des diagnostics différentiels d'hypoalbuminémie (syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire...). La pré-albumine, de part sa demi-vie courte (2 jours) permet d'identifier les variations rapides du statut nutritionnel.
- **le Mini Nutritional Assessment (MNA)** (ANNEXE 6): c'est un test non invasif sensible, spécifique, qui est recommandé pour la détection précoce du risque de dénutrition [92]. En milieu hospitalier, un MNA faible est associé à une augmentation de la mortalité, des durées de séjour et d'institutionnalisation.

Ce test se réalise en deux parties : la première est appelée MNA de dépistage (MNA-SF : short form) recherchant une anorexie, une perte récente de poids, une atteinte motrice, une

maladie aiguë ou un stress psychologique récent, un problème neuropsychologique et le calcul de l'IMC.

En cas de score inférieur à 11, le test est poursuivi par un MNA complet, comportant 12 points supplémentaires notamment des mesures anthropométriques.

Pour un MNA entre 24 et 30 on considère que l'état nutritionnel est bon, il y a un risque de malnutrition entre 17 et 23, et il existe une dénutrition en dessous de 17.

Selon l'HAS, le diagnostic de la dénutrition repose sur la présence de un ou plusieurs de ces critères :

- perte de poids  $\geq 5\%$  en un mois ou  $\geq 10\%$  en six mois
- IMC  $< 21$  ; il s'agit d'un critère de dénutrition de la personne âgée ; cependant, un IMC  $\geq 21$  n'exclut pas le diagnostic de dénutrition comme on peut le voir par exemple chez un obèse sarcopénique
- albuminémie  $< 35$  g/l
- MNA global  $< 17$

Le diagnostic de dénutrition sévère repose sur un ou plusieurs critères suivants :

- perte de poids  $\geq 10\%$  en un mois ou  $\geq 15\%$  en six mois.
- IMC  $< 18$
- albuminémie  $< 30$ g/l

#### 2.4.2.3.3 Evaluation du statut cognitif et thymique

Le dépistage et la prise en charge des troubles cognitifs sont essentiels et nécessitent une intervention pluridisciplinaire. Le médecin généraliste est le pivot de l'organisation des soins, centrées sur le patient. De plus, il est en bonne posture pour alerter aux prémices du déclin cognitif.

Une prise en charge médico-sociale et thérapeutique précoce, ainsi que la mise en place d'un accompagnement [93]:

- assurerait une meilleure qualité de vie aux patients et aux aidants sur un temps plus prolongé
- permettrait de limiter les situations de crise et pourrait retarder l'entrée en institution.

#### 2.4.2.3.3.1 Evaluation du statut cognitif

L'évaluation gériatrique intègre une évaluation cognitive globale. Selon l'HAS celle-ci doit reposer sur le **Mini Mental State Examination** (MMSE) (ANNEXE 7) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) [94]. Pour interpréter les résultats du MMSE, l'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, le niveau de vigilance ainsi que l'état affectif du patient doivent être pris en compte. Ce test permet d'évaluer de façon globale les fonctions cognitives du patient : orientation temporo-spatiale, apprentissage, attention, calcul mental, langage (dénomination et répétition), compréhension orale et écrite, et praxies constructives. Il est simple et rapide, cependant il ne permet pas d'établir un profil diagnostique. Cet outil définit un score sur 30, dont le seuil le plus discriminant est 24, quel que soit l'âge, et le niveau socio-culturel. En prenant ce seuil, la sensibilité et la spécificité du MMSE pour le diagnostic de démence selon les critères du DSMIII sont respectivement de 63% et 89%. Cependant, il existe beaucoup de faux positif et faux négatif en raison de la grande disparité des niveaux d'études et socio-culturels, qui doivent être pris en considération lors de l'interprétation du test. Les sujets dont les scores sont situés à 24-25 ont un risque de développer une démence à 3 ans multiplié par 20 par rapport au groupe ayant des scores à 29-30 [95].

On peut citer d'autres tests comme :

- l'épreuve des 5 mots de Dubois : il s'agit de faire apprendre au patient 5 mots de 5 catégories sémantiques différentes et d'en évaluer le rappel. Ce test explore la mémoire verbale : le patient doit lire à haute voix les 5 mots et définir des indices pour chacun. L'encodage est ensuite exploré par des rappels libres et indicés, immédiats et différés. Il s'agit d'un test sensible mais peu spécifique [96]
- le test de l'horloge : il consiste à demander au patient de dessiner le cadran d'une horloge et d'indiquer sur ce cadran toutes les heures, ainsi que la petite et la grande aiguille marquant une heure donnée. Il vise à évaluer les fonctions visio-spatiales, la planification et la compréhension.

#### 2.4.2.3.3.2 Evaluation de l'humeur et du comportement

On considère que 15 à 40 % de la population âgée est déprimée [97] ; avec des prévalences plus fortes en milieu hospitalier. La dépression peut se présenter sous la forme d'un syndrome démentiel.

Au cours de l'entretien, il est donc impératif d'apprécier l'état affectif du patient, notamment son humeur grâce à différents outils comme :

- **la Geriatric Depression Scale (GDS)**, à 15 items est une version abrégée de la GDS à 30 items (ANNEXE 8). Elle permet une auto-évaluation ou peut être remplie par un soignant. Cette évaluation permet de fournir des indications précieuses sur l'état psycho-affectif du patient, mais ne permet pas de faire le diagnostic de dépression, pour lequel il convient de se référer aux critères cliniques DSMIV. La GDS n'a pas de validité chez les personnes ayant des troubles cognitifs, cependant elle est un outil précieux dans le suivi d'efficacité d'un traitement antidépresseur [98]
- l'échelle simplifiée Mini-GDS (Geriatric Depression Scale) [98] : qui comporte 4 items composés de 4 questions simples. C'est un outil de repérage évoquant une forte probabilité de dépression pour un score supérieur ou égal à 1
- l'échelle de Cornell : qui est une échelle d'évaluation spécifiquement adaptée aux démences avec un MMS inférieur à 15 [99]

Il convient également d'évaluer des patients dont les troubles du comportement sont au premier plan. On peut utiliser le NPI (Neuro Psychiatric Inventory) qui permet de cerner la place qu'occupe le syndrome dépressif au milieu des troubles du comportement du patient dément. Cette échelle inclut les items : hallucinations, agitation, dépression, angoisse, euphorie, apathie, troubles du comportement, irritation, comportement aberrant [100].

#### 2.4.2.3.4 Evaluation des troubles de l'équilibre et du risque de chute

Une chute accidentelle se définit comme « le fait de tomber au sol de manière inopinée non contrôlée par la volonté ». Les capacités d'adaptation au risque déclinent régulièrement avec l'avancée en âge, et de la personne âgée active et dynamique à la personne âgée dépendante. Elles seraient associées à plus de 9000 décès par an chez les personnes de plus de 65 ans. La mortalité associée aux chutes augmente rapidement avec l'âge et dans les deux sexes. Chez les plus de 65 ans elle est la cause d'une fracture dans 5% des cas, le plus souvent de l'extrémité supérieure du fémur. Cette dernière est responsable d'une mortalité élevée dans les mois qui suivent le traumatisme : 5,3% à un mois, 10,4% à trois mois et environ 14,7% à six mois selon l'enquête Escorte de 2002 [101]. On note qu'environ 20% des victimes de fracture du col du fémur meurent dans l'année tandis que 50% gardent des séquelles responsables d'une perte d'autonomie et d'institutionnalisation.

Les chutes sont le plus souvent multifactorielles et constituent un marqueur de fragilité. Il convient donc d'en évaluer systématiquement le risque par l'identification de facteurs intrinsèques ou extrinsèques.

Tableau 9 : FDR de chute les plus fréquemment retrouvés chez la personne âgée

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
<p>Âge <math>\geq</math> 80 ans</p> <p>Etat fonctionnel : activités quotidiennes et mobilité réduites, antécédent de chute</p> <p>Pathologies spécifiques : Parkinson, démences, dépression, incontinence notamment urinaire par impériosité</p> <p>Troubles locomoteurs et neuro-musculaires</p> <p>Baisse de l'acuité visuelle</p> <p>Polymédication (&gt;4), psychotropes</p>	<p>Comportementaux : éthylisme, sédentarité, malnutrition</p> <p>Environnementaux : nécessité d'instruments d'aides (exemple: canne), prise de risque, habitat mal adapté</p>

La réalisation de quelques tests simples peut être utile pour confirmer l'absence de risque de chute :

- **l'épreuve de Tinetti**, qui donne un score sur 28 et permet d'évaluer par 16 items l'équilibre statique et par 12 items l'équilibre dynamique du patient (ANNEXE 9)
- le Time Up and Go (TUG) : il s'agit de la version chronométrique du « Get up and Go ». Le sujet est assis sur un siège avec accoudoirs et placé à 3 mètres d'un mur. Il lui est demandé de se lever, de marcher jusqu'au mur, de faire demi-tour sans toucher le mur, de revenir à la chaise, de se retourner et de s'asseoir. Le temps d'exécution est mesuré. Une valeur seuil de normalité, pouvant être utilisée pour la prescription de la rééducation et/ou d'une aide a été définie à 12,7 secondes chez les plus de 80 ans. Les sujets qui réalisent le test en 30 secondes ou plus sont dépendants. De plus, il permet l'observation clinique d'une tâche complexe
- le test moteur minimum, de courte durée (environ 11 minutes) qui a récemment été développé pour guider et évaluer la rééducation posturale de sujets âgés fragiles. Il comporte 20 items qui apprécient les aptitudes motrices en positions couchée, assise, debout et à la marche. Il prend aussi en compte la notion de une ou plusieurs chutes au cours des 6



derniers mois et la capacité de se relever du sol. Il reste faisable contrairement au test de Tinetti chez des sujets dépendants ou présentant une détérioration cognitive [102]

- le test unipodal: malgré l'aspect multifactoriel des chutes et donc la nécessité d'une évaluation globale, l'appui unipodal s'est révélé être un excellent facteur prédictif de chute simple ou avec blessure. Il est considéré comme anormal si la personne ne peut tenir sur une jambe au moins 5 secondes [103]
- la vitesse de marche : ce test permet une évaluation clinique de la marche. Il repose sur la mesure nécessaire pour parcourir 10 mètres. Il s'agit d'un critère retenu par Fried pour dépister les états préfragile et fragile [9]

Ces tests peuvent être complétés par la poussée sternale, le walking and talking test, l'évaluation de la peur de tomber notamment une attitude en rétropulsion, ainsi que la capacité de se relever du sol.

#### 2.4.2.3.5 Evaluation du risque iatrogène

Un accident iatrogène médicamenteux est défini comme « *tout effet nocif, involontaire et indésirable d'un médicament utilisé chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques* ».

La Société Française de Pharmacie clinique définit l'évènement iatrogène médicamenteux comme étant « *le dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins inappropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soin* » [104].

La iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique, tout particulièrement chez la personne âgée puisque les accidents iatrogènes sont en moyenne deux fois plus fréquents chez les plus de 65 ans [105]. En effet, la consommation médicamenteuse augmente avec l'âge passant de 3,3 médicaments par jour pour les 65 à 74 ans, à 4 médicaments par jour pour les 75 à 84 ans et à 4,6 pour les plus de 85 ans. En France, la iatrogénie serait responsable chaque année de 128 000 hospitalisations c'est-à-dire entre 10 à 20 % des motifs d'hospitalisation des personnes de plus de 70 ans [106]. L'étude EMIR, publiée par l'AFSAPS en 2007, estime globalement la proportion d'hospitalisation tous âges confondus à 3,6%.

Devant la fréquence de ces évènements il convient d'évaluer ce risque systématiquement.

Les principaux FDR à prendre en compte sont [107] :

- ceux liés à l'âge :

✓ le vieillissement a des conséquences :

- sur la pharmacocinétique des médicaments ; les quatre étapes du devenir du médicament dans l'organisme peuvent être modifiées (absorption, distribution, métabolisation et excrétion). Par exemple, une altération de la fonction rénale peut nécessiter une adaptation posologique en fonction du débit de filtration glomérulaire (calcul du DFG suivant la formule de Crockofft ou MDRD), hypoprotidémie et hémococoncentration en cas de dénutrition pourvoyeur d'accident iatrogène médicamenteux [106], redistribution de la masse grasse et de la masse maigre modifiant les volumes de distribution, augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique...
- d'un point de vue pharmacodynamique, lié à un épisode aigu intercurrent ou au vieillissement physiologique d'organe avec notamment une dysrégulation de la sensibilité des récepteurs, ...
- sur l'administration des médicaments de part les difficultés de communication, les troubles de la déglutition, les troubles neurosensoriels, ou la réduction des capacités physiques. Lors de l'évaluation il peut être nécessaire d'interroger un tiers pour avoir une idée du mode de prise, de l'observance, de la préparation des piluliers, l'isolement social ou géographique, ...

- ceux liés à une mauvaise utilisation des médicaments :

✓ il existe trois concepts autour de la prescription sub-optimale chez le sujet âgé :

- le « **misuse** » ou prescription inappropriée : il est important de rechercher des prescriptions inadaptées, non pertinentes au regard de l'indication, du choix thérapeutique de la dose ou de la durée du traitement. L'évaluation doit aussi rechercher des automédications inadaptées, des interactions médicamenteuses ou des associations ayant des effets indésirables communs et majorant leur toxicité. Les travaux de Beers en 1989 [108] et du début des années 90 ont étudié les FDR de prescription de médicaments inappropriés.

De ces travaux ils ont pu proposer une grille permettant une analyse du traitement polymédicamenteux chez le sujet âgé et proposent des alternatives médicamenteuses moins pourvoyeuses d'effet indésirable. Dès lors, est mise en avant la nécessité de la révision des ordonnances et de la déprescription en pratique médicale gériatrique mais aussi généraliste. Plus récemment, des travaux réalisés au CHU de Limoges, menés par Laroche ML, ont abouti à la publication d'un guide de prescription médicamenteuse en Gériatrie dans les situations cliniques courantes [109].

- « **l'overuse** » ou excès de prescription : lorsque des médicaments non indiqués ou présentant une efficacité discutable sont prescrits.
- « **l'underuse** » ou défaut de prescription : lorsque des médicaments indiqués et efficaces ne sont pas prescrits.

#### 2.4.2.3.6 Evaluation de la douleur

La douleur est un symptôme très fréquemment retrouvé en gériatrie. Son évaluation est d'autant plus nécessaire que la personne âgée présente en général un tableau clinique complexe difficilement évaluable d'un point de vue du symptôme douloureux. Il existe logiquement des perturbations d'évaluation liées à la sénescence, aux déficiences sensorielles diverses et aux troubles cognitifs qui peuvent masquer ou au contraire exacerber la douleur. Le symptôme douloureux peut prendre des aspects atypiques sous forme d'agitation, d'agressivité, de régression ou encore de confusion.

Evaluer et traiter la douleur est un enjeu important car la chronicisation de celle-ci est très pourvoyeuse de morbidité psychique à type d'anxiété et de dépression mais aussi de perte d'autonomie et de dépendance [110]. Ceci justifie logiquement une évaluation continue dans le but d'une prise en charge médicamenteuse adaptée.

Plusieurs outils sont à disposition du clinicien [111] :

- les échelles d'autoévaluations unidimensionnelles comme l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale numérique (AVN), l'échelle verbale simple (EVS), les planches de visages ou multidimensionnelles comme le questionnaire douleur saint-antoine (QDSA).
- les échelles d'hétéro-évaluation doivent être utilisées systématiquement si les précédentes sont difficilement applicables. Celles-ci se basent sur la présence, l'apparition ou la disparition de signes comportementaux.

L'American Geriatric Society (AGS) a identifié six classes regroupant des comportements impliqués dans les douleurs chroniques :

- ✓ expressions faciales
- ✓ verbalisation, vocalisation
- ✓ mouvements du corps
- ✓ changements dans les relations sociales
- ✓ changements dans les activités
- ✓ changements de l'état psychique

Cinq échelles existent en langue française ; toutefois, l'HAS [97, 111] n'a pour l'instant retenu que deux d'entre elles :

- DOLOPLUS : il s'agit d'une échelle à 10 items cotés de 0 à 3, représentatifs de l'intensité de la douleur incluant le retentissement somatique (plaintes, positions antalgiques, protection de zones, mimique, sommeil), psychomoteur (toilette et/ou habillage-mouvements), psychosocial (communication, vie sociale, troubles du comportement). Le score seuil actuellement défini d'un état douloureux est de 5/30.
- ECPA-2 (Echelle comportementale pour personne âgée) : qui est organisée en deux parties comprenant une observation avant les soins (expression du visage, mouvements, positions spontanées) et une observation pendant les soins (anticipation anxieuse, réaction pendant la mobilisation et pendant les soins portant sur les zones douloureuses). Elle comprend 8 items cotés chacun de 0 à 4 selon l'intensité.

L'Echelle ALGOPLUS a été réalisée par les concepteurs de l'échelle DOLOPLUS et applicable pour l'évaluation de douleurs aiguës chez des sujets âgés peu ou non communicants. Elle comprend 5 items évalués par le soignant, notamment les expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et enfin le comportement général. Chaque item est coté à 1 point donnant un score final sur 5. Elle permet de diagnostiquer une douleur avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 80% pour un score supérieur à 2 [97].

#### 2.4.2.3.7 Evaluation neurosensorielle

Avec l'âge, il existe un vieillissement physiologique des organes sensoriels [112] qui sont à l'origine par exemple de troubles de l'équilibre pouvant entraîner des chutes. Il est important de réaliser un dépistage des troubles auditifs, vestibulaires et visuels. Ce dépistage n'épargne pas de réaliser un examen complet à la recherche d'un événement aigu aggravant.

Tout d'abord, il existe un vieillissement physiologique auditif par un mécanisme de dégénérescence, responsable d'une surdité de perception bilatérale et symétrique, prédominant sur les fréquences aiguës. Cette surdité liée à l'âge est appelée « presbyacousie ». Son évaluation doit comporter au minimum :

- une évaluation de facteurs aggravants locaux (bouchon de cérumen, perforation tympanique, otite chronique, otospongiose, cholesteatome...), généraux (dysmétabolique, vasculaire...), toxiques médicamenteux et environnementaux (traumatisme direct ou sonore..)
- une audiométrie vocale permettant d'apprécier l'importance des troubles de l'intelligibilité présageant des résultats d'un appareillage futur.
- une audiométrie tonale à réaliser chez un spécialiste. On admet que la perte auditive est de 0,5 décibel par an à 65 ans, 1 décibel par an à 75 ans et 2 dB par an à 85 ans. L'indication d'une audioprothèse repose sur une perte auditive de plus de 30 dB à partir d'une fréquence de plus de 2000 Hertz à l'audiogramme.

Les troubles de l'équilibre sont physiologiquement favorisés par une diminution des afférences, liés à une altération de la vision, un mécanisme d'« omission vestibulaire » lié à une diminution progressive de la mobilité de l'ensemble du corps (notamment le chef), un défaut de traitement central de l'information et une diminution des afférences par une diminution des capacités physiques.

Il convient de réaliser au minimum un interrogatoire et un examen neurologique à la recherche d'un syndrome vestibulaire. Les pathologies les plus rencontrées chez le sujet âgé sont les vertiges paroxystiques positionnels bénins, la maladie de Ménière, la névrite vestibulaire et l'ischémie cochléo-vestibulaire. Il ne faut pas négliger les causes toxiques et neurovasculaires responsables de troubles de l'équilibre.

Enfin, il faut rechercher une baisse de l'acuité visuelle dans le cadre d'une cataracte, une métamorphopsie ou un scotome central pathognomonique d'une dégénérescence maculaire.

#### 2.4.2.3.8 Evaluation des troubles vésico-sphinctériens :

Il s'agit de déficiences nécessitant un temps d'évaluation au cours de l'EGS. En effet ils sont à l'origine d'isolement, de restriction d'activité, de problèmes hygiéniques et sociaux ayant un coût important.

##### 2.4.2.3.8.1 L'incontinence urinaire :

Elle se définit comme « la perte involontaire d'urine objectivement constatée ».

La prévalence des troubles vésico-sphinctériens augmentent avec l'âge pour atteindre au minimum 25 à 30% après 80 ans. Cette prévalence est très variable et peut atteindre 80% en institution [113]. Il existe un vieillissement normal de l'appareil vésico-sphinctérien mais l'incontinence ne fait pas partie du vieillissement normal.

Au cours de l'évaluation gériatrique le médecin doit dépister systématiquement ces troubles via une démarche diagnostique globale impliquant aussi une évaluation de la dépendance, de l'autonomie, de la marche ainsi que des troubles cognitifs.

Plus spécifiquement, doivent être réalisés [114] :

- un interrogatoire et un recueil de l'anamnèse en vue de différencier une incontinence fonctionnelle liée aux difficultés de tous ordres de la personne et de son environnement, d'une incontinence organique liée aux atteintes du système vésico-sphinctérien
- une inspection et un examen clinique de l'abdomen et du périnée
- une recherche et un traitement des facteurs aggravants ou précipitants : fécalome, infection urinaire, effet iatrogène d'un médicament...
- une mesure du résidu post-mictionnel et si besoin, demander des examens complémentaires : examen cyto bactériologique, bilan urodynamique, échographie prostatique et pelvienne...  
Les explorations seront poursuivies chez les patients pour qui l'incontinence pose un problème médical, de qualité de vie, et chez qui elle n'est pas liée à la dépendance.

Chez le sujet âgé on distingue :

- les incontinenances transitoires que Resnick en 1984 a nommées DIASPPERS [115] :
  - ✓ délire : le syndrome confusionnel peut être une cause d'incontinence et réciproquement, une rétention d'urine peut être à l'origine d'un syndrome

confusionnel ou syndrome « vésico-cérébral » sans autre atteinte organique et réversible.

- ✓ infections urinaires, atrophies vaginales ou urétrales
- ✓ psychologiques
- ✓ pharmacologiques
- ✓ excès de diurèse : liés à une augmentation des apports, aux diurétiques, une hyperglycémie ou une hypercalcémie.
- ✓ restriction des mobilités
- ✓ constipations

Tableau 10 : Facteurs iatrogènes aggravant l'incontinence transitoire

Anticholinergiques : antihistaminiques, antispasmodiques, antidépresseurs, antiparkinsonniens	Rétention d'urines, constipation, hypotension...
Analgésiques opiacés	Constipation
Antihypertenseurs	Hypotension induisant une diminution de la mobilité
Diurétiques	Pollakiurie, impériosité
Inhibiteurs calciques	Constipation, rétention d'urine
IEC	Toux
Alpha-Bloquants	Diminution des résistances uréthrales
Sédatifs	Somnolence excessive
Alcool, caféine	Pollakiurie, impériosité

- les incontinenances urinaires chroniques :

- ✓ incontinenances urinaires fonctionnelles liées à des pathologies altérant la mobilité et/ou le contrôle neurologique (maladie de parkinson, séquelles d'hémiplégie, polyarthrose, démences...)
- ✓ miction par regorgement : obstacle uréthral, atonie du détrusor
- ✓ incontinenance sphinctérienne (incontinenance d'effort) : troubles de la statique pelvienne, traumatisme sphinctérien
- ✓ impériosité mictionnelle : inflammation chronique, obstacle, contrôle neurologique altéré, réduction de la capacité vésicale.

#### 2.4.2.3.8.2 L'incontinence fécale :

Elle est définie par « l'exonération involontaire de matières fécales dans un lieu et à un moment inapproprié » [114].

La prévalence de l'incontinence fécale dans la population communautaire de plus de 65 ans est estimée à environ 12%, elle est de 30 à 50% dans les unités de long séjour ou de psychogériatrie [116].

Les causes peuvent être classées en deux groupes selon qu'il existe ou non une atteinte périnéale. L'approche clinique repose sur l'interrogatoire, l'examen physique de l'abdomen et du périnée qui sera statique et dynamique. Le toucher rectal est une démarche indispensable dans le bilan étiologique permettant de distinguer les incontinenes fécales à rectum plein et les incontinenes à rectum vide.

*Tableau 11 : Etiologies des incontinenes fécales chez les sujets âgés*

INCONTINENCE FECALE SANS ATTEINTE PERINEALE	INCONTINENCE FECALE AVEC ATTEINTE PERINEALE
Diarrhée aiguë ou chronique : infectieuse, abus de laxatifs, entérite et colite radique, colon irritable  Constipation et obstruction rectale  Neurologique : démence, séquelles d'AVC, polyneuropathie (diabète...), pathologies cérébrales et médullaires.	Traumatique : chirurgie ano-rectale, traumatismes obstétricaux  Neurogène idiopathique : postobstétricale, prolapsus rectal, syndrome du périnée descendant, troubles chroniques de la défécation.



# 3. LE SUJET ÂGE FRAGILE ET LES ANTICOAGULANTS

## 3.1 Les risques liés aux troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont très souvent décrits dans la littérature comme un frein à la prescription des anticoagulants [117]. L'idée que l'anticoagulation orale serait plus à risque d'évènements iatrogènes dans cette population est largement répandue. Cependant peu d'études ont étudié l'impact des troubles cognitifs sur les prescriptions et la survenue d'accidents. En effet, dans la plupart des essais thérapeutiques, les patients atteints de démence ou à forte suspicion de démence sont exclus [118].

L'étude de l'impact des déficiences cognitives des personnes âgées sur l'observance médicamenteuse est un enjeu de santé publique majeur. Cette nécessité s'applique d'autant plus aux anticoagulants oraux, dont les marges thérapeutiques sont étroites, exposant les patients à un risque de complications iatrogènes graves en cas de surdosage (hémorragie) ou de sous-dosage (accident thromboembolique). De plus les potentielles interactions médicamenteuses sont nombreuses.

Nous avons vu précédemment que la prévalence de la FA augmentait avec l'âge, pour dépasser 10% après 80 ans [18, 19]. Le développement de dysfonctionnements cognitifs serait aussi lié au vieillissement. Le score MMS médian pour les sujets de 70 à 74 ans serait de 27 et de 25 pour les patients de 85 ans et plus [119]. Un score MMSE de 24 à 25, associé aux critères de diagnostic du syndrome démentiel DSMIII, traduirait une forte probabilité de développer une démence à trois ans [95].

La FA et les troubles cognitifs sont donc deux pathologies intimement liées à l'âge. De plus, il existerait une corrélation entre ces deux entités [28, 29] En effet, ce trouble du rythme a été identifié comme un FDR de démence vasculaire et mixte, surtout s'il existe un antécédent d'AVC ou d'AIT. D'autres recherches devront préciser l'implication physiopathologique de la FA dans la survenue des démences type Alzheimer [120, 121].

En 2010, l'équipe de Flaker [118] a publié une étude de portant sur des patients âgés, en FA, issus de la cohorte de ACTIVE W. Ils ont analysé l'association entre les temps dans le domaine thérapeutique (TTR) c'est-à-dire l'estimation de la durée du temps passée dans un INR cible, et la présence de troubles cognitifs. La moyenne des TTR était de 65%, résultat représentatif des TTR de la plupart des autres travaux publiés. Pour analyser les résultats, les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients présentant des troubles cognitifs auraient une anticoagulation moins efficace. Les

résultats ont montré qu'une baisse du MMSE serait associée à un faible score du TTR : pour un MMSE entre 25 et 30, une baisse du score de 1 point était associée à une baisse de 1 point du TTR ; pour des MMSE inférieurs à 24, cette baisse du TTR était encore plus importante (TTR moyen 58,3% +/- 1,7). Après ajustement d'autres variables influençant la mauvaise qualité de contrôle de l'anticoagulation, le MMSE restait un puissant facteur prédictif du TTR.

Toujours dans la même étude, la baisse du MMSE était associée à un risque accru d'évènements vasculaires et hémorragiques. Ce risque diminuait en élevant le niveau de qualité de l'anticoagulation. L'étude a conclu qu'un traitement par anticoagulant est bénéfique chez les patients atteints de FA malgré la présence de troubles cognitifs.

De plus Richard et ces collaborateurs ont rapporté que des patients à risque de maladies cardiovasculaires recevant des doses d'AAP ou de warfarine en soin primaire, obtenaient de meilleurs scores lors des évaluations cognitives par rapport au groupe placebo [122]. Il semblerait que l'utilisation précoce d'antithrombotique chez ce type de patients, pourrait ralentir l'évolution de ce déclin cognitif. Toutefois, les résultats sont contradictoires suivant les études et ouvrent d'autres perspectives de recherche.

Au total, pour les patients ayant des troubles cognitifs débutants, un traitement par anticoagulant pourrait être bénéfique. Pourtant, ils sont souvent un frein à leur prescription. La démence est perçue par les prescripteurs comme un obstacle à une bonne observance et associée à une augmentation du risque d'accident iatrogène notamment hémorragique. Gage et al. ont évalué l'incidence annuelle du risque hémorragique dans un sous-groupe de patients en FA, déments, âgés et à risque de chutes à 2,1% par an. Dans ce groupe de patients, à haut RTE ce sur-risque hémorragique paraît acceptable [123].

## 3.2 Le risque hémorragique

### 3.2.1 Définition

L'efficacité des anticoagulants sur la réduction du risque d'AVC par rapport aux AAP est bien établie. Cependant, le risque de saignement est souvent décrit dans la littérature comme un frein à leur prescription, notamment chez les patients âgés [124].

Définir un évènement hémorragique majeur n'est pas si simple. Cette définition diffère selon les auteurs. On peut classer un accident hémorragique comme :

- **intra-crânien** : aigu ou subaigu, à l'origine de déficits neurologiques focaux d'apparition soudaine, diagnostiqués par un neurologue, durant plus de 24 heures ou secondaires au saignement [125]. Il doit être confirmé par une technique d'imagerie, en per-opératoire ou lors d'une autopsie [126]
- **extra-crânien** : perte sanguine aiguë interne ou externe conduisant au décès ou une hospitalisation en vue d'une surveillance, une exploration et/ou un traitement [127]. D'autres précisent le siège : articulaire, oculaire entraînant une cécité, rétropéritonéal ou autre. Il peut être encore défini comme un saignement entraînant une perte de deux points d'hémoglobine ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires [126].

### 3.2.2 Le risque hémorragique et l'âge

Des doutes existent sur les taux d'hémorragie publiés sous anticoagulant. Ils pourraient ne pas refléter la réalité. De plus une grande partie des connaissances actuelles proviennent d'essais cliniques dans lesquels les personnes âgées ou fragiles sont exclues.

Une méta-analyse publiée en 2001 par Hart dans le journal Strokes, retrouvait une incidence de saignement majeur sur cinq essais randomisés de 1,2% par an. Cependant, la moyenne d'âge des patients était de 69 ans [13].

L'étude BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the aged Study) publiée en 2007, portait sur une population âgée de 75 ans et plus, avec une moyenne d'âge de 81 ans. Elle comptait 973 patients randomisés atteints de FA en soins primaires. Les patients étaient assignés au hasard à un traitement par AVK (warfarine) avec un INR cible entre 2 et 3, ou à 75 mg d'ASA. L'étude était réalisée en intention de traiter et le critère principal était la survenue d'un AVC hémorragique ou ischémique, d'embolie systémique, intracrânienne, ou de décès. Le risque annuel était de 1,8% avec les AVK versus 3,8% avec l'ASA pour un RR à 0,48 (IC 95% [0,28-0,8]). Dans le groupe warfarine

qui comptait 24 évènements, deux hémorragies intracrâniennes étaient relevées et une seule dans le groupe ASA qui comptait 48 évènements au total. Aussi, sous ASA, d'avantage évènements hémorragiques extra crâniens sont apparus. Ces données sont en faveur de l'utilisation du traitement anticoagulant pour les personnes âgées [128].

L'étude italienne ISCOAT a suivi des patients atteints de FA non valvulaire pendant un an et quatre mois au sein d'une clinique des anticoagulants. Elle a montré une augmentation des saignements majeurs après 75 ans. L'incidence cumulative après 75 ans était de 10,8% alors qu'elle n'était que de 2,8% chez les plus jeunes. Cependant, il n'y avait pas de différence significative sur les saignements mineurs. Ces données suggèrent que l'âge peut être considéré comme un FDR important de saignement majeur [129].

Dans cette tranche d'âge, Hylek M observait que dans les 90 premiers jours d'utilisation des AVK, il existait un risque accru d'accident hémorragique majeur et d'arrêt du traitement. Les taux d'incidence d'hémorragie majeure étaient élevés : 13,1% pour les plus de 80 ans et 4,7% pour les moins de 80 ans [130].

Une autre étude prospective et observationnelle, publiée par Poli et al., a pu suivre 783 sujets très âgés en FA permanente non valvulaire. Les patients étaient envoyés et suivis au sein d'une clinique des anticoagulants pour gérer leur traitement. Une population âgée de plus de 80 ans a été comparée à une population plus jeune. L'incidence des hémorragies survenues était de 3,7% par an (1,4% par an d'hémorragie majeure et 2,2% par an d'hémorragie mineure). Le RR d'hémorragie majeure était de 1,9 (IC95% [1,2 ;2,8]) entre les moins de 80 ans et les plus de 80 ans. Le risque hémorragique était similaire entre les deux sexes. L'analyse a aussi montré qu'un âge supérieur à 80 ans, associé à un antécédent d'AVC/AIT et le score CHADS<sub>2</sub>, était à l'origine d'un risque accru de saignement. L'HTA n'était pas associée à un sur-risque ; cela peut être lié au fait que la pression artérielle était scrupuleusement contrôlée puisque les patients étaient suivis au sein d'une clinique d'anticoagulant. Ce faible taux d'incidence par rapport à d'autres études, est en partie dû au mode de suivi (clinique des anticoagulants), à la faible participation de patients ayant une association à un AAP, et à une représentation réduite des comorbidités cardiovasculaires [7]. Cette étude a aussi montré que chez des patients âgés en FA le risque d'hémorragie sous warfarine est acceptable.

L'étude WASPO (warfarine versus aspirin for stroke prevention in octogenarians) [18], publiée en 2007, étudiait des octogénaires atteints de FA. L'objectif était d'évaluer l'efficacité des AVK à dose ajustée pour un INR entre 2 et 3, comparés à 300 mg d'ASA dont l'indication était de prévenir le RTE. Les évènements indésirables médicamenteux ont été recueillis : accidents hémorragiques

majeurs, INR>4,5 à deux reprises, accidents thromboemboliques, décès, retrait de l'étude soit suite à un effet secondaire du médicament soit au retrait volontaire du patient. Il s'agissait d'une étude prospective, en ouvert, randomisée, incluant 79 patients suivis en ambulatoire, en clinique ou au cours d'une hospitalisation. Les deux populations étaient comparables et l'âge moyen était de 83 ans. Les résultats ont montré qu'il existait plus d'évènements indésirables dans le groupe ASA (33%) que dans le groupe warfarine (6%). La plupart des évènements sous aspirine étaient dûs à des troubles gastro-intestinaux et des évènements hémorragiques majeurs.

Enfin, récemment, l'étude RELY [53] regroupant 18113 patients randomisés (seulement 177 patients en France) d'une moyenne d'âge de 71,5 ans a comparé la warfarine au dabigatran pendant deux ans. L'incidence d'hémorragie majeure globale était de 7%, le taux d'hémorragie majeure menaçant le pronostic vital était de 3,6% et le taux d'hémorragie intra-crânienne était de 1,5%.

Au total, pour des patients traités par anticoagulant, comparés à des patients sous AAP ou en abstention thérapeutique, le risque hémorragique semble augmenter avec l'âge. Cependant, ce sur-risque paraît acceptable. De plus, la grande disparité des taux d'incidence peut évoquer un biais de sélection, les critères d'inclusion n'intégrant pas les patients vulnérables avec des comorbidités sévères. Cette population atteinte de FA à RTE souvent élevé, pré-fragile ou fragile peut tirer bénéfice des AVK.

### 3.2.3 Le risque hémorragique et l'intensité de l'anticoagulation

En pratique, l'intensité de l'anticoagulation implique un équilibre entre l'évitement des complications hémorragiques et la prévention des AVC. Le niveau d'intensité d'anticoagulation tout comme l'âge, apparaissent comme des facteurs prédictifs de saignement majeur [131].

Dans une étude italienne menée par Pengo, décrite précédemment, un INR supérieur ou égal à 4 était associé à une augmentation du risque de saignement majeur [129].

Une autre travail menée par Fang et al., a montré que le risque d'hémorragie intra-crânienne ne différait pas statistiquement pour des taux d'INR inférieur à 2 ou en zone thérapeutique entre 2 et 3. Cependant, ce risque augmentait à 85 ans et plus et à une gamme d'INR entre 3,5 et 3,9 [132].

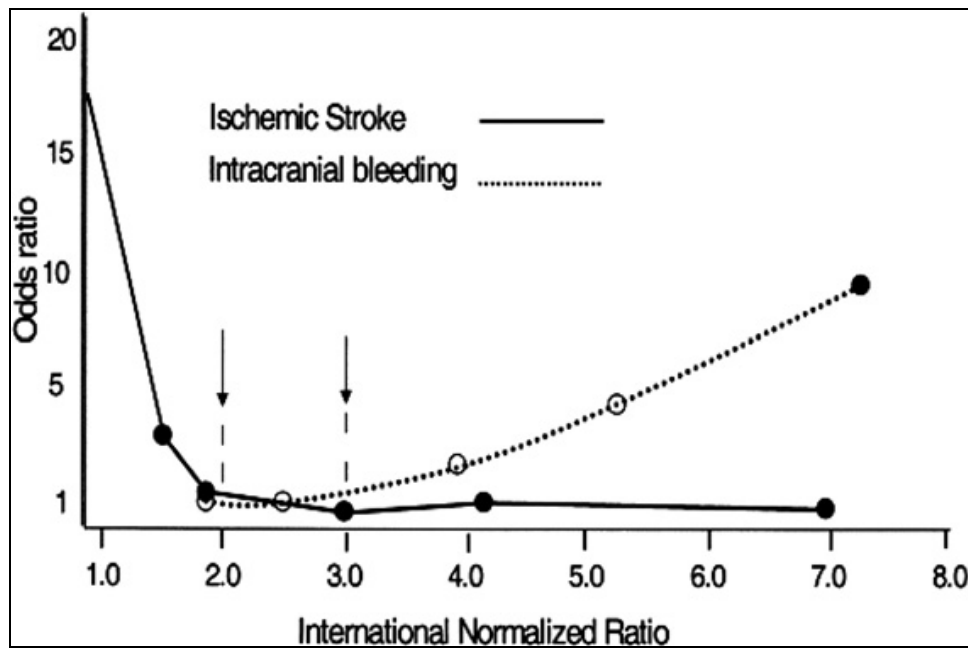


Figure 12 : Odd-ratios ajustés pour les AVC et les hémorragies intracrâniennes en relation avec l'intensité de l'anticoagulation [13]

Dans une autre étude publiée par Hylek et al., un INR inférieur à 2 était associé à une augmentation du risque d'AVC, par rapport à des valeurs d'INR comprises entre 2 et 3. Ils observaient aussi une augmentation proportionnelle de la gravité de l'épisode et du nombre de décès [133]. Cependant, l'incidence des AVC était similaire pour des INR inférieurs à 1,5 et entre 1,5 et 2. Enfin, un INR entre 1,6 et 2,5 semblait être associé à une efficacité incomplète d'environ 80%, par rapport à celle obtenue avec des INR entre 2 et 3 [131].

### 3.2.4 Scores d'évaluation du risque hémorragique sous AVK

Comme dans tout acte médical, une estimation du bénéfice attendu et des risques encourus, doit être réalisée lors de la prescription d'anticoagulants, d'AAP ou de leur association [134]. Aucun outil prédictif du risque hémorragique sous AAP au long cours n'est à ce jour validé. Pour les AVK, différents scores existent. Les premiers ont été élaborés à partir de populations aspécifiques, dont les indications pour une anticoagulation étaient variées. D'autres scores, plus récents, ont vu le jour en se basant sur le suivi de cohortes de patients atteints de FA, souvent âgés, polymédiqués et présentant des comorbidités :

- le score **HEMORR<sub>2</sub>HAGES** a été publié par Gage BF en 2006 [135]. Son objectif est de quantifier le risque hémorragique annuel. Ce score présente l'avantage de tenir compte de la fonction plaquettaire qui peut être altérée, notamment en cas de prise concomitante d'un AAP. De plus, il est issu d'une étude ayant inclus une population âgée de plus de 75 ans

atteinte de FA permanente. Sa principale limite est qu'il comporte un nombre important d'items et qu'il nécessite une recherche génétique difficilement réalisable en pratique (polymorphisme sur le gène 2C9 du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme des AVK).

Tableau 12 : Calcul du score HEMORR<sub>2</sub>HAGES et incidences annuelles (% par an) d'hémorragies majeures [135]

Caractéristiques cliniques	Points
<b>H</b> epatic or Renal disease	1
<b>E</b> thanol abuse	1
<b>M</b> alignancy	1
<b>O</b> lder than 75 years	1
<b>R</b> educed platelet count or function	1
<b>R</b> <sub>2</sub> ebleding risk	2
<b>H</b> ypertension	1
<b>A</b> nemia	1
<b>G</b> enetic factors (CYP 2C9 SNP)	1
<b>E</b> xcessive fall risk	1
<b>S</b> troke	1

Score = (c-stat 0,66)	Incidence annuelle
0	1,9%
1	2,5%
2	5,3%
3	8,4%
4	10,4%
5	12,3%

Les patients sont classés par niveaux de risque en fonction de la valeur du score :

- ✓ 0 à 1 : risque faible
- ✓ 2 à 3 : risque intermédiaire
- ✓ supérieur ou égal à 4 : risque élevé

- **le HAS-Bleed** a été publié en 2010 [125] sur la base d'une cohorte de 3978 patients en FA suivis dans l'Euro Heart Survey (EHS). Ce score a été développé pour estimer le risque de saignement majeur à un an. Les auteurs ont appliqué le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES de Gage afin de comparer la valeur discriminative des deux outils. L'HAS-Bleed se révélait supérieur pour prédire le risque hémorragique sous AVK seul, ou en cas de combinaison à l'ASA (c-stat global de 0,72). Il présente l'avantage d'avoir moins d'items avec des données paracliniques facilement disponibles.

Tableau 13 : Calcul du Score HAS-Bleed de risque hémorragique (% par an) et incidence annuelle des évènements hémorragiques majeurs en fonction du score [125]

Caractéristiques cliniques	Points
<b>Hypertension</b>	1
<b>Abnormal renal or liver function</b>	1 ou 2
<b>Stroke</b>	1
<b>Bleeding</b>	1
<b>Elderly (age&gt;65 ans)</b>	1
<b>Drugs (antiagregants) or alcohol</b>	1 ou 2

Score = (c-stat 0,72)	Incidence annuelle
0	1,13%
1	1,02%
2	1,88%
3	3,74%
4	8,7%
5	12,5%

Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque hémorragique élevé. Il implique une plus grande vigilance dans le suivi du traitement dont les marges thérapeutiques sont déjà réduites.



- En 2011, Fang et al. ont développé une nouvelle échelle d'évaluation du risque hémorragique à partir de la cohorte de l'ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. Sur cette cohorte l'incidence d'hémorragie majeure était de 1,4% par an [136]. Ce score compte 5 items :

- ✓ anémie = 3 points
- ✓ insuffisance rénale sévère (patients dialysés, clairance < 30 ml/min) = 3 points
- ✓ âge  $\geq$  à 75 ans = 2 points
- ✓ antécédents d'hémorragie sous anticoagulant = 1 point
- ✓ HTA = 1 point

De 0 à 3 points, le risque est considéré comme faible avec une incidence de 0,8% par an. Intermédiaire pour un score à 4 points correspondant à une incidence de 2,6% par an. Enfin, entre 5 et 10 points, on parle de risque élevé (incidence de 5,8% par an).

### 3.3 Le risque de chute

Peu d'études ont abordé la relation des chutes ou du risque de chute avec la survenue de saignement chez des patients en FA. De plus, une des limites majeures à son évaluation, est qu'il n'existe pas de définition précise du « patient à risque de chute ». Dans la plupart des essais, cette définition se base sur les causes multifactorielles recherchées lors de l'EGS.

Il est clairement décrit dans la littérature qu'il existe une sous-utilisation des AVK. La prescription des anticoagulants est largement conditionnée par « la peur » du praticien d'être confronté à un évènement indésirable sous AVK notamment hémorragique [117, 124]. Hormis le risque de saignement intra-crânien, le risque de chute arriverait en première place comme « contre-indication » à la prescription d'AVK [137]. Cette pratique est d'autant plus vraie lorsqu'elle concerne les patients atteints de FA chronique, âgés avec des comorbidités [138]. Le praticien estime que ces patients ont un risque de traumatisme et d'hémorragie mortelle (Hématome sous dural, hémorragie intra crânienne) plus important. Ainsi, de manière plus globale, de nombreux médecins hésitent à prescrire un traitement antithrombotique chez des patients âgés, en FA qu'ils jugent à risque de chute.

Dans une étude publiée en 2005, Gage a évalué le risque d'hémorragie intra-crânienne à 2,8% par an chez des patients à risque élevé de chute et de 1,1% par an chez les autres patients. Dans le groupe à risque élevé de chute sous warfarine, il existait un risque hémorragique traumatique fort ; toutefois le risque d'AVC dans ce groupe était de 13,7% par an et de 6,9% par an dans l'autre

groupe. Les patients atteints de FA et à fort risque de chute présentaient un risque accru d'hémorragie intra-crânienne, particulièrement traumatisante. Cependant, en raison de l'importante incidence d'AVC ils semblent tirer bénéfice d'un traitement anticoagulant [123].

Une autre analyse a conclu que la propension d'un patient âgé atteint de FA à chuter, n'était pas un facteur important dans la décision thérapeutique, au regard du risque d'AVC. Ce travail regroupait une cohorte de 2181 patients, issus de 7 études, et le risque de chute était élevé puisque 33% des patients inclus avaient chuté au bout de un an. Les auteurs nous précisait qu'un patient sous warfarine, devrait chuter 295 fois dans une année pour faire un hématome sous-dural. Cependant, dans cette population une chute sur dix serait à l'origine de blessures graves notamment traumatiques. Ces personnes sont donc plus susceptibles de souffrir de morbidité grave avant de faire un hématome sous-dural [139].

Récemment, une l'étude multicentrique de Poli, prospective, portant sur 4093 patients âgés de 80 ans et plus, a étudié la qualité de l'anticoagulation par AVK en thrombophylaxie de la FA et la thrombose veineuse profonde. L'incidence des saignements majeurs était de 1,87% par an, la mortalité par saignement de 0,27% par an. Ce taux, au vue des autres études peut être considéré comme acceptable. Cependant, l'analyse de régression a montré qu'un patient avec une histoire de 2 chutes ou plus dans l'année était associé à un risque accru de saignement majeur [7].

Enfin, une autre étude menée par Bond et al. [140], a voulu déterminer s'il existait des différences entre les complications hémorragiques post-chute chez des patients hospitalisés ou non hospitalisés, traités ou non traités par un antithrombotique. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur une période de 4 ans. L'âge moyen était de 71,5 ans et 55,2% étaient des hommes. 70% de la population a présenté au moins une chute ; 29,4% des patients chuteurs ont récidivé au moins une fois. Environ 50 % des patients prenaient un antithrombotique au moment de la chute (AVK, clopidogrel, ASA ou une héparine). L'indication la plus fréquente de prise des AVK était la prévention du RTE dans la FA. 10,7% des chutes étaient à l'origine d'un saignement majeur et le seul hématome sous-dural relevé concernait un homme de 89 ans sous warfarine et ASA dont l'INR était 4,5. Le taux d'hémorragie majeure (hématome sous-dural, hémorragie intra-cérébrale et grands saignements internes ou externes) était plus faible chez les personnes prenant de la warfarine que chez ceux ne prenant aucun traitement antithrombotique. L'étude a aussi montré une susceptibilité des femmes plus forte à souffrir de complications hémorragiques post-chute par rapport aux hommes. Les résultats ont aussi montré une augmentation des complications hémorragiques avec l'âge, l'intensité de l'INR et la prise concomitante d'ASA ou de clopidogrel. Les résultats suggèrent que les patients chuteurs sous AVK, et en zone thérapeutique d'INR entre 2 et 3 n'ont pas un risque accru de

souffrir de complications hémorragiques majeures. Ces résultats peuvent être influencés par un biais de sélection : les patients sous AVK avaient peut être un risque de chute moindre et bénéficiaient peut être d'une surveillance plus rapprochée.

Au total, un patient chuteur atteint de FA, souvent âgé et fragile, doit pouvoir tirer bénéfice d'un traitement prophylactique par AVK. Pour certains auteurs, le risque de chute ne serait pas une contre-indication. Le vécu d'un évènement hémorragique, potentiellement mortel, peut perturber le jugement du praticien et le contraindre à se résoudre à AAP ou une abstention thérapeutique. La pratique souffre de l'absence de consensus quant à l'évaluation du risque de chute dans cette population. La prévention doit donc primer en passant par l'EGS (évaluation de l'équilibre, médicamenteuse, histoire des chutes, évaluation neurosensorielle ou encore de l'âge biologique...) [141] et à la recherche de FDR de chute. Cette attitude de vigilance s'applique d'autant plus aux patients ayant des comorbidités ou des antécédents de chute, qui sont plus à risque de récurrence [138].

### 3.4 La sous-prescription des AVK chez le sujet âgé fragile

#### 3.4.1 Etat des prescriptions d'AVK

Les études ont montré que seule une minorité de patients de plus de 80 ans ayant une indication pour un traitement par AVK en bénéficient. De même, on estime que environ 50% des patients de plus de 65 ans ayant une indication à une anticoagulation sont traités [18]. Malgré la réduction du risque de survenue d'AVC ischémique de 62% environ, et d'infarctus cardioembolique cérébral de 83% grâce à la warfarine [117], il existe une augmentation nette de la fréquence de l'interruption du traitement dans la première année avec l'âge [130].

Dans une autre étude, incluant 405 patients atteints de FA et d'un âge moyen de 80 ans, seulement 51% et moins de la moitié des patients de 80 ans et plus des patients étaient sortis de l'hôpital avec une prescription de warfarine [1].

Dans un des rares travaux évaluant l'impact des états de fragilité sur l'utilisation des antithrombotiques, Perera et al. [142] supposent que l'évaluation de la fragilité peut guider la prescription des AVK, et aiderait le clinicien à identifier les patients qui sont sujets à des évènements iatrogènes médicamenteux. Cette étude, observationnelle, prospective, a évalué 220 patients de plus de 70 ans atteints de FA et admis à l'hôpital, dont l'âge moyen était de 82,7 ans (+/- 6,3 ans). Une diminution de 10,7% des prescriptions d'AVK a été observé chez les patients fragiles et une augmentation de 6,3% chez les non-fragiles ; 8,3% des patients fragiles ne recevaient aucun

traitement antithrombotique tandis que tous les non-fragiles en recevaient un. La fragilité apparaissait comme un facteur prédictif de mortalité à 6 mois significatif, avec un RR de 2,8. Il existait un risque non significatif mais une nette tendance à l'augmentation de l'incidence annuelle de survenue d'AVC (12,3% par an chez les fragiles vs 3,9% par an chez les non-fragiles) et d'hémorragie (la plupart des évènements hémorragiques graves ou majeurs survenaient chez les patients fragiles). A la sortie de l'hôpital, l'utilisation des AVK était de 39%. Au total, cette étude suggère que les états de fragilité constituent un facteur prédictif pour le choix du type d'antithrombotique prescrit à l'hôpital, et qu'ils peuvent être un frein à l'utilisation des AVK.

Chez les sujets âgés fragiles, le plus souvent polyopathologiques, l'âge et la présence de comorbidités apparaissent comme des facteurs influençant la prescription des anticoagulants [143]. En négligeant l'âge comme FDR d'AVC environ 10% des prescriptions d'antithrombotique resteraient inappropriées. En effet, Olsen et al., dans une étude attribuaient 4 à 5% des AVC de la communauté danoise, à la sous-utilisation des AVK dans cette indication [6].

### 3.4.2 Les raisons de la sous-prescription

Dans une étude prospective [117] menée au sein d'une unité de soins intensifs de neurologie, visant à déterminer les raisons de la sous-prescription des AVK, en prévention secondaire, après un AVC ischémique, chez des patients en FA permanente ou paroxystique, seulement 50% des survivants commençaient une anticoagulation par AVK. Les raisons les plus fréquentes de cette sous-utilisation étaient une dépendance sévère, une amputation de l'espérance de vie ou encore un risque de chute élevée chez des patients ayant un niveau d'autonomie quasi nul. Devant un taux de mortalité élevé après cet évènement aigu (18%), plus de la moitié des survivants sont restés dépendants pour les activités de la vie courante. Ces résultats suggèrent qu'ils ne sont pas généralisables à la pratique clinique courante (environ 8% de mortalité après un AVC ischémique), mais ils nous donnent un aperçu des pratiques médicamenteuses en prévention secondaire dans un milieu spécialisé. Après un premier AVC ischémique il était souvent trop tard pour démarrer ou continuer une anticoagulation par AVK chez à peu près la moitié des patients survivants. Cette décision était prise au cas par cas après l'évaluation du rapport bénéfices/risques.

En 2006, une autre étude prospective menée par Hylek et al., a évalué les prescriptions de patients de plus de 65 ans, en FA, à la sortie de l'hôpital, ayant été admis pour un évènement aigu, et qui n'avait pas d'AVK à l'admission. Les résultats ont montré une décroissance des taux de prescription de warfarine avec l'âge : 75% pour les patients de 65 à 69 ans, 59% pour les patients de

70 à 79 ans, 45% pour les patients de 80 à 89 ans et enfin de 24% pour les patients de 90 ans et plus [1].

Ils ont également recueilli auprès des médecins la motivation des prescriptions.

Les facteurs de non prescription des AVK étaient :

- un risque élevé de chute avec un passif de patient chuteur à 32%
- hémorragies à répétition à 16%
- le refus du patient à 14%
- hémorragie active à 8%
- pathologie engageant le pronostic vital à court terme ou patients en soins palliatifs à 8%
- antécédent hémorragique autres à 5%
- antécédent d'hémorragie intra-crânienne à 4%
- les troubles de la compliance ou de l'observance pouvant être volontaire ou majorés par des troubles cognitifs à 3%
- l'abus d'alcool à 2%

Chez les sujets très âgés de plus de 80 ans les chutes sont plus souvent citées (41%) que les hémorragies (28%). En ce qui concerne les autres antithrombotiques, le facteur hémorragique était le seul qui apparaissait prédictif de manière significative de la décision d'une abstention thérapeutique ou de l'utilisation d'ASA à faible dose. Les sujets bénéficiant des AVK étaient plus jeunes, plutôt des hommes, avec une découverte de FA récente sans pathologie maligne, et ayant moins de désordres cognitifs, et/ou d'antécédents de chute et/ou d'hémorragie.

Un autre travail canadien [137], a invité des médecins dispensant des soins primaires en unité de soins de longue durée à remplir un questionnaire structuré, sur l'utilisation de la warfarine dans la prévention des AVC. Sur 182 médecins interrogés, seulement 47% ont répondu que les avantages de la warfarine l'emportent largement sur les risques d'AVC ; 34% ont indiqué que les avantages des AVK étaient légèrement supérieurs, et 19% que les risques l'emportent sur les bénéfices prophylactiques.

Les contre-indications les plus fréquemment cités étaient :

- risque de chute à 71%
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale à 71%
- antécédent d'autres saignements du système nerveux central à 36%
- antécédent d'hémorragie cérébro-vasculaire à 25%

Quant aux médecins qui déclaraient prescrire de la warfarine, 27% indiquaient chercher une fourchette de l'INR inférieure à 2, 71% ciblaient un intervalle entre 2 et 3, et 2% se fixaient une limite supérieure ou égale à 3.

Les inquiétudes concernant les risques de saignement semblent donc l'emporter sur la prévention des AVC lorsque le médecin évalue la balance bénéfique/risque pour l'institution d'un traitement par AVK.

# DEUXIEME PARTIE : ETUDE DESCRIPTIVE DE LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ DES SUJETS AGES FRAGILES ATTEINTS DE FIBRILLATION AURICULAIRE SUIVIS PAR L'UPSAV

## 1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

La FA est le trouble du rythme chronique le plus fréquent [11], avec des conséquences importantes en termes de coût de santé [16, 17]. Il s'agit d'une pathologie intimement liée à l'âge, dont l'évaluation des stratégies thérapeutiques préventives du RTE se heurtent fréquemment à des difficultés. En effet, de nombreux freins mènent souvent à une sous-prescription voire une sous-utilisation des médicaments appropriés.

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés à une population de sujets âgés, vivant au domicile, dans la région du Limousin. Comme au niveau national, le vieillissement de la population limousine est une tendance lourde soulevant de nombreux défis en termes d'évolution de la prise en charge des personnes dépendantes, du financement des retraites et des dépenses de santé croissantes.

La population française continue de vieillir sous le double effet de l'augmentation de l'espérance de vie (84,1 ans pour les femmes et 78, ans pour les hommes en 2012) et de l'avancée en âge des générations nombreuses issues du baby boom. Depuis 2011, ces premières générations (1946-1973) ont atteint 65 ans, contribuant à une forte augmentation des seniors dans la population française. Dans une projection réalisée par l'Insee, d'ici 2050, 22,3 millions personnes seront âgées de 60 ans ou plus (12,6 millions à 2005), soit une proportion de résidents français de plus de 60 ans qui passerait de 20,8% en 2005 à 31,9% en 2050. Ce vieillissement de population est inéluctable car même si l'espérance de vie se stabilisait au niveau de 2005, le nombre de personnes âgées de 60 ans ou plus augmenterait quand même de 50% d'ici 2050 [144].

Depuis 1990, le Limousin vieillit moins vite que l'ensemble de la France, mais reste la région française la plus âgée. La part des personnes de 65 ans ou plus représente 23,1% soit près d'une personne sur quatre, contre 16,8% en France métropolitaine (chiffre comparable à la moyenne européenne). Les plus de 60 ans sont majoritairement des femmes (trois pour deux hommes).

Cependant, même si le Limousin reste la région la plus âgée, c'est aussi celle qui a pris « le moins de rides » ces 25 dernières années en raison d'un déclin démographique général bien antérieur. Elle est la seule où on a pu observer une progression des 60 ans et plus inférieure à 10% ces 30 dernières années, alors que la moyenne nationale est de 25%.

Ceci s'explique par certains facteurs propres à la région, notamment un faible taux de fécondité, le départ de nombreux jeunes ainsi que l'attractivité de la région pour les retraités. A l'horizon 2030, les personnes âgées seront près de deux fois plus nombreuses que les moins de 25 ans (figure 13).

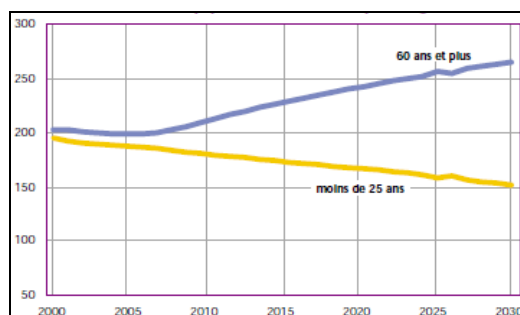


Figure 13: Evolution de la répartition des moins de 25 ans et des 60 ans et plus en Limousin d'ici 2030 (en milliers) [145]

Depuis trois décennies, ce sont les plus de 75 ans qui ont connu la plus forte progression en Limousin comme au niveau national. Au 1er janvier 2002 on en recensait 11,6%, alors qu'ils ne dépassent pas les 10% dans aucune autre région de France.

Tableau 14 : Progression de la population des 60 ans et plus en Limousin et évolution prévisible

	Evolution de 1975-1999	Evolution 1999-2030
60 à 74 ans	-20,5%	+17%
75 à 84 ans	+99,8%	+52,1%
85 ans et plus	+104,5%	+23,9%
60 ans et plus	+4,9%	+27,2%



Le Limousin est aussi marqué par une forte ruralité. En effet, 55,6% des personnes de 65 ans et plus vivent dans une commune rurale. D'après la figure 14, montrant la répartition de la population d'au moins 65 ans par canton, on peut observer une répartition inégale. La proportion des personnes âgées est relativement faible dans les grandes agglomérations : Limoges, Ussel, Guéret, Brive-la Gaillarde, Aixe-Sur-Vienne. Dans ces cantons, moins d'une personne sur cinq est âgée de 65 ans et plus. La Creuse est le département ayant la plus forte proportion de personnes âgées de 65 ans ou plus (28,3%). Il peut exister un biais, par une sur-représentation de la population âgée par une répartition inégale des maisons de retraite dans certaines zones [145].

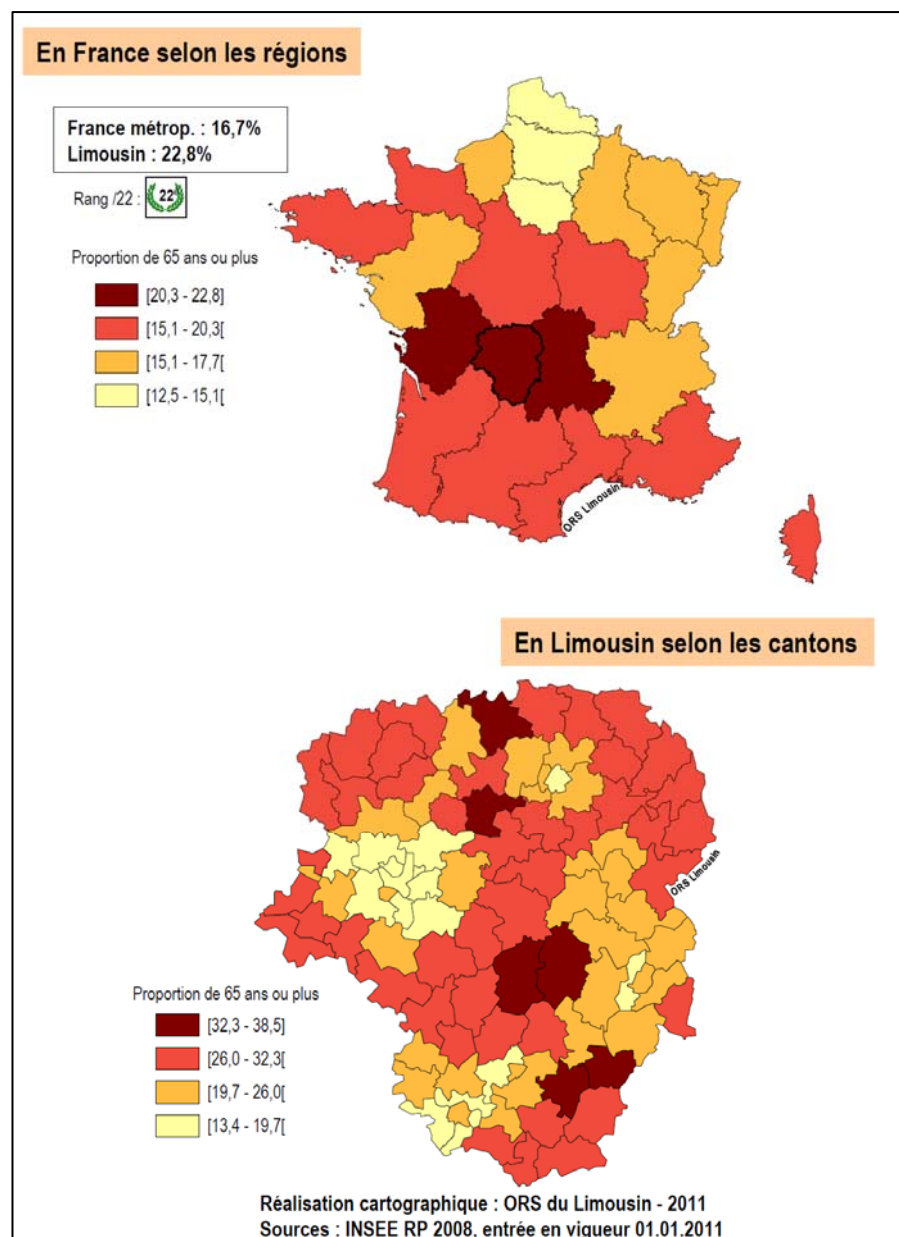


Figure 14: Proportion de personnes âgées de 65 ans et plus dans la région Limousin

En s'intéressant aux modes de vies, on s'aperçoit que la majorité des personnes âgées en Limousin vivent à domicile. Seulement 4,6% des personnes de plus de 60 ans vivent en collectivité et environ 70% d'entre elles ont plus de 80 ans. Ces chiffres sont proches des valeurs retrouvées au niveau national, tout comme la proportion de personnes vivant seules qui est d'environ une personne sur quatre et touche surtout les femmes (75%).

Tableau 15 : Modes de vie des personnes âgées de plus de 65 ans en Limousin (source INSEE RP99)

Tranches d'âge	60-74 ans	75-79 ans	≥ 80 ans	Total (≥ 60 ans)
Vivant en collectivité	1661	1250	6678	9589
Vivant à domicile	123585	38036	37701	199322
Proportion de personnes vivant à domicile (foyers logements compris)	98,7%	96,8%	84,9%	95,4%
Proportion vivant au domicile en France	98,3%	96,5%	84,2%	95,4%

En Limousin, la proportion de personnes de plus de 80 ans vivant au domicile (84,9%) est donc plus importante que la proportion française (84,2%). L'accès difficile aux soins, la désertification médicale, la surcharge de travail des médecins généralistes sont autant de facteurs impliquant le développement d'équipes de soins qui pourraient intervenir au domicile.

Dans ce contexte, au sein de la filière gériatrique du CHU de Limoges, l'Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPSAV) a vu le jour en janvier 2010. Actuellement, le dépistage des états de fragilité passe en pratique courante par l'EGS. Cette unité a été créée dans le but de pallier au caractère chronophage de celle-ci, rendant cette approche difficile aux médecins généralistes. Il s'agit d'une structure organisationnelle innovante, puisque pour la première fois à l'échelle nationale, l'expertise gériatrique est mise à disposition des personnes âgées et des médecins à leur domicile. Une équipe gérontologique pluridisciplinaire composée d'un gériatre, d'une infirmière, d'une psychomotricienne, d'un ergothérapeute et d'une assistante sociale, se déplace sur demande au domicile de personnes âgées, pour réaliser cette évaluation au sein même de leur environnement. Le but de cette démarche est de prévenir et de dépister les risques de rupture d'autonomie des sujets âgés fragiles et de proposer un accompagnement par une coordination des actions préventives.

La FA est une pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge et l'étude de ces populations en milieu extra-hospitalier est aujourd'hui un enjeu de santé publique majeur. D'après les recommandations actuelles, les personnes de plus de 75 ans atteintes de FA ont une indication formelle à un traitement antithrombotique. Le bénéfice des AVK a largement été démontré, avec une réduction du RR d'AVC de 64% versus 22% avec l'ASA. Pourtant les AVK sont trop souvent sous-prescrits : seuls moins de 50% des patients ayant une FA en reçoivent. En pratique générale, il est difficile de statuer entre une anticoagulation orale efficace et un traitement AAP du fait des risques associés, en particulier hémorragiques. Les sujets âgés fragiles seraient plus vulnérables et exposés à ces risques et l'avènement de modèles de dépistage simples de la fragilité pourraient aider à évaluer cette balance bénéfique/risque. Ils permettraient aussi de repérer, et de suivre de manière plus rapprochée, les patients qui seraient plus exposés.

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

### 2.1 Objectif principal

**Décrire l'état des prescriptions des antithrombotiques chez des sujets âgés potentiellement fragiles, atteints ou ayant un antécédent de FA, vivant au domicile.**

**L'impact des facteurs rentrant dans la détermination du rapport bénéfique/risque d'un traitement par AVK, notamment le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc, le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES et le HAS-Bleed sera analysé.**

### 2.2 Objectifs secondaires

- Décrire l'impact des principaux éléments de l'EGS sur la prescription des AVK chez les sujets âgés, atteints ou ayant un antécédent de FA.
- Déterminer l'impact des états de fragilité selon le modèle de Fried sur la prescription des AVK chez les sujets âgés, atteints ou ayant un antécédent de FA.
- Rechercher une association entre la FA et les états de fragilité chez les sujets âgés.

## 3. MATERIELS ET METHODES

### 3.1 Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale et descriptive, portant sur des personnes âgées, évaluées par l'UPSAV entre janvier 2010 et octobre 2011, à leur domicile.

Les patients ont été classés selon la présence ou l'absence d'une FA (permanente ou paroxystique). Pour chaque patient, les scores de risque d'AVC ischémique cardioembolique (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) et hémorragiques (score HEMORR<sub>2</sub>HAGES et HAS-Bleed) ont été calculés afin de d'évaluer l'état des prescriptions, et de déterminer si le traitement prophylactique du RTE était optimal.

Les indications ont été posées suivant les recommandations en vigueur de l'ACC/AHA/ESC 2011 [13] et une revue de la littérature :

- **ASA** pour un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\leq 1$ , un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES  $\geq 4$  (risque hémorragique majeur), et HAS-Bleed  $\geq 3$  (risque hémorragique majeur).
- **AVK** pour un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $> 1$  (RTE élevé) et quel que soit le score hémorragique.
- **ASA** s'il existe une contre-indication vraie aux AVK ou **abstention thérapeutique** s'il existe une contre-indication vraie à un traitement antithrombotique.

Pour répondre aux critères secondaires :

- l'impact des éléments de l'EGS sur le rapport bénéfice/risque pour des patients relevant d'un traitement par AVK a été déterminé:
  - ✓ le statut fonctionnel et le niveau d'autonomie
  - ✓ le risque de chute
  - ✓ le statut nutritionnel
  - ✓ le statut cognitif et thymique
  - ✓ la polymédication
  - ✓ les paramètres biologiques
  - ✓ la polypathologie et FDR d'AVC et de FA
- les patients ont été classés selon leur état de fragilité en s'appuyant sur les critères de Fried. En fonction de l'état « fragile » ( $\geq 3$  critères de Fried), « pré fragile » (1 à 2 critères de Fried) ou « non fragile » des patients, l'impact sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour des patients relevant d'un traitement par AVK a été évalué.

## 3.2 Population à l'étude

- Patients vus par l'UPSAV, au domicile, pour une première évaluation gériatrique globale entre le 29 janvier 2010 et le 14 octobre 2011.
- Patients vivant à leur domicile en Haute-Vienne, de 75 ans ou plus ou de 65 ans ou plus s'ils sont polypathologiques.
- Patients atteints de FA paroxystique, permanente ou ayant un antécédent de FA. La présence de FA a été établie grâce au recueil des antécédents médicaux et des données de l'examen clinique lors de l'évaluation menée par l'UPSAV, ainsi que par la recherche d'informations relatives à cet item sur le logiciel hospitalier dossier patient CROSSWAY® du CHU de Limoges.

## 3.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux d'évaluation de l'UPSAV. Elles étaient manuscrites, recueillies auprès de l'entourage et du médecin traitant et s'appuyaient sur les comptes rendus médicaux gardés par le patient.

Les résultats biologiques provenaient d'un bilan systématique gériatrique réalisé de manière concomitante à l'EGS.

Un complément de recherche pour chaque patient a été réalisé sur les dossiers médicaux hospitaliers informatisés (logiciel CROSSWAY®).

Enfin toutes ces données ont été retranscrites sur un tableau Excel® avant l'analyse statistique.

Les données manquantes ont été notées « non renseigné » (nr) sur les résultats de l'étude descriptive.

Données recueillies auprès du dossier d'évaluation de l'UPSAV
---

- Caractéristiques des patients :
  - ✓ date de naissance, âge, sexe, mode de vie et situation maritale (seul, couple, famille, veuf), nombre d'enfant(s)
  - ✓ personne ressource, présence d'aide humaine, protection juridique

- Recueil des principaux antécédents et FDR cardiovasculaires
- Données relatives à l'évaluation :
  - ✓ date, durée de l'évaluation
  - ✓ motifs : EGS, maintien au domicile difficile, troubles cognitifs, troubles du comportement, altération de l'état général, chute(s)
- Recueil des traitements en cours, du nombre de médicaments
- Recueil de données de l'EGS :
  - ✓ évaluation de l'autonomie : AGGIR, ADL, IADL et SMAF
  - ✓ évaluation du statut nutritionnel : IMC :  $\geq 21\text{Kg/m}^2 < 21\text{ kg/m}^2 < 18\text{Kg/m}^2$ , MNA total ( $> 24$ , de 17 à 23,5,  $< 17$ ), perte de poids
  - ✓ évaluation du statut cognitif par recueil des antécédents de démence de type Alzheimer ou autres démences, présence d'une suspicion de démence par le médecin traitant, résultats du MMS
  - ✓ évaluation du statut thymique par l'échelle GDS, présence d'un syndrome dépressif en cours ou traitement par antidépresseur en cours
  - ✓ présence de comorbidités supérieure ou égale à 2
  - ✓ évaluation neurosensorielle par recherche de troubles visuels, auditifs ou de la communication
  - ✓ évaluation du risque de chute par la recherche d'antécédent de chute, test d'appui unipodal (inférieur ou non à 5 secondes), dépistage hypotension orthostatique par simple prise de la tension artérielle en positions assise et debout
- Recueil des données relatives à la fragilité :
  - ✓ critères de fragilité de Fried : force de préhension, vitesse de marche, mauvaise endurance, sédentarité, perte de poids
  - ✓ calcul du score de Fried
- Données cliniques recueillis au cours de l'évaluation : tension artérielle, présence d'une hypotension orthostatique, pouls et son caractère régulier ou non, présence d'un souffle.

- Evaluation de la fragilité et répartition des patients comme *non-fragile* pour un score égal à zéro, *pré-fragiles* pour un score de 1 à 2 et *fragiles* pour un score supérieur ou égal à 3.
- Concernant l'EGS :
  - ✓ évaluation des niveaux d'autonomie
  - ✓ évaluation du statut nutritionnel selon les critères HAS : dénutrition modérée, sévère, absence de dénutrition
  - ✓ évaluation du statut thymique à l'aide de la GDS: dépression modérée, sévère
  - ✓ recueil des principales comorbidités et FDR de FA et d'AVC
- Les données biologiques recueillies: albuminémie, créatinémie en  $\mu\text{mol/l}$  et calcul de la clairance (DFG  $\text{ml/min MDRD}$ ), plaquettes  $<150000/\text{mm}^3$ , recherche d'un syndrome inflammatoire (CRP), d'une anémie (hémoglobine  $\text{g/dl}$ ), et d'une insuffisance hépatique
- Recueil des traitements en cours hors antithrombotique :
  - ✓ présence d'un médicament de la démence en monothérapie ou bithérapie, recueil du nombre de médicaments
  - ✓ prise de psychotropes : antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteur sélectif des récepteurs sérotoninergiques, autres), hypnotiques (imidazopiridines, phénothiazines, cyclopyrrolones, benzodiazépines), anxiolytiques (benzodiazépines, hydroxyzine, carbamates), antiépileptiques normothymiques, neuroleptiques
  - ✓ prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'inhibiteurs calciques dihydropyrimidique, de un ou plusieurs diurétiques
  - ✓ prise d'inhibiteurs de la pompe à protons
- Données relatives aux antithrombotiques :
  - ✓ prise d'AVK (PREVISCAN<sup>®</sup>, COUMADINE<sup>®</sup>, SINTRON<sup>®</sup>), indication posée des AVK ( FA permanente ou paroxystique, maladie de l'oreillette ou syndrome de tachybradyarythmie, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, prothèse valvulaire, autres), motif d'arrêt des AVK ou de la non prescription de ceux-ci malgré l'indication (chute, hémorragie majeure, âge avancé, troubles cognitifs,

- contre-indication vraie (ANNEXE 11), FA intermittente ou épisode isolé, autres), dernier INR, date d'introduction des AVK, date d'arrêt des AVK
- ✓ prise d'AAP (ASA et posologie, PLAVIX®), indication des AAP (AVC/AIT, coronaropathie, vasculopathie, FA, maladie de l'oreillette, démence vasculaire, mixte, état multilacunaire cérébral, autres), association d'AAP
- Recueil et comptage des FDR cardiovasculaires hors antécédents familiaux : HTA, diabète (insulinorequérant ou non insulinodépendant), dyslipidémie (traitée ou non), tabac (actif ou sevré depuis plus de trois ans)
- Données relatives à l'item FA :
- ✓ présence ou antécédent de FA (permanente ou paroxystique, valvulaire), port d'un pace maker, indication de l'appareillage (maladie de l'oreillette, bloc auriculo-ventriculaire paroxystique ou complet, bradycardie), modes de révélation et plaintes ressenties (douleur thoracique, syncope/lipothymie, dyspnée, AVC/AIT, palpitations, de découverte fortuite asymptomatique), tentative de réduction (médicamenteuse, ou par choc électrique externe)
  - ✓ les principaux facteurs de RTE: valvulopathie, antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT, infarctus du myocarde, angor, HTA, insuffisance cardiaque (œdèmes aigus pulmonaires récidivants et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40\%$  à l'échographie, NYHA III à IV), diabète, AOMI, pontage et/ou angioplastie
- Calcul des scores d'évaluation du rapport bénéfice risque des AVK dans la prévention du risque cardioembolique de la FA :
- ✓ **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC :**
    - l'insuffisance cardiaque a été cotée 1 point s'il existait un épisode de décompensation cardiaque récent, une dyspnée chronique NYHA  $\geq$  III, la présence de signe d'insuffisance cardiaque gauche ou droit résistant au traitement ou une FEVG  $\leq 35\%$
    - l'HTA a été cotée 1 point lorsqu'elle est traitée ou déséquilibrée
    - l'âge  $\geq 75$  ans a été coté à 2 points comme prévu par les recommandations en vigueur
    - le diabète a été coté à 1 point qu'il soit insulinorequérant ou non



- l'item « strokes » a été coté 2 points s'il y avait un antécédent d'AVC et/ou d'AIT
- l'item vasculopathie a été coté 1 point s'il y avait un antécédent d'anévrisme, d'AOMI, d'athérome carotidien, sténose des artères rénales....
- l'item âge entre 65 et 74 ans a été coté 1 point
- l'item sexe féminin a été coté 1 point

*Un score allant de 0 à 9 a été calculé pour chaque patient, et des niveaux de risque annuel d'AVC en l'absence de traitement antithrombotique ont été définis : 0 point correspond à un patient à bas risque d'AVC, 1 point à un patient à risque modéré et  $\geq 2$  points à un patient à haut risque d'AVC.*

✓ **HEMORRHAGES :**

- l'insuffisance hépatique sévère a été cotée 1 point si le patient présente une insuffisance hépatique au stade de cirrhose ou un bilan hépatique mettant en évidence un taux d'enzymes hépatiques trois fois supérieur à la normale. L'insuffisance rénale sévère a été cotée 1 point pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min
- l'éthylisme chronique a été coté 1 point si la notion d'éthylisme chronique était consignée dans le dossier
- l'HTA mal contrôlée a été cotée 1 point pour une pression systolique supérieure à 150 mmHg et/ou diastolique supérieure à 90 mmHg
- l'excès de risque de chute a été coté 1 point s'il existait une notion d'antécédents de chutes à répétition ou si le patient présentait une pathologie à l'origine de trouble de la marche grave
- l'anémie a été cotée 1 point si la valeur de l'hémoglobine était inférieure à 12g/dl chez les femmes et à 13g/dl chez les hommes
- la thrombopénie a été coté 1 point si le nombre de plaquettes était inférieur à 150000/mm<sup>3</sup>, ou s'il existe une thrombopathie connue
- l'item cancer a été coté 1 point chez les patients ayant une néoplasie en cours, sous traitement ou toujours sous surveillance

- l'antécédent d'AVC a été coté 1 point pour tout AVC ou AIT avec séquelles ou non
- l'antécédent d'accident hémorragique a été coté 2 points pour toute hémorragie grave
- l'âge a été coté 1 point chez les patients de 75 ans ou plus
- l'item facteur génétique n'a pas été retenu dans le calcul du score HEMORR<sub>2</sub>HAGES car non évaluable dans notre étude

*Le score maximal est donc de 11 points. Les patients ont été classés par niveaux de risque hémorragique en fonction de la valeur du score : 0 à 1 définissant un risque hémorragique faible, 2 à 3 un risque intermédiaire, supérieur ou égal à 4 pour un risque hémorragique élevé.*

✓ **HAS-Bleed :**

- l'item HTA a été coté 1 point pour une hypertension non contrôlée avec une pression systolique supérieur à 150 mmHg
- l'item anomalie de la fonction rénale a été coté 1 point s'il existait une insuffisance rénale au stade de dialyse, une transplantation rénale, ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min (MDRD)
- l'item anomalie de la fonction hépatique a été coté 1 point pour une insuffisance hépatique au stade de cirrhose ou un bilan hépatique mettant en évidence un taux d'enzymes hépatiques 3 fois supérieur à la normale
- l'item hémorragie a été coté 1 point pour un antécédent d'hémorragie connu ou une prédisposition à saigner (anémie, ...)
- l'item instabilité de l'INR a été coté 1 point dans les cas d'INR instable préférentiellement dans la limite supérieure ou étant peu dans la zone thérapeutique (inférieur à 60%)
- l'item drogue ou alcool a été coté 1 point pour chaque, soit 2 points au maximum, pour la prise de ces derniers de manière concomitante avec d'autres substances comme un AAP, un anti-inflammatoire non stéroïdien, etc.. L'excès d'alcool a également été retenu si une consommation chronique était mentionnée dans le dossier

*Un score HAS-Bleed supérieur ou égal à 3 est considéré comme témoin d'un haut risque hémorragique, nécessitant de la prudence et un suivi régulier, après la mise en route d'un traitement anticoagulant ou AAP. Un score à 0 est considéré comme à risque faible, et un score de 1 à 2 comme à risque hémorragique intermédiaire.*

## 4. ANALYSE STATISTIQUE

### 4.1 Analyse descriptive

Pour les variables continues (e.g. âge), moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum, premier et troisième quartile, effectif concerné et nombre de données manquantes par sous-groupes et au total, sont présentés.

Pour les variables qualitatives (e.g. sexe), effectif et pourcentage (exprimés avec une décimale) par sous groupes et au total, sont présentés.

### 4.2 Analyse comparative

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables quantitatives, un test de Student ou une analyse de variance à un facteur (nombre de groupes supérieur à 2) a été réalisé lorsque la normalité n'était pas rejetée (test de Shapiro-Wilk), sinon le test non-paramétrique de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (nombre de groupes supérieur à 2) a été préféré.

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables qualitatives, un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson a été réalisé ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

La mesure d'association a été estimée par un odd ratio à partir d'une régression logistique en univariée puis multivariée à pas à pas descendante. Le seuil d'éligibilité en univariée était de 25%.

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce  $\alpha$  a été fixé à 5% en situation bilatérale.

## 5. RESULTATS

### 5.1 Analyse descriptive de la population

#### 5.1.1 Description socio-démographique de la population globale évaluée par l'UPSAV à domicile

249 patients ont bénéficié d'une EGS initiale, par l'UPSAV entre le 29 janvier 2010 et le 14 octobre 2011. L'âge médian était de 85 ans [80 ; 89] (extrêmes 63 à 107ans).

Tableau 16 : Description des données sociodémographiques de la population (n=249)

Caractéristiques sociodémographiques	Effectifs n (%)
Age (années)	
Moyenne ± écart-type	84,5 ± 6,6
[65-75[	16 (6,4)
≥75	233 (93,6)
Age entre 65 et 74 ans	15 (6,0)
Sexe	
homme	78 (31,4)
femme	171 (68,6)
Statut marital :	
vit seul	127 (51,0)
vit en couple	95 (38,1)
vit en famille	26 (10,4)
veuf	125 (50,2)
Personne(s) ressource(s)	232 (95,1) (5nr)
Aide(s) au domicile	190 (76,6) (1nr)
Protection juridique	10 (4,1) (5nr)
Nombre d'enfant(s) (moyenne)	2,1 ± 1,7

Les patients étaient : âgés (84,5 ans), préférentiellement des femmes (68,6%), vivant seules au domicile, veuves avec des aides et une ou plusieurs personnes ressources.

Pour chaque patient, le motif d'évaluation de l'UPSAV notifié dans le dossier était :

- demande d'une EGS à 61,5% (n=153)
- suspicion de troubles cognitifs à 21,7% (n=54)
- problématique de chutes à répétition à 7,2% (n=18)
- problème de maintien au domicile à 4% (n=10)
- apparition de troubles du comportement à 3,6% (n=9)
- altération de l'état général à 2% (n=5)

## 5.1.2 Analyse descriptive de la population de patients atteints de FA et de l'état des prescriptions d'antithrombotiques

### 5.1.2.1 Description générale

Sur les 249 patients évalués, 22,1% (n=55) étaient atteints de FA paroxystique, permanente ou avec un antécédent de FA. Les patients étaient âgés puisque l'âge médian était de 88 ans [83 ; 90,5] (extrêmes 76 à 99 ans).

La prévalence de la FA dans cette population était de 22,1%.

Tableau 17 : Description socio-démographique des patients atteints de FA (n=55)

Caractéristiques sociodémographiques	Effectifs n (%)
Age (années)	
Moyenne± écart-type	86,4 ±5,2
[65- 75[	0 (0,0)
≥75	55 (100,0)
Sexe	
Homme	23 (41,8)
Femme	32 (58,2)
Statut marital :	
Vit seul	19 (34,5)
Vit en couple	16 (29,0)
Vit en famille	4 (7,3)
Veuf	21 (38,2)
Personne(s) ressource(s)	52 (96,3) (1nr)
Aide(s) au domicile	46 (83,6)
Protection juridique	2 (3,7) (1nr)
Nombre d'enfant (moyenne)	2,5 ±1,7

Les patients atteints de FA étaient un peu plus âgés (86,4 vs 84,9 ans) et il y avait plus d'hommes que dans la population générale (41,8% vs 31,4%). Ils vivaient aussi plutôt seuls, à domicile avec des aides et des personnes ressource.

### 5.1.2.2 Modes de révélation de la FA

Cette donnée n'était pas renseignée chez 22 patients. Le ou les modes de révélation les plus fréquemment retrouvés étaient : épisode d'AVC ou AIT (27,5%), un malaise (22%) ou de manière fortuite (17%).

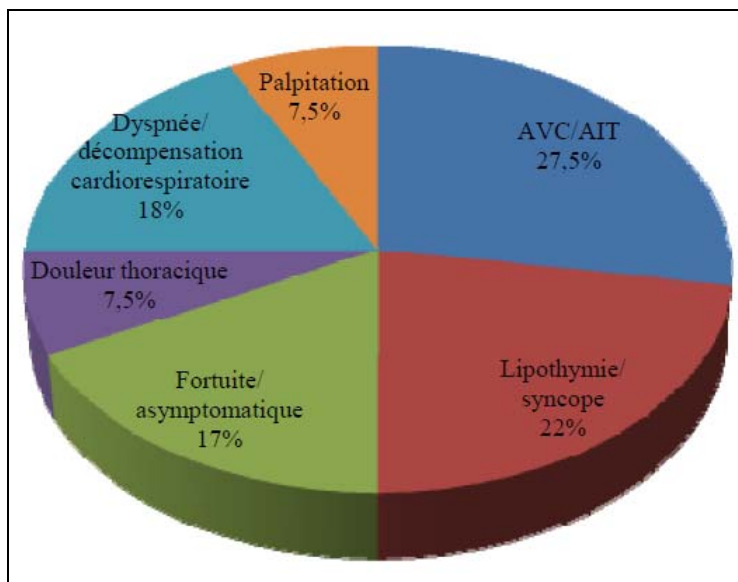


Figure 15 : Modes de révélation de la FA (en %).

### 5.1.2.3 Comorbidités et FDR d'AVC

L'analyse descriptive des comorbidités a montré qu'il s'agissait d'une population âgée (tous les patients avaient plus de 75 ans), hypertendue (80%), insuffisante rénale (45,5%) et polyvasculaire par la forte prévalence de coronaropathies (30,9%), d'antécédents d'AVC/AIT (29,1%) ou encore d'insuffisance cardiaque (32,7%).

Tableau 18 : Comorbidités et FDR d'AVC chez les patients atteints de FA (n=55)

Comorbidités	Total (n/%)
Age supérieur ou égal à 75 ans	55 (100,0)
HTA	44 (80,0)
Diabète	13 (23,6)
Coronaropathie	17 (30,9)
Cancers	8 (14,5)
antécédent d'AVC/AIT	16 (29,1)
antécédent d'AVC hémorragique	1 (1,8)
antécédent hémorragique majeure	10 (18,2)
antécédent de maladies thromboemboliques (TVP/EP)	6 (10,9)
Insuffisance cardiaque	18 (32,7)
Insuffisance hépatique et/ou rénale	25 (45,5)
Anémie	10 (18,2)
Thrombopénie	2 (3,6)
Chutes ou antécédent	36 (65,4)
Ethylisme chronique	5 (9,1)
Tabagisme actif	3 (5,5)

Chez les patients atteints de FA, 16,4% (n=9) étaient appareillés d'un pacemaker. On retrouvait comme principales indications, un syndrome tachybradyarythmique type maladie de l'oreillette chez 77,8% des patients (n=7), un bloc auriculo-ventriculaire complet symptomatique chez 11,1% des patients (n=1) et un patient était non renseigné.

Une tentative de réduction a été relevée chez 56,4% (n=31) des patients.



#### 5.1.2.4 Répartition du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc dans la sous-population atteinte de FA

Dans la sous-population de patients atteints de FA (n=55), le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc moyen était de  $5 \pm 1,5$ , soit une population à haut RTE.

Voici la répartition des scores retrouvés :

- 2 patients soit 3,6% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 2 points
- 7 patients soit 12,7% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 3 points
- 12 patients soit 21,8% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 4 points
- 12 patients soit 21,8% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 5 points
- 14 patients soit 25,5% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 6 points
- 4 patients soit 7,3% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 7 points
- 4 patients soit 7,3% de la population étudiée avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 8 points

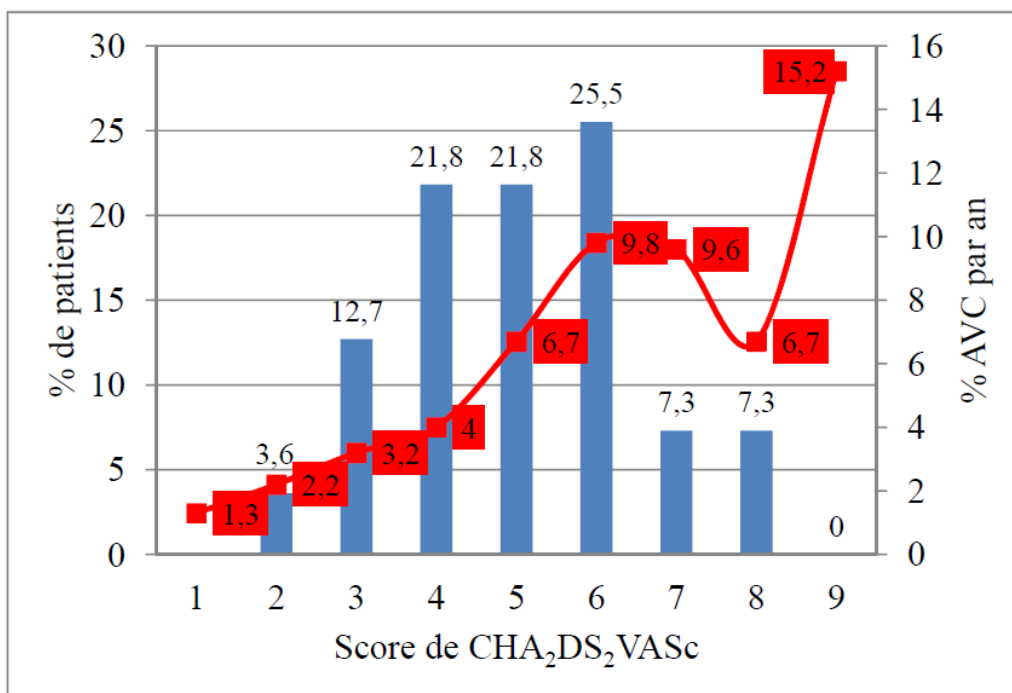


Figure 16 : Pourcentage de patients en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et rappel des taux d'incidence annuels d'AVC en fonction du score [21]

On observait que dans l'échantillon, tous les patients étaient à RTE élevé. Selon les recommandations, ils avaient donc tous une indication à un traitement antithrombotique. Plus de 80% des patients avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc supérieur à 3 définissant un risque annuel d'AVC important, supérieur à 4% par an. Si on imaginait une courbe de tendance, on pouvait voir que le pic de population se situait pour des scores de 4 à 6. Les scores à 7 et 8 étaient beaucoup moins représentés ; on pouvait donc penser que ces patients vivaient plutôt en institution en raison d'une polyopathie plus marquée.

#### 5.1.2.5 Répartition du score HEMORR<sub>2</sub>HAGES dans la sous-population de patients atteints de FA

Dans la sous-population de patients atteints de FA le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES moyen était de 3,4 ± 1,3, soit une population à risque hémorragique intermédiaire.

Les scores HEMORR<sub>2</sub>HAGES étaient répartis comme suit :

- 3 patients soit 5,5% de la population étudiée avaient un score à 1 point
- 11 patients soit 20% de la population étudiée avaient un score à 2 points
- 17 patients soit 30,9% de la population étudiée avaient un score à 3 points
- 12 patients soit 21,8% de la population étudiée avaient un score à 4 points
- 8 patients soit 14,5% de la population étudiée avaient un score à 5 points
- 4 patients soit 7,3% de la population étudiée avaient un score à 6 points

#### 5.1.2.6 Répartition du score HAS-Bleed dans la sous-population de patients atteints de FA

Dans la sous-population de patients atteints de FA, le score HAS-Bleed moyen était de 3,6 ± 1, soit une population à haut risque hémorragique, répartie comme ci-dessous :

- 1 patient soit 1,8% de la population étudiée avait un HAS-Bleed à 1 point
- 5 patients soit 9,1% de la population étudiée avaient un score HAS-Bleed à 2 points
- 19 patients soit 34,5 % de la population étudiée avaient un score HAS-Bleed à 3 points
- 19 patients soit 34,5 % de la population étudiée avaient un score HAS-Bleed à 4 points
- 11 patients soit 20 % de la population étudiée avaient un score HAS- Bleed à 5 points

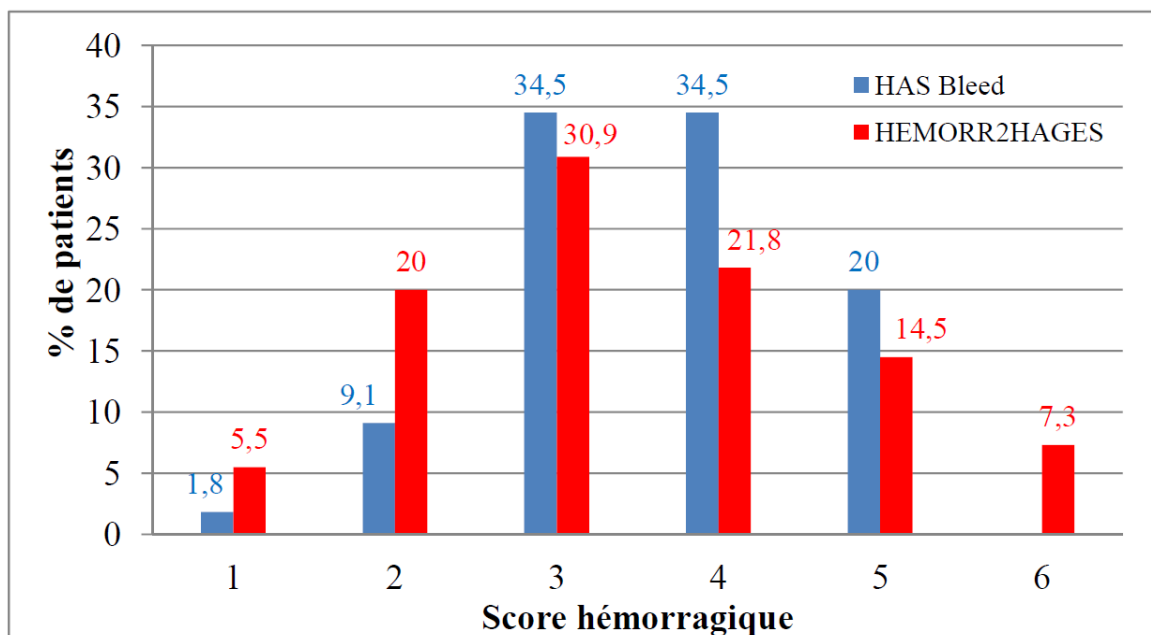


Figure 17 : Pourcentage de patients en fonction des deux scores hémorragiques

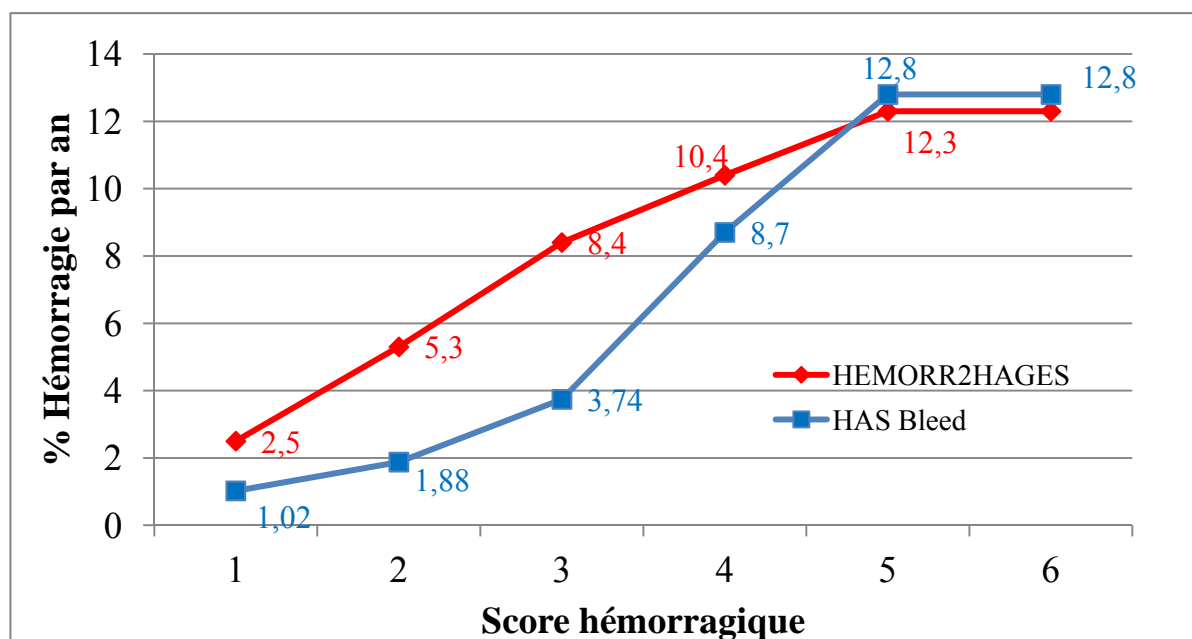


Figure 18: Incidence des évènements hémorragiques majeurs en fonction des deux scores [135, 125]

Dans notre population atteinte de FA, aucun patient avait un score hémorragique égal à zéro, tous les patients étaient donc à risque hémorragique.

Avec le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES, on observait que 56,4% de la population avait un score hémorragique inférieur à 4 définissant un risque hémorragique élevé. 5,5% était même à risque faible (score=1).

Avec le score HAS-Bleed seulement 10,9% de la population était à risque intermédiaire et aucun patient n'était à risque faible.

Compte tenu que le score HAS-Bleed aurait un meilleur pouvoir prédictif [125] et si on s'en tient à classifier le risque hémorragique des patients en risque faible, intermédiaire ou élevé, on peut penser que le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES sous-évalue le risque hémorragique par rapport au score HAS-Bleed. De plus, si on regarde l'incidence annuelle des événements hémorragiques, on s'aperçoit que le risque d'hémorragie est d'emblée élevé pour les risque faibles et intermédiaires selon le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ce qui est aussi en faveur d'une sous-évaluation par rapport à l'HAS-Bleed.

#### 5.1.2.7 Distribution des traitements antithrombotiques chez les patients atteints de FA

Chez les patients atteints de FA :

- 21 patients recevaient des AVK, dont 2 en association avec de l'ASA
- 29 patients recevaient un AAP dont 1 avait une association de 2 AAP (ASA + clopidogrel)
- 22 patients étaient sous ASA seul et 6 patients sous clopidogrel seul
- 5 patients atteints de FA ne recevaient aucun traitement antithrombotique

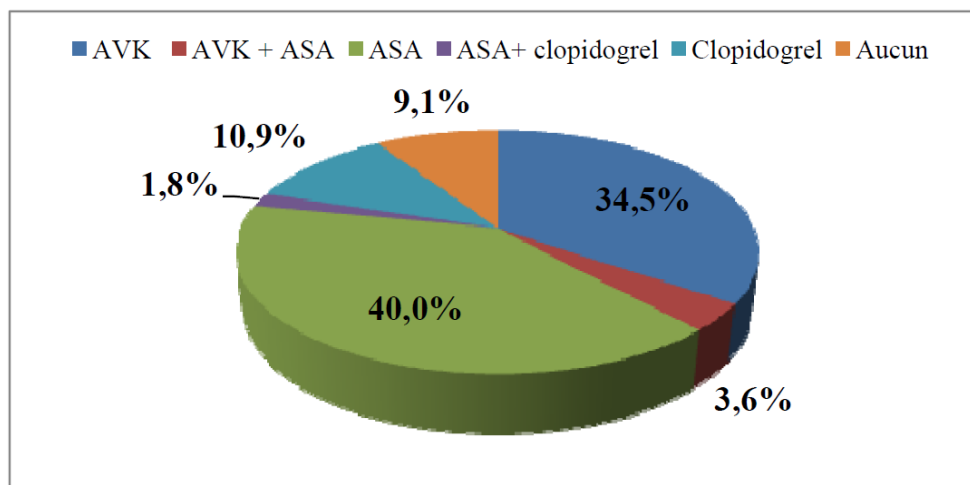


Figure 19 : Répartition des traitements antithrombotiques prescrits (en %)

#### 5.1.2.7.1 Patients recevant des AVK

21 patients soit 38,2% recevaient des AVK dont 10 patients étaient des hommes (47,6%) et 11 étaient des femmes (52,4%). Ils avaient un âge moyen de  $86 \pm 5,1$  ans (extrêmes : 77 à 93 ans) et l'âge médian était de 86 ans [83 ; 89].

La répartition des spécialités étaient comme suit :

- 85,7% (n=18) des patients étaient sous PREVISCAN<sup>®</sup>
- 9,5% (n=2) des patients étaient sous COUMADINE<sup>®</sup>
- 4,8% (n=1) des patients étaient sous SIMTRON<sup>®</sup>.

2 patients recevaient des AVK en association à de l'ASA :

- l'un recevait de l'ASA à la posologie de 75 mg pour une cardiopathie ischémique
- l'autre recevait de l'ASA à la posologie de 160 mg pour une cardiopathie ischémique et une AOMI.

Le nombre moyen de médicaments chez les patients recevant des AVK était de  $9,4 \pm 3,3$  et le nombre médian de médicaments était de 8 [7 ; 10].

Parmi les 21 patients recevant des AVK, 8 patients (38%) avaient un INR datant de moins de 1 mois notifié dans le dossier :

- 4 patients soit 50% avaient un INR en zone thérapeutique entre 2 et 3
- 1 patient soit 12,5% avait un INR < 1,5
- 1 patient soit 12,5% avait un INR entre 1,5 et 2
- 2 patients soit 25% avaient un INR entre 3 et 4.

Les indications secondaires à la prise d'AVK retrouvées étaient : le traitement d'une thrombose veineuses profonde récidivante (n=1) et le port d'une prothèse valvulaire mécanique (n=1).

#### 5.1.2.7.2 Patients recevant un ou plusieurs AAP sans AVK

29 patients soit 52,7% recevaient un ou plusieurs AAP dont 10 étaient des hommes (34,5%) et 19 étaient des femmes (65,5%). Ils avaient un âge moyen de  $87,3 \pm 5,5$  ans (extrêmes : 76 à 99 ans) et un âge médian de 88 ans [84 ; 92].

La répartition des traitements AAP étaient comme suit :

- 75,9% (n=22) des patients étaient sous ASA seul :
  - ✓ 15 patients étaient sous 75 mg d'ASA
  - ✓ 7 patients étaient sous 160 mg d'ASA
- 20,7% (n=6) des patients étaient sous clopidogrel seul
- 3,4% (n=1) des patients avaient une association clopidogrel+ASA.

Le nombre moyen de médicaments des patients recevant un ou plusieurs AAP était de  $8,7 \pm 2,8$  et le nombre médian de médicaments était de 8 [7 ; 11].

#### 5.1.2.7.3 Patients ne recevant aucun traitement antithrombotique

5 patients soit 9,1% ne recevaient aucun traitement antithrombotique et leur âge moyen était de  $84 \pm 3,8$  ans.

#### 5.1.2.7.4 Patients ayant des antécédents médicamenteux contenant des AVK

Parmi les 34 patients ne recevant pas d'anticoagulant oral, 15 patients avaient déjà eu des AVK comme traitement prophylactique du RTE et l'ASA était toujours le traitement alternatif.

Parmi ces 15 patients le ou les motifs d'arrêt du traitement par AVK recueillis dans le dossier étaient :

- l'âge (n=5) dans 33,3% des cas
- un antécédent d'hémorragie majeure sous AVK (n=5) dans 33,3% des cas
- une arythmie intermittente (n=4) dans 26,7% des cas
- un risque de chute important (n=3) dans 20% des cas
- des troubles cognitifs (n=3) dans 20% des cas
- des difficultés d'équilibration de l'INR (n=2) dans 13,3% des cas
- un antécédent hémorragique (n=1) dans 6,7% des cas.

La durée du traitement par AVK a été recueillie pour 9 d'entre eux :

- ≤ 90 jours chez 11,1% patients (n=1)
- > 90 jours chez 88,9% patients (n=8)

### 5.1.2.8 Description des scores de stratification du risque en fonction des traitements antithrombotiques

#### 5.1.2.8.1 Corrélation entre le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et le traitement antithrombotique

Tableau 19 : Répartition des traitements antithrombotiques en fonction du RTE

RTE	score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Traitement pris (nbre(%))			Total n=55
		AVK n=21	AAP n=29	pas d'AT n=5	
Risque faible	0	0	0	0	0
Risque modéré	1	0	0	0	0
	2	1 (4,8)	1 (3,5)	0	2 (3,6)
	3	2 (9,5)	4 (13,8)	1 (20)	7 (12,7)
	4	2 (9,5)	8 (27,6)	2 (40)	12 (21,8)
Risque élevé	5	6 (28,6)	5 (17,3)	1 (20)	12 (21,8)
	6	8 (38)	6 (20,7)	0	14 (25,5)
	7	1 (4,8)	3 (10,3)	0	4 (7,3)
	8	1 (4,8)	2 (6,9)	1 (20)	4 (7,3)
	9	0	0	0	0
Total		21 (38,2)	29 (52,7)	5 (9,1)	55 (100,0)

Selon le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, tous les patients atteints de FA étaient à RTE élevé avec un score moyen de 5 ±1,5. Pour un score égal à 2 le taux de prescription des AVK était de 50%. Pour des scores supérieurs nous n'avons pas observé d'augmentation croissante du taux de prescription.

En appliquant les nouvelles recommandations, on notait qu'il n'y avait pas de sur-prescription des AVK.

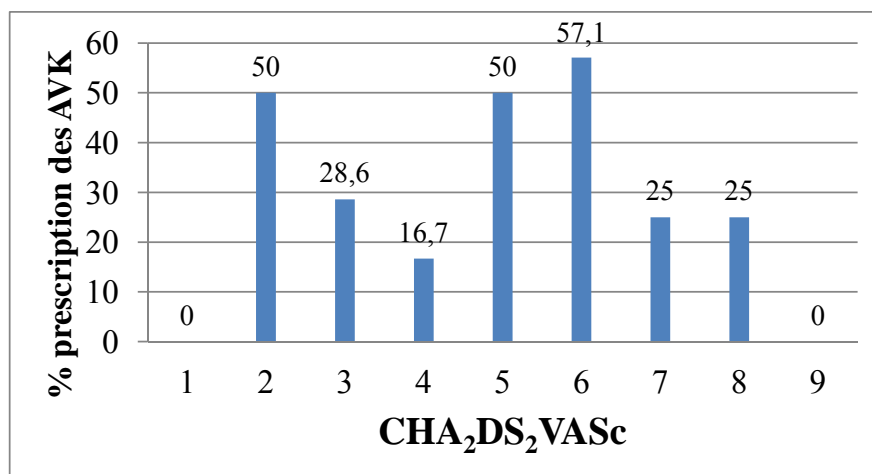


Figure 20 : Taux de prescription des AVK (%) dans la population atteinte de FA (n=55) en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Le taux de prescription des AVK le plus élevé (57,1%) était obtenu pour un score égal à 6, au niveau du pic de population décrit précédemment. Le taux le plus bas (16,7%) était obtenu pour un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc égal à 4 correspondant à un risque d'AVC annuel de 4% par an.

En imaginant une courbe de tendance et alors qu'on aurait pu s'attendre à une courbe linéaire ascendante, les taux de prescription d'AVK se distribuaient sur un mode bimodal :

- une première modalité était retrouvée pour un score égal à 2 avec un taux de prescription de 50%. Ce palier est déterminant puisqu'aucun patient n'avait un score inférieur et il définit un RTE élevé. Cependant, ce niveau était peu représentatif puisqu'il ne comptait que seulement 2 patients
- l'autre modalité se situait pour des scores de 5 et 6, avec des taux de prescription supérieurs à 50%. Cette modalité était plus représentative, car elle était associée à 47,3% (n=26) de la population en FA
- pour des scores supérieurs les taux de prescription diminuaient de moitié (25%). Là encore, le nombre de patients était faible ; probablement avaient-ils plus de comorbidités expliquant un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc élevé et on retrouvait plus de freins à la prescription des AVK.



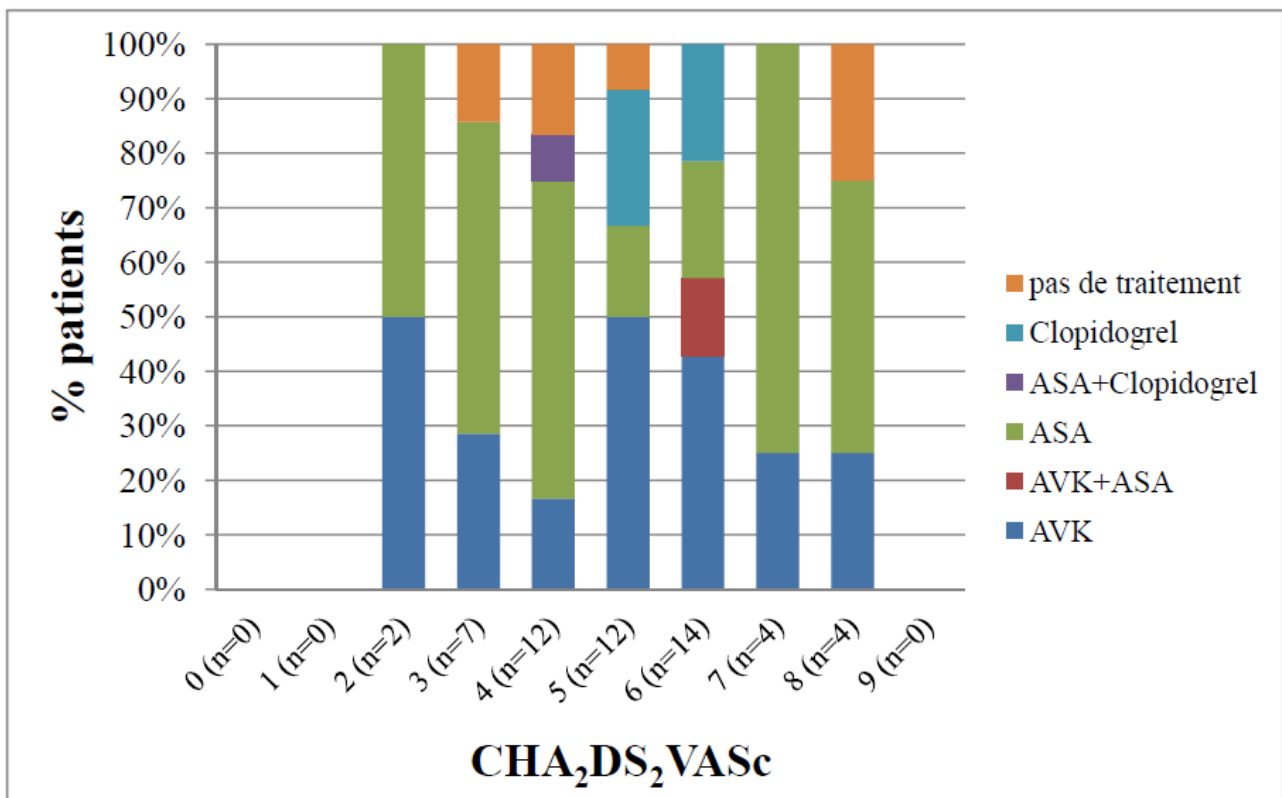


Figure 21: Répartition des traitements antithrombotiques en fonction du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Concernant la répartition de tous les traitements antithrombotiques en fonction du niveau de RTE, on observait une image en miroir de la distribution bimodale du taux de prescription des AAP. Globalement, l'alternative aux AVK en fonction du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, était un ou plusieurs AAP, et l'abstention thérapeutique se situait plutôt entre les pics de prescription d'anticoagulants décrits ci-dessus.

### 5.1.2.8.2 Corrélation entre les scores hémorragiques et le traitement antithrombotique

Tableau 20 : Répartition des traitements antithrombotiques en fonction du risque hémorragique (score HEMORR<sub>2</sub>HAGES)(nbre(%))

Risque hémorragique	TRAITEMENT RECU			Total n=55
	AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
Risque faible (score=0 à 1)	0 (0,0)	3 (10,4)	0	3 (5,5)
Risque modéré (score=2 à 3)	12 (57,1)	15 (51,7)	1 (20)	28 (50,9)
Risque élevé $\geq 4$	9 (42,9)	11 (37,9)	4 (80)	24 (43,6)

Selon le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES, 43,6% (n=24) des patients étaient à risque hémorragique élevé, 50,9% (n=28) des patients étaient à risque hémorragique modéré et 5,5% (n=3) des patients étaient à risque hémorragique faible.

On notait que tous les patients à risque hémorragique faible étaient sous ASA. De plus, la proportion de patients à risque modéré était plus grande dans le groupe sous AVK que sous AAP (57,1 vs 51,7%), mais la proportion de patients à risque hémorragique élevé était plus forte dans le groupe sous AVK (42,9 vs 37,9).

Selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES les patients sous AVK semblaient donc plus à risque hémorragique que ceux sous ASA.

Tableau 21 : Répartition des traitements antithrombotiques en fonction du risque hémorragique (score HAS-Bleed) (nbre(%))

Risque hémorragique	TRAITEMENT RECU			Total n=55
	AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
Risque faible (score=0)	0	0	0	0
Risque modéré (score=1à2)	1 (4,8)	3 (10,3)	2 (33,3)	6 (10,9)
Risque élevé $\geq 3$	20 (95,2)	26 (89,7)	3 (6,1)	49 (89,1)

Selon le score HAS-Bleed, 89,1% (n=49) des patients étaient à risque hémorragique élevé, 10,9% (n=6) des patients étaient à risque hémorragique modéré. On pouvait noter que la majorité des patients à risque modéré étaient soit sous ASA soit en abstention thérapeutique.

Selon le score HAS-Bleed les patients sous AVK semblaient aussi plus à risque hémorragique que ceux sous ASA (risque hémorragique élevé de 95,2% vs 89,7%).

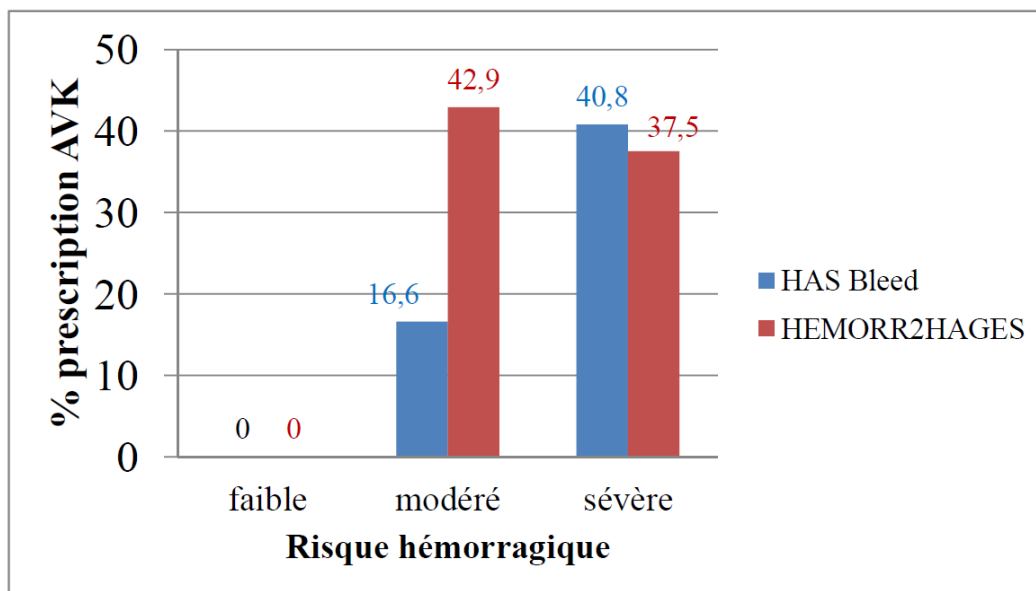


Figure 22 : Taux de prescription des AVK (%) en fonction du niveau de risque hémorragique selon les deux scores (HEMORR<sub>2</sub>HAGES et HAS-Bleed)

Selon le score HAS-Bleed, le taux de prescription des AVK était plus faible dans le groupe de patients à risque modéré (16,6%) que élevé (40,8%).

Selon le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES le taux de prescription des AVK était plus élevé dans le groupe de patients à risque modéré (42,9%) que élevé (37,5%) .

Dans le groupe de patients à risque hémorragique modéré, on observait un taux de prescription bien supérieur avec la classification du score HEMORR<sub>2</sub>HAGES qui tend à diminuer avec la sévérité du risque contrairement avec l'HAS-Bleed. Cependant on manquait de comparabilité puisque nous n'avions que 6 patients avec un risque modéré selon HAS-Bleed et 24 avec l'HEMORR<sub>2</sub>HAGES.

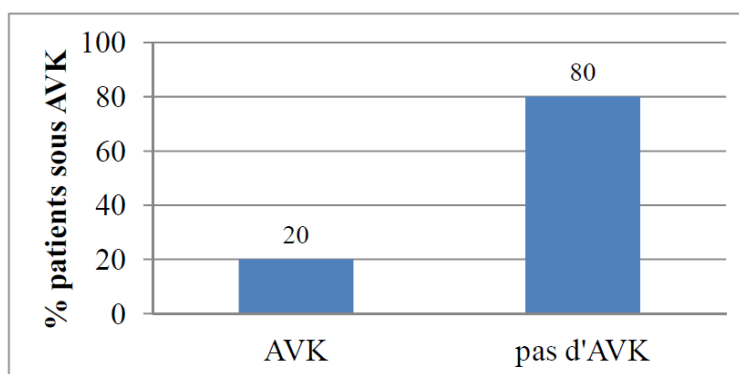


Figure 23: Pourcentage de patients sous AVK en présence d'un antécédent hémorragique majeur (n=10)

Le taux de prescription des AVK était de 20% (n=2) chez les patients présentant un antécédent d'hémorragie majeure (n=10). Dans les 80% restant, 60% (n=6) étaient sous AAP et 20% (n=2) étaient sans traitement antithrombotique. Parmi les patients en FA ne présentant pas d'antécédent hémorragique majeur (n=45), le taux de prescription était de 42,2%.

#### 5.1.2.8.3 Corrélation entre le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et les scores hémorragiques

Tableau 22 : Corrélation entre les niveaux de RTE selon CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et les niveaux de risque hémorragique selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES et HAS-Bleed (nbre(%))

Score hémorragique	Niveau de risque	Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc		
		Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Score HEMORR <sub>2</sub> HAGES	Risque faible	0	0	3 (5,5)
	Risque modéré	0	0	28 (50,9)
	Risque élevé ≥ 4	0	0	24 (43,6)
Score HAS-Bleed	Risque faible	0	0	0 (0)
	Risque modéré	0	0	6 (10,9)
	Risque élevé ≥ 3	0	0	49 (89,1)

Dans la population atteinte de FA tous les patients étaient à RTE élevé, ce qui ne permettrait pas de faire une corrélation entre le niveau de RTE selon le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et les scores de stratification de risque hémorragique.

Cependant l'analyse descriptive de ces données montrait que :

- selon le score HEMORR2HAGES, 56,4% (n=31) des patients avaient un risque hémorragique inférieur au RTE. Tous les autres patients soit 43,6% de la population (n=24) avaient un niveau de risque hémorragique et thromboembolique élevé ;
- selon le score HAS-Bleed, 10,9% (n=6) des patients avaient un risque hémorragique modéré inférieur au RTE. Tous les autres patients soit 89,1% de la population (n=49) avaient un risque hémorragique et thromboembolique élevé.

5.1.2.9 Evaluation de la pertinence des traitements antithrombotiques dans la population atteinte de FA

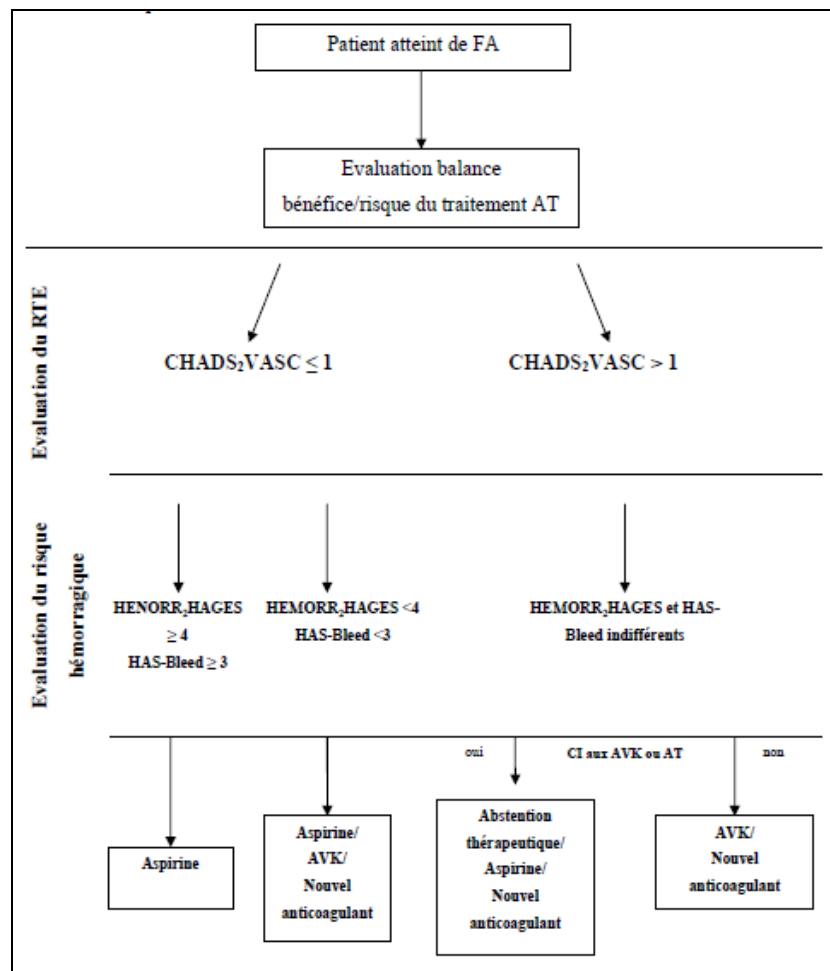


Figure 24: Arbre décisionnel pour la détermination du traitement optimal dans la prévention du RTE chez les patients atteints de FA

#### 5.1.2.9.1 Patients sous AVK

Dans la population atteinte de FA, 21 patients étaient sous AVK et tous les patients avaient un score de  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  définissant un RTE élevé.

Concernant le risque hémorragique :

- 12 patients avaient un risque modéré selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Parmi ces 12, selon le HAS-Bleed seulement 2 avaient aussi un risque modéré et les 10 autres avaient risque élevé.

Dans ce groupe de patients, 11/12 avaient un score de  $CHA_2DS_2VASc$  supérieur ou égal aux deux scores hémorragiques

Pour le patient restant le score  $CHA_2DS_2VASc$  était de 2 et les deux scores hémorragiques étaient à 3. Il s'agissait d'un homme de plus de 75 ans, présentant des accès de FA paroxystique dans le cadre d'une maladie de l'oreillette, hypertendu, aux antécédents de coronaropathie, légèrement anémié avec une Hb à 12,9 g/dl et une insuffisance rénale modérée (clairance à 58 ml/min), sans coprescription d'AAP.

- 9 patients avaient un risque élevé selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES et HAS-Bleed.

Dans ce groupe de patients tous les scores de  $CHA_2DS_2VASc$  étaient supérieurs ou égaux aux deux scores hémorragiques.

On ne relevait pas dans le dossier de contre-indication vraie aux anticoagulants.

Selon les nouvelles recommandations, tous les patients sous AVK avaient le traitement antithrombotique optimal pour la prévention du RTE.

#### 5.1.2.9.2 Patients sous AAP

##### 5.1.2.9.2.1 Patients sous ASA seul

Tous les patients étaient à RTE élevé avec un score de  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ .

Concernant le risque hémorragique :

- 2 patients avaient un risque hémorragique faible selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Selon le HAS-Bleed ces patients avaient un risque modéré et leurs scores  $CHA_2DS_2VASc$  étaient supérieurs aux deux scores hémorragiques.

- 11 patients avaient un risque modéré selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES alors qu'ils étaient tous à risque élevé selon le score HAS-Bleed. Dans ce groupe, tous les patients avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc supérieur ou égal aux deux scores hémorragiques.
- 9 patients étaient à risque élevé avec les deux scores hémorragiques.

Dans ce groupe, 8/9 patients avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc supérieur ou égal aux deux scores hémorragiques. Le patient restant avait un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 2, un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES à 5 et un score HAS-Bleed à 4. La prescription des AVK chez ce patient était discutable car il s'agissait d'un homme de plus de 75 ans avec une insuffisance rénale modérée et un antécédent d'ulcère hémorragique sous AVK datant de plus de un an.

Pour ces 22 patients il n'a pas été relevé de contre-indication vraie à la prescription d'anticoagulant oraux.

Au total, selon les recommandations, les AVK étaient le traitement optimal approprié pour ces patients.

L'analyse des dossiers révélés :

- une prise antérieure d'AVK chez 11 patients (50%). Chez 4 de ces patients le motif principal d'arrêt des AVK étaient un accident hémorragique majeur sous AVK :
  - ✓ 3 accidents dataient de plus de 1 an au moment de l'évaluation (2 conversions hémorragiques d'un AVC ischémique et un antécédent d'ulcère hémorragique)
  - ✓ 1 accident datait de moins de un an : choc hémorragique sur hémorragie abdominale massive
- un autre patient présentait une insuffisance rénale sévère avec une (clairance MDRD < 20 ml/min).

Malgré les recommandations, l'indication des AVK était discutable chez au moins 5 de ces patients.

#### 5.1.2.9.2.2 Patients sous clopidogrel

Tous les patients traités par clopidogrel avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  définissant un RTE élevé, systématiquement supérieur ou égal aux deux scores hémorragiques.

Concernant le risque hémorragique :

- 1 patient avait un risque faible selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES et élevé selon HAS-Bleed
- 3 patients avaient un risque modéré selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES alors qu'ils étaient à risque élevé avec HAS-Bleed
- 2 patients étaient à risque élevé avec les deux scores.

L'analyse des dossiers relevait une prise antérieure d'AVK chez 2 patients : chez 1 patient le motif principal d'arrêt des AVK étaient un accident hémorragique majeur d'origine pulmonaire avec de plus des antécédents d'ulcération bulbaire. Son score HEMORR<sub>2</sub>HAGES et HAS-Bleed était de 5 et son score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc était à 6.

Il n'a pas été relevé de contre-indication vraie aux AVK.

Au total tous les patients sous clopidogrel relevait d'un traitement par AVK, cependant l'indication était discutable chez un patient.

#### 5.1.2.9.2.3 Patients sous ASA et clopidogrel

1 patient avait une association d'AAP et avait un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc à 4 définissant un RTE élevé. Il était porteur d'une cardiopathie ischémique sévère.

Il a été évalué à risque hémorragique modéré selon les deux scores.

Il n'avait pas eu de prise antérieure d'AVK et il n'a pas été relevé de contre-indication vraie.

Le traitement optimal pour ce patient en prévention du RTE était les AVK.

#### 5.1.2.9.2.4 Patients ne recevant aucun traitement antithrombotique

5 patients ne prenaient aucun traitement et avaient tous un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  définissant un RTE élevé systématiquement supérieur ou égal aux scores hémorragiques.



Concernant le risque hémorragique :

- 1 patient avait un risque intermédiaire selon les deux scores
- 4 patients avaient un risque élevé selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES. 3/4 patients avaient un risque élevé et 1/4 avait risque faible avec le HAS-Bleed.

2 patients avaient déjà eu une prise antérieure d'AVK et il n'a pas été relevé de contre-indication vraie aux AVK. Par conséquent, le traitement approprié optimal pour ces patients était les AVK.

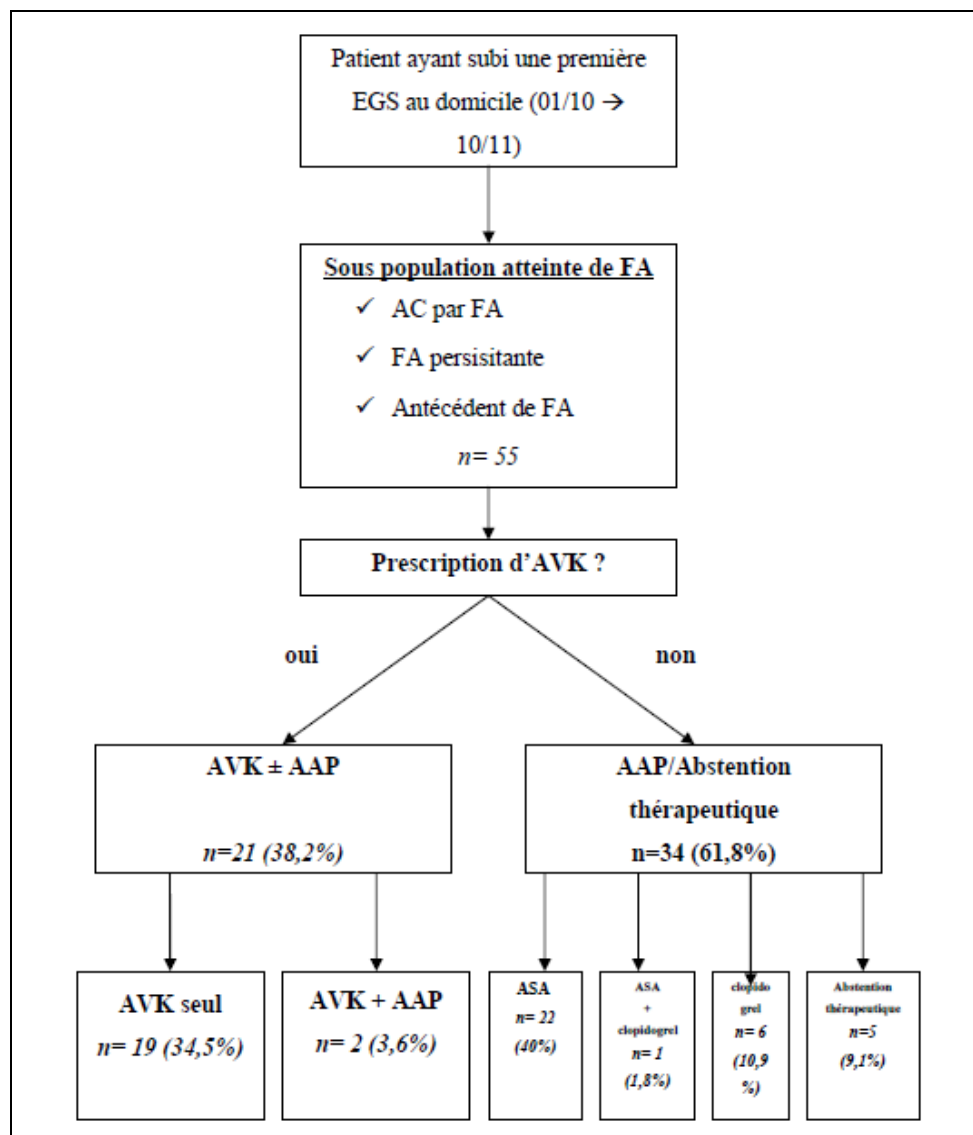


Figure 25: Modalités d'inclusion des patients et réartition des patients en fonction de leur traitement antithrombotique

### 5.1.3 Description des états de fragilité

#### 5.1.3.1 Distribution des états de fragilité dans la population générale

Les états de fragilité ont été déterminés à l'aide du score de Fried. Sur les 249 patients, 9 scores n'ont pu être calculés par manque de données.

Le score de Fried moyen était de  $2,3 \pm 1,3$  et le score médian était de 2 [1 ; 3], définissant une population globale « pré-fragile ».

La répartition des scores de Fried dans la population générale était comme suit :

- score à 0 : (n=23) soit 9,6% des patients
- score à 1 : (n=38) soit 15,8% des patients
- score à 2 : (n=63) soit 26,3% des patients
- score à 3 : (n=73) soit 30,4% des patients
- score à 4 : (n=37) soit 15,4% des patients
- score à 5 : (n=6) soit 2,5% des patients

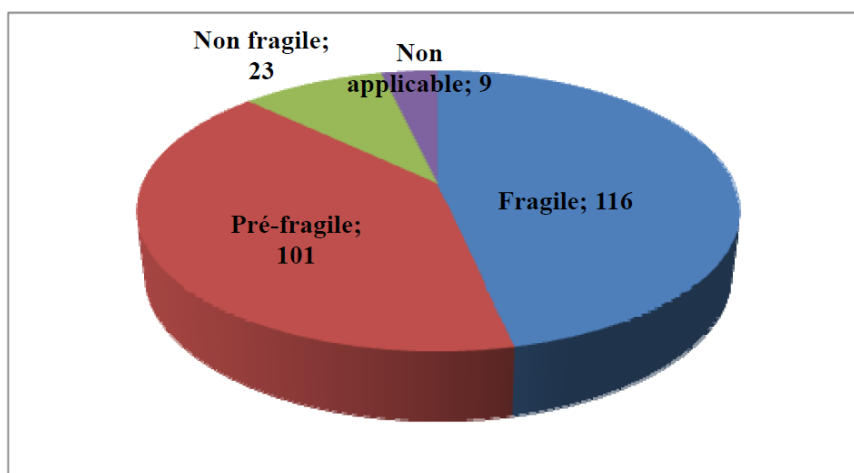


Figure 26 : Répartition des états de fragilité dans la population générale (n=249)

Tableau 23 : Répartition des états de fragilité dans la population générale selon l'âge et le sexe [moyenne[écart-type] ; nbre(%)]

Etats de fragilité	Effectifs n (%)	Age moyen	Hommes		Femmes	
			< 75 ans	≥ 75 ans	< 75 ans	≥ 75 ans
			n=6	n=72 (3nr)	n=10	n=161(5nr)
Fragile	116 (48,3)	85,9 ± 6,59	2 (33,3)	34 (49,3)	1 (10,0)	79 (50,6)
Pré-fragile	101 (42,1)	83,6 ± 7,15	3 (50)	28 (40,6)	6 (60,0)	64 (41,0)
Non fragile	23 (9,6)	81,9 ± 5,81	1 (16,7)	7 (10,1)	3 (30,0)	13 (8,3)

Au total, 48,3% des patients évalués étaient fragiles, 42,1% étaient pré-fragiles et seulement 9,6% des patients étaient non fragiles.

En regardant la répartition des états de fragilité au sein des groupes de patients de même sexe, avant 75 ans les femmes étaient moins fragiles que les hommes (10% vs 33,3%) mais nous avons que 16 patients dans cette tranche d'âge soit 6,4% de la population.

Dans la tranche d'âge de plus de 75 ans, les femmes étaient légèrement plus fragiles que les hommes (50,6% vs 49,3%).

#### 5.1.3.2 Distribution des états de fragilité dans la population atteinte de FA

Sur les 55 patients atteints de FA, 1 score n'a pu être calculé par manque de données.

Le score de Fried moyen était de  $2,4 \pm 1,3$  et le score médian était de 2, définissant une population « pré-fragile ».

La répartition des scores de Fried dans la population atteinte de FA était comme suit :

- score à 0 : (n=6) soit 11,1% des patients
- score à 1 : (n=6) soit 11,1% des patients
- score à 2 : (n=16) soit 29,6% des patients
- score à 3 : (n=15) soit 27,8% des patients
- score à 4 : (n=10) soit 18,5% des patients
- score à 5 : (n=1) soit 1,9% des patients

Tableau 24: Répartition des états de fragilité dans la population atteinte de FA selon l'âge et le sexe [moyenne[écart-type] ; nbre(%)]

Etats de fragilité	Effectifs n (%)	Age moyen	Hommes	Femmes
			≥ 75 ans n=23	≥75 ans n=32 (1nr)
Fragile	26 (48,2)	85,9 ± 5,2	9 (39,1)	17 (54,8)
Pré-fragile	22 (40,7)	83,6 ± 5,9	10 (43,5)	12 (38,7)
Non fragile	6 (11,1)	81,9 ± 2,5	4 (17,4)	2 (6,5)

Au total, 48,2 % des patients évalués étaient fragiles, 40,7% étaient pré-fragiles et 11,1% étaient non-fragiles. Le taux de fragilité dans la population atteinte de FA était donc équivalent au taux retrouvé au sein de la population globale (48,2% vs 48,3%).

Dans cette population, les femmes (n=32) étaient aussi plus représentées que les hommes (n=23) et elles étaient beaucoup plus fragiles (54,8% vs 39,1%) que dans la population générale.

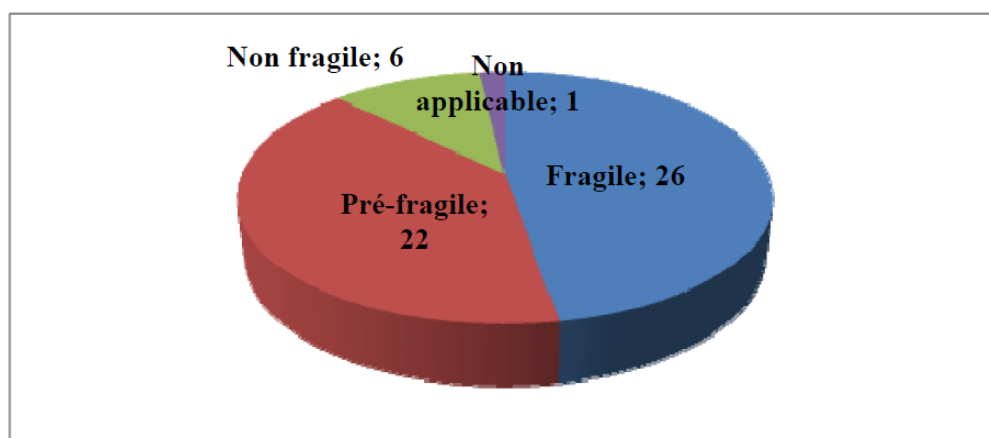


Figure 27 : Répartitions des états de fragilité dans la population atteinte de FA (n=55)

### 5.1.3.2.1 Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA traités par AVK

Le score de Fried moyen était de  $2,3 \pm 1,3$  et le score médian était de 2, définissant une population « pré-fragile ».

Tableau 25 : Répartition des états de fragilité dans la population atteinte de FA sous AVK (n=21) et selon l'âge et le sexe [moyenne[écart-type] ; nbre(%)]

Etats de fragilité	Effectifs n (%)	Age moyen	Hommes	Femmes
			≥ 75 ans n=10	≥ 75 ans n=11
Fragile	9 (42,9)	87,1±5,8	4(40)	5(45,5)
Pré-fragile	9 (42,9)	85±4,9	4(40)	5(45,5)
Non fragile	3 (14,2)	84,6±1,7	2(20)	1(9,0)

Au total 42,9% des patients atteints de FA et recevant des AVK étaient fragiles. La moyenne d'âge augmentait avec l'état de fragilité. Concernant la répartition des états de fragilité en fonction du sexe, les femmes étaient aussi plus fragiles que les hommes (45,5% vs 40%) pour des effectifs équivalents (11 vs 10 patients).

### 5.1.3.2.2 Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA et traités par un ou plusieurs AAP

Le score de Fried moyen était de  $2,4 \pm 1,3$  et le score médian était de 3, définissant une population « fragile ». 1 score de Fried n'a pu être calculé par manque de données.

Tableau 26 : Répartition des états de fragilité chez les patients atteints de FA traités par un ou plusieurs AAP (n=29) et selon l'âge et le sexe [moyenne[écart-type] ; nbre(%)]

Etats de fragilité	Effectifs n (%)	Age moyen	Hommes	Femmes
			≥75 ans n=10	≥75 ans n=19 (1nr)
Fragile	14 (50)	86,9±5,3	4 (40)	10 (55,6)
Pré-fragile	11 (39,3)	88,5±6,3	4 (40)	7(38,9)
Non fragile	3 (10,7)	83±5,1	2 (20)	1(5,5)

Dans ce sous groupe de patients atteints de FA et traités par un ou plusieurs AAP sans AVK associé, la population était plus fragile que les patients recevant des AVK (50% vs 42,9%). Concernant la répartition des états de fragilité en fonction du sexe, les femmes étaient aussi plus fragiles que les hommes (55,6% vs 40%), mais il y avait beaucoup plus de femmes que d'hommes (19 vs 10 patients).

#### 5.1.3.2.3 Distribution des états de fragilité chez les patients atteints de FA et n'ayant aucun traitement antithrombotique

Sur les 55 patients atteints de FA, 5 patients ne prenaient aucun traitement antithrombotique. Le score de Fried moyen était de  $2,8 \pm 1,3$  et le score médian était de 3, définissant une population « fragile ».

Tableau 27 : Répartition des états de fragilité chez les patients atteints de FA sans traitement antithrombotique (n=5) et selon l'âge et le sexe [moyenne[écart-type] ; nbre(%)]

Etats de fragilité	Effectifs n (%)	Age moyen	Hommes	Femmes
			$\geq 75$ ans n=3	$\geq 75$ ans n=2
Fragile	3 (60)	$84 \pm 2$	1 (33,3)	2 (100)
Pré-fragile	2 (40)	$84 \pm 7,1$	2 (66,7)	0 (0,0)
Non fragile	0 (0,0)	$0 \pm 0$	0 (0,0)	0 (0,0)

Dans ce petit échantillon (n=5), tous les patients étaient fragiles ou pré-fragiles. Les femmes étaient encore plus fragiles que les hommes (100% vs 66,7%). Le petit nombre de patient ne permettait pas d'extrapoler ces résultats.

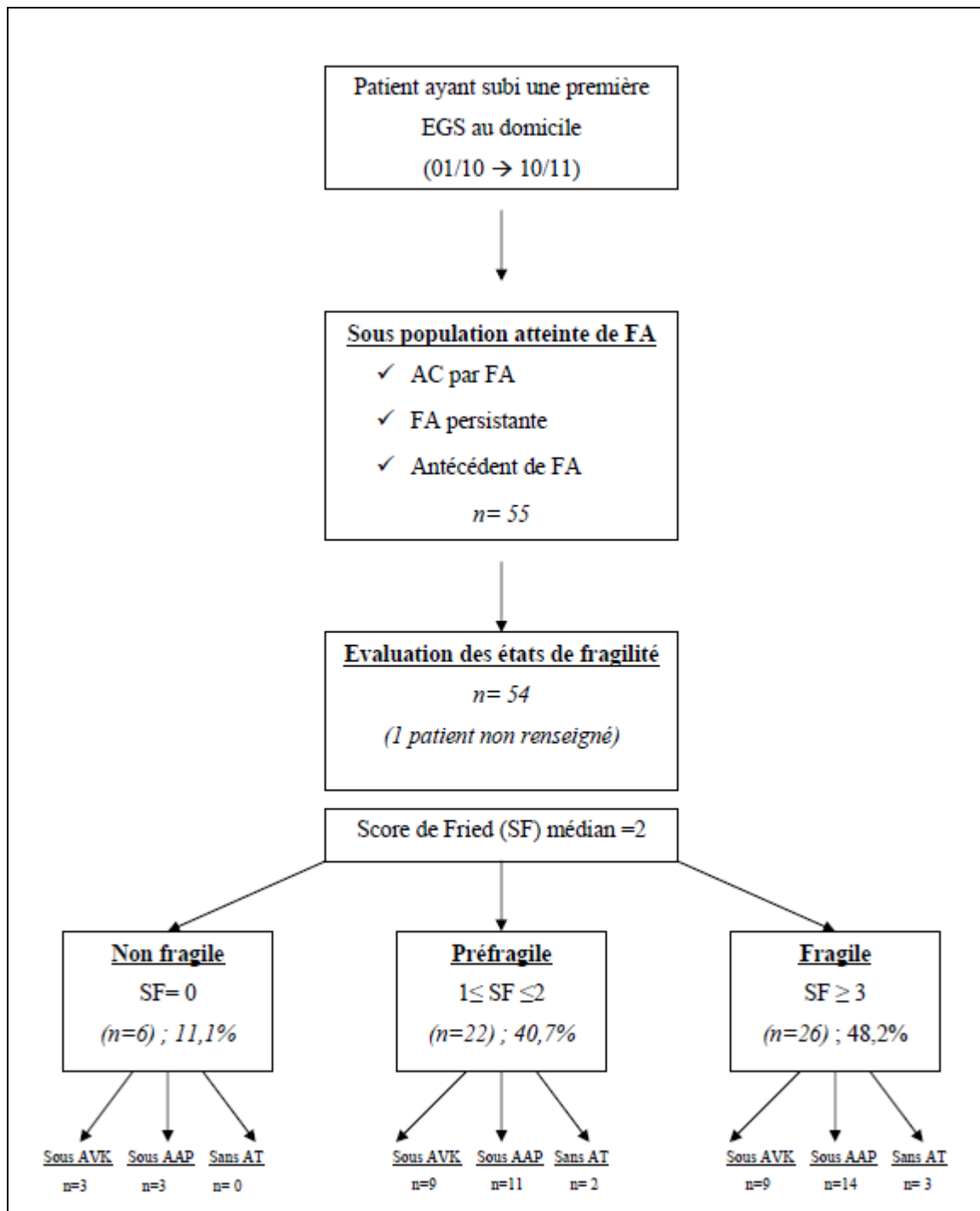


Figure 28: Modalités d'inclusion des patients dans l'étude et répartition des traitements antithrombotiques en fonction des états de fragilité

### 5.1.4 Description des principaux éléments de l'EGS dans la population générale et dans la population atteinte de FA, en fonction du type de traitement antithrombotique

L'analyse descriptive de la population générale (n=249) et de la sous-population de patients atteints de FA (n=55), montrait une population fragilisées avec des taux de fragilité importants, respectivement de 48,3% et 48,2%.

Nous allons décrire les principaux éléments de l'EGS au sein de la population générale, et en fonction du type de traitement AT pour les patients atteints de FA.

#### 5.1.4.1 Statut fonctionnel et niveau d'autonomie

L'analyse descriptive du statut fonctionnel de la population globale indiquait que ces patients étaient globalement en perte d'autonomie débutante.

*Tableau 28 : Description du statut fonctionnel et du niveau d'autonomie dans la population générale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique*

Echelle d'évaluation	population globale n=249	Population en FA (n=55)			
		AVK n=21	AAP n=29	sans AT n=5	Total n=55
ADL	4,8 ± 1,5 (3nr)	4,6 ± 1,5	4,5 ± 1,5	3,8 ± 2,1	4,5 ± 1,7
IADL	4 ± 2,4 (3nr)	3,2 ± 2,5	3,8 ± 2,2	4,3 ± 2,5	3,6 ± 2,4
GIR	4,4 ± 1,4	4,2 ± 1,3	4,2 ± 1,6	3,8 ± 1,5	4,2 ± 1,4
GIR 1	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
GIR 2	31 (12,4)	2 (9,5)	5 (17,2)	1 (20)	8 (14,5)
GIR 3	30 (12,0)	4 (19)	2 (6,9)	1 (20)	7(12,7)
GIR 4	79 (31,7)	7 (33,3)	9 (31,0)	2 (40)	18 (32,7)
GIR 5	28 (11,2)	5 (23,8)	3 (10,3)	0 (0,0)	6 (10,9)
GIR 6	79 (31,7)	5 (23,8)	9 (31,0)	1 (20)	15 (27,3)
SMAF	22,2 ± 16,3 (36nr)	22,4 ± 15,8 (4nr)	24,2 ± 17,4 (5nr)	24,8 ± 4 (2nr)	23,6 ± 16 (11nr)

Au sein de la population en FA, cette rupture d'autonomie se vérifie quelque soit le traitement AT.



La moyenne des groupes iso-ressources dans ces populations se situait entre quatre et cinq. Le groupe GIR quatre, intègre les personnes âgées en perte d'autonomie qui peuvent prétendre à l'APA.

#### 5.1.4.2 Statut nutritionnel

Nous avons décrit le statut nutritionnel en évaluant le niveau de dénutrition des patients à partir des critères de l'HAS rappelé ci-dessus. Notre population était dénutrie puisque près de 1 patient sur 3 présentait une dénutrition modérée ou sévère.

*Tableau 29 : Description du statut nutritionnel dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique (nbre(%))*

Evaluation du statut nutritionnel	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			
		AVK n=21	AAP n=29	sans AT n=5	Total n=55
dénutrition modérée	53 (22,2) (10 nr)	5 (23,8)	5 (17,2)	2 (40,0)	12 (21,8)
dénutrition sévère	16 (6,7) (10nr)	2 (9,5)	3(10,3)	1 (20,0)	5 (9,1)
total	69 (28,9) (10nr)	7 (33,3)	8 (27,6)	3 (60,0)	17 (30,9)

Au sein de la population générale, le taux de dénutrition étaient plus faible (28,9%) que dans la sous-population de patients atteints de FA (30,9%).

Au sein des patients atteints de FA on observait que :

- le taux de dénutrition sévère était plus important que dans la population générale (respectivement 9,1% et 6,7%)
- le taux de dénutrition des patients sous AVK est plus important que ceux sous AAP (respectivement 33,3% et 27,6%)
- le taux de dénutrition sévère est inférieur chez les patients sous AVK (respectivement 9,5% et 10,3%).

### 5.1.4.3 Principaux paramètres biologiques

Tableau 30 : Description des principaux paramètres biologiques de l'EGS dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique [moyenne [écart type] ; nbre(%)].

Paramètres biologiques	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			Total
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
CRP moyenne	10,1 ± 23,9 (52nr)	2,6 ± 2,9 (3nr)	8,1 ± 11,4 (2nr)	43 ± 65,6	9,6 ± 23,6 (5nr)
CRP >5 mg/l	66 (33,5) (52nr)	2 (11,1) (3nr)	11 (40,7) (2nr)	4 (80,0)	17 (34) (5nr)
Anémie (Hb<12 g/dl chez la femme et <13 g/dl chez l'homme)	44 (25) (73nr)	6 (31,6) (2nr)	4 (12,5) (5nr)	0 (0,0)	10 (20,8) (7nr)
Insuffisance rénale modérée 30<DFG<60ml/min	31,9 (42nr)	9 (47,4) (1nr)	7 (40,7) (2nr)	1 (20)	48,1 (3nr)
Insuffisance rénale sévère DFG<30ml/min	2,9 (42nr)	0 (0,0)	2 (7,4) (2nr)	0 (0,0)	3,8 (3nr)

L'analyse descriptive des paramètres biologiques a montré un syndrome inflammatoire chez plus d'un tiers des patients évalués (33,5% dans la population générale et 34% dans la population atteinte de FA). Les patients atteints de FA étaient moins anémiés que dans la population générale (20,8% vs 25%) et on retrouvait plus de patients insuffisants rénaux modéré à sévère (51,9% vs 34,8%).

Au sein de la population de patients atteints de FA :

- les patients sous AAP avaient plus souvent un syndrome inflammatoire que ceux sous AVK (40,7% vs 11,1%)
- les patients sous AAP étaient moins anémiés que ceux sous AVK (12,5% vs 31,6%)
- 7,4% des patients sous AAP présentaient une insuffisance rénale sévère alors qu'aucune n'était retrouvée chez les patients sous AVK.

#### 5.1.4.4 Statut cognitif et thymique

La description du statut cognitif des patients montrait qu'au sein de la population de patients atteints de FA, il existait plus de démence diagnostiquée qu'en population générale (respectivement 23,6% et 20%). De plus dans le groupe de patients FA, la suspicion de troubles cognitifs était un motif de demande d'évaluation par l'UPSAV plus fréquent qu'en population générale (29,1% vs 21,7%).

Les MMS moyen au sein des deux populations étaient équivalents, en dessous du seuil de 24 défini par l'HAS. En outre ce score n'est en aucun cas un outil diagnostique, mais préjuge fortement de troubles cognitifs sous-jacents ou du risque de développer un syndrome démentiel [biblio].

Tableau 31 : Description du statut cognitif dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique (moyenne [écart-type] ; (nbre(%)))

Evaluation du statut cognitif	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			Total
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
Démence diagnostiquée	50 (20)	3 (14,3)	8 (27,6)	2 (40)	13 (23,6)
Demande d'évaluation pour suspicion de troubles cognitifs	54 (21,7)	6 (28,6)	9 (31)	1(20)	16 (29,1)
MMS/30	23,9 ± 4,9 (20nr)	24 ± 4,3	23,2 ± 5,05 (1nr)	27,4 ± 1,5	23,9 ± 4,6 (n=54) 1nr
MMS<24	73(31,9) (20nr)	8 (38,1)	12 (42,9)	0	19 (35,2) (1nr)

Au sein de la population de patients atteints de FA :

- le taux de patients présentant une démence était plus important dans le groupe de patients traités par AAP que sous AVK (27,6% vs 14,3%)
- le MMS moyen dans le groupe de patients sous AVK était légèrement supérieur que chez les patients sous AAP (24 vs 23,2)
- la proportion de patients ayant un MMS<24 était plus forte dans le groupe de patients sous AAP que chez ceux prenant des AVK (42,9% vs 38,1%).

Tableau 32 : Description du statut thymique dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique

Evaluation du statut thymique	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			Total
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
GDS <10 (%)	109 (49,3) (28nr)	5 (26,3) (2nr)	11 (44,0) (4nr)	3 (60,0)	19 (38,8) (6nr)
Dépression modérée 10≤GDS≤19 (%)	90 (40,7) (28nr)	13 (68,4) (2nr)	11 (44,0) (4nr)	0 (0,0)	24 (49,0) (6nr)
Dépression sévère 20≤GDS≤30 (%)	22 (10) (28nr)	1 (5,3) (2nr)	3 (12) (4nr)	2 (40,0)	6 (12,2) (6nr)
Total dépression	112 (50,7)	14 (66,7)	14 (48,3)	2 (40)	30 (54,5)

La description du statut thymique montrait qu'il y avait plus de patient dépressif au sein de la population en FA (54,5% vs 50,7%). De plus, on retrouvait plus de dépression sévère chez les patients atteints de FA qu'en population générale (12,2% vs 10%) et ils prenaient plus de traitements antidépresseurs (41,8% vs 39,8%).

Au sein du groupe de patients atteints de FA :

- les patients sous AVK étaient plus souvent déprimés que les patients sous AAP (73,7% vs 56%). Cependant le taux de dépression sévère était plus important chez les patients sous AAP que chez ceux sous AVK (12% vs 5,3%)
- les patients sous AVK prenaient moins d'antidépresseurs que ceux sous AAP (38,1% vs 41,4%).

#### 5.1.4.5 Risque de chute

La description du risque de chute montrait que la population générale et le sous groupe de patients en FA sont à haut risque puisque plus de 70% des patients avaient des antécédents de chutes et échoués au test d'appui unipodal.

En outre on retrouve plus d'hypotension orthostatique dans le groupe de patients en FA que dans la population globale (5,7% vs 3,9%).

Tableau 33 : Description du risque de chute dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique (nbre(%))

risque de chute	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			Total n=55
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
antécédents de chutes	173 (75,2) (19nr)	13 (61,9)	19 (73,1) (3nr)	4 (80,0)	36 (69,2) (3nr)
Appui unipodal<5s (%)	170 (76,6) (27nr)	16 (76,2)	20 (76,9) (3nr)	3 (75) (1nr)	39 (76,5) (4nr)
Hypotension orthostatique	9 (3,9) (21nr)	3 (15) (1nr)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,6) (1nr)

Au sein de la population atteinte de FA, les patients sous AVK ont moins d'antécédents de chutes que ceux sous AAP (61,9% vs 73,1%), et ils échouent moins souvent au test de l'appui unipodal (76,2% vs 76,9%).

#### 5.1.4.6 Polymédication et risque iatrogène

L'analyse descriptive de ces résultats montrait que cette population, âgée, fragilisée est polymédiquée. En effet, 85,1% des patients de la population générale et 98,2% de la sous population de patients atteints de FA comptaient plus de quatre médicaments sur leur ordonnance.

La moyenne du nombre de médicament prescrit sur la dernière ordonnance était plus forte au sein du sous groupe de patients en FA (8,7 vs 7,9).

On observait une prescription importante de psychotropes de manière générale et cette prescription était légèrement plus forte chez les patients atteints de FA (63,8% vs 65,5%).

Tableau 34 : : Description de la polymédication et du risque iatrogène dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique (moyenne [écart-type] ; (nbre(%)))

Evaluation de la polymédication et du risque iatrogène	Population globale n=249	Population en FA (n=55)			Total
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	
clearance MDRD	69,6 ± 24,2 (42nr)	63,9 ± 16 (1nr)	62,5 ± 24,7 (2nr)	71,3 ± 12,9	63,9 ± 22 (3nr)
nombre de médicament	7,9 ± 3,6	9,4 ± 3,3	8,7 ± 2,8	6,2 ± 3,7	8,7 ± 3,1
patient avec nombre de médicaments ≥4	212 (85,1)	21 (100)	29 (100)	4 (80)	54 (98,2)
patient sous psychotrope	159 (63,8)	14 (66,7)	19 (65,5)	3 (60)	36 (65,5)
nombre de psychotrope	1,5 ± 0,7	0,9 ± 0,8	1	1,2 ± 1,1	1,4 ± 0,5
Traitement antidépresseur	100 (39,8)	8 (38,1)	12 (41,4)	3 (60)	23 (41,8)

Chez les patients atteints de FA :

- les patients sous AVK avaient un nombre de médicaments moyens supérieurs aux patients sous AAP ( $9,4 \pm 3,3$  vs  $8,7 \pm 2,8$ ) et 100% des patients avaient plus de quatre médicaments.
- les patients sous AVK prenaient légèrement plus souvent des psychotropes que les patients sous AAP (66,7% vs 65,5%)

#### 5.1.4.7 Comorbidités, principaux FDR de FA et d'AVC

L'analyse descriptive de la population globale nous montre qu'il s'agissait de patients fragilisés, âgés (93,2% des patients ont plus de 75 ans). Les résultats nous indiquaient que cette population était aussi polypathologique puisque 84% des sujets avait plus de 2 comorbidités. L'analyse des FDR de FA et d'AVC montrait qu'il existait un taux important de patients hypertendus (69%) au sein de la population globale.

Tableau 35: Description des comorbidités dans la population globale et dans la population atteinte de FA en fonction du traitement antithrombotique (nbre/(%)).

Principaux FDR de FA et d'AVC	Population globale n=249		Population en FA n=55		
		AVK n=21	AAP n=29	Pas d'AT n=5	Total n=55
comorbidités>2 (%)	189 (84) (24nr)	20 (95,2)	26 (100) (3nr)	4 (100) (1nr)	98 (4nr)
âge supérieur ou égal à 75 ans	232 (93,2)	21 (100)	29 (100)	5 (100)	55 (100)
HTA	169 (69) (4nr)	18 (85,7)	22 (75,9)	4 (80)	44 (80)
diabète	38 (15,6) (1nr)	5 (23,8)	6 (20,7)	2 (40)	13 (23,6)
coronaropathie	45 (18,1)	8 (38,1)	8 (27,6)	1 (20)	17 (30,9)
cancers	41 (16,5)	5 (23,8)	2 (6,7)	2 (40)	8 (14,5)
antécédent d'AVC/AIT	34 (13,7)	8 (38,1)	7 (24,1)	1 (20)	16 (29,1)
antécédent d'AVC hémorragique	5 (2,0)	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,8)
antécédent hémorragique majeur	22 (8,8)	2 (9,5)	6 (20,7)	2 (40)	10 (18,2)
antécédent de maladies thromboemboliques (TVP/EP)	19 (7,6)	2 (9,5)	3 (10,3)	1 (20)	6 (10,9)
insuffisance cardiaque	41 (16,5)	6 (28,6)	10 (34,4)	2 (40)	18 (32,7)

L'analyse descriptive de la sous population atteinte de FA montrait qu'il s'agissait d'une population encore plus âgée (100% avaient 75 ans ou plus), polypathologiques (98% ont plus de 2 comorbidités), et plus à RTE : taux important d'HTA (80%), de diabète (23,6%), de coronaropathies (30,9%), d'antécédents d'AVC/AIT (29,1%), et d'insuffisance cardiaque (32,7%).

Au sein de la population atteinte de FA et en fonction du traitement antithrombotique :

- dans le groupe de patients sous AVK, les taux de patients ayant plus de 2 comorbidités, une HTA, ou une insuffisance cardiaque était plus faibles que chez les patients sous AAP
- les autres taux décrits (notamment présence d'un antécédent d'hémorragie majeure) était plus importants chez les patients sous AVK que chez ceux sous AAP.

## 5.2 Analyse comparative

### 5.2.1 Impact des principaux éléments de l'EGS sur la prescription des AVK

Tableau 36 : Eléments socio-démographiques et prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Eléments socio-démographiques	OR	IC95%	P value
âge en année	0,97	[0,87 -1,08]	0,5309
sexe H/F	1,47	[0,49 -4,42]	0,4939
aides	1,29	[0,29 -5,80]	0,7438

Tableau 37 : Evaluation du statut fonctionnel et prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Statut fonctionnel	OR	IC95%	P value
ADL	1,08	[0,78-1,50]	0,6404
IADL	0,94	[0,74 -1,19]	0,6047

Tableau 38 : Evaluation du statut cognitif/thymique et prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Statut cognitif/thymique	OR	IC95%	P value
suspicion de troubles cognitifs	0,96	[0,29 -3,19]	0,9469
DTA ou autres démences	0,4	[0,10 -1,67]	0,2084
MMS	1,02	[0,90 -1,14]	0,8059
troubles du comportement	1,65	[0,1 -27,88]	0,7284
GDS	1,02	[0,93 -1,13]	0,6349
dépression modérée	0,45	[0,13 -1,50]	0,1931
dépression sévère	0,29	[0,03 -2,67]	0,2747



Tableau 39 : Evaluation des paramètres biologiques et de la polymédication pouvant être associés à la prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Biologiques/polymédication	OR	IC95%	P value
CRP>5mg/l	0,13	[0,03-0,67]	0,014
anémie	3	[0,73 -12,28]	0,1264
clearance MDRD	1	[0,98 -1,03]	0,9980
traitement antidépresseur	1,19	[0,40 -3,55]	0,7612

Tableau 40 : : Evaluation du risque de chute et prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Risque de chute	OR	IC95%	P value
chutes	0,61	[0,11 -3,48]	0,5781
antécédents de chutes	0,78	[0,25-2,42]	0,6638
troubles visuels	0,55	[0,14 -2,20]	0,3989
troubles auditifs	1,75	[0,55 -5,62]	0,3474
appui unipodal<5s	1,53	[0,45 -5,26]	0,4994

Tableau 41 : Paramètres de l'EGS et d'évaluation de la fragilité pouvant être associés à la prescription des AVK : résultats de l'analyse univariée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS Autres	OR	IC95%	P value
dénutrition modérée	1,21	[0,33 -4,4]	0,7789
dénutrition sévère	0,38	[0,04 -3,61]	0,3956
incontinence urinaire	0,93	[0,31 -2,81]	0,933
incontinence anale	3,47	[0,30 -40,91]	0,3223
fragile (Fried>3)	0,75	[0,25 -2,24]	0,6066
score de Fried	0,92	[0,60 -1,42]	0,3474

Les principales variables de l'EGS analysées et n'ayant pas un seuil de significativité (< 25%) éligible à l'analyse multi-variée étaient :

- la présence d'un état dépressif sévère ( $p=0,2747$ ), concernant 12,2% de la population (6 nr) atteinte de FA. Le taux de prescription des AVK était de 16,7% chez les patients déprimés sévères et de 41,9% chez les autres
- la présence d'antécédents de chutes ( $p=0,6638$ ), concernant 69,2% de la population (3 nr) atteinte de FA. Le taux de prescription des AVK était de 36,1% chez les chuteurs et de 50% chez les non chuteurs
- un état de dénutrition sévère ( $p=0,3956$ ), concernant 9,1% de la population atteinte de FA. Le taux de prescription des AVK était de 20% chez les patients dénutris sévères vs 40% chez les autres
- un score de Fried > 3 définissant un état de fragilité ( $p=0,6066$ ). La fragilité touchait 48,2% des patients atteints de FA (1 nr). Le taux de prescription des AVK chez les patients fragiles était de 34,6% et de 42,9% chez les autres
- l'augmentation du score de Fried ( $p=0,3474$ ).

Les variables de l'EGS analysées et ayant un seuil de significativité éligible à l'analyse multi-variée étaient :

- la présence d'un état dépressif modéré ( $p=0,1931$ ), concernant 49% de la population (6 patients NR) atteinte de FA. Le taux de prescription des AVK était de 26,3% chez les patients modérément déprimés et de 46,7% chez les autres.
- la présence d'une démence de type Alzheimer ou autres ( $p=0,2084$ ), concernant 23,6% de la population atteinte de FA. Le taux de prescription des AVK était de 23,1% chez les déments vs 46,2% chez les non déments.
- l'anémie était associée à une augmentation de prescription des AVK ( $p=0,1264$ ). Dans la population atteinte de FA, 20,8% des patients étaient anémiés (7 patients NR). Le taux de prescription des AVK chez les patients anémiés était de 60% et de 34,2% chez les patients non anémiés.
- la présence d'un syndrome inflammatoire était associée à une diminution des prescriptions des AVK ( $p=0,014$ ). Dans la population atteinte de FA, 34% des patients présentaient un

syndrome inflammatoire ou une inflammation à minima. Le taux de prescription des AVK chez ces patients étaient de 11,8% et de 48,5% chez les autres.

Tableau 42 : Paramètres de l'EGS et prescription des AVK: résultats de l'analyse multi-variée par régression logistique (n=55)

Paramètres de l'EGS	OR	IC95%	P
Anémie	20,13	[1,48 -273,86]	0,0242*
CRP >5	0,07	[0,01 - 0,65]	0,0191*
Maladie d'Alzheimer diagnostiquée	0,29	[0,04 - 1,88]	0,1925

Une analyse de régression logistique a été réalisée à partir des variables significatives des éléments de l'EGS pouvant avoir un impact sur la prescription des AVK en analyse univariée. Après ajustement, les déterminants significatifs sur la prescription étaient :

- la présence d'une anémie, qui était associée à la prescription des AVK (OR=20,13 ; IC95% [1,48 -273,86])
- la présence d'un syndrome inflammatoire, qui était associé à une diminution de prescription des AVK (OR=0,07 ; [0,01 - 0,65]).

Après ajustement, la variable maladie d'Alzheimer diagnostiquée ou autres démence restait un élément non significatif sur la prescription des AVK.

## 5.2.2 Impact des états de fragilité sur la prescription des AVK

Tableau 43: Répartition des états de fragilité en fonction du type de traitement antithrombotique prescrit dans la population atteinte de FA (nbre(%))

Etats de fragilité	Type de traitement (nbre(%))		
	AVK n=21	AAP n=29	pas d'AT n=5
Fragile	9 (42,9)	14 (50,0)	3(60,0)
Pré-fragile	9 (42,9)	11(39,3)	2(40,0)
Non fragile	3 (14,2)	3 (10,7)	0 (0,0)

En regardant la répartition des états de fragilité en fonction du traitement antithrombotique reçu, les patients recevant un ou plusieurs AAP sans AVK étaient plus fragiles (50%) que ceux recevant des AVK (42,9%).

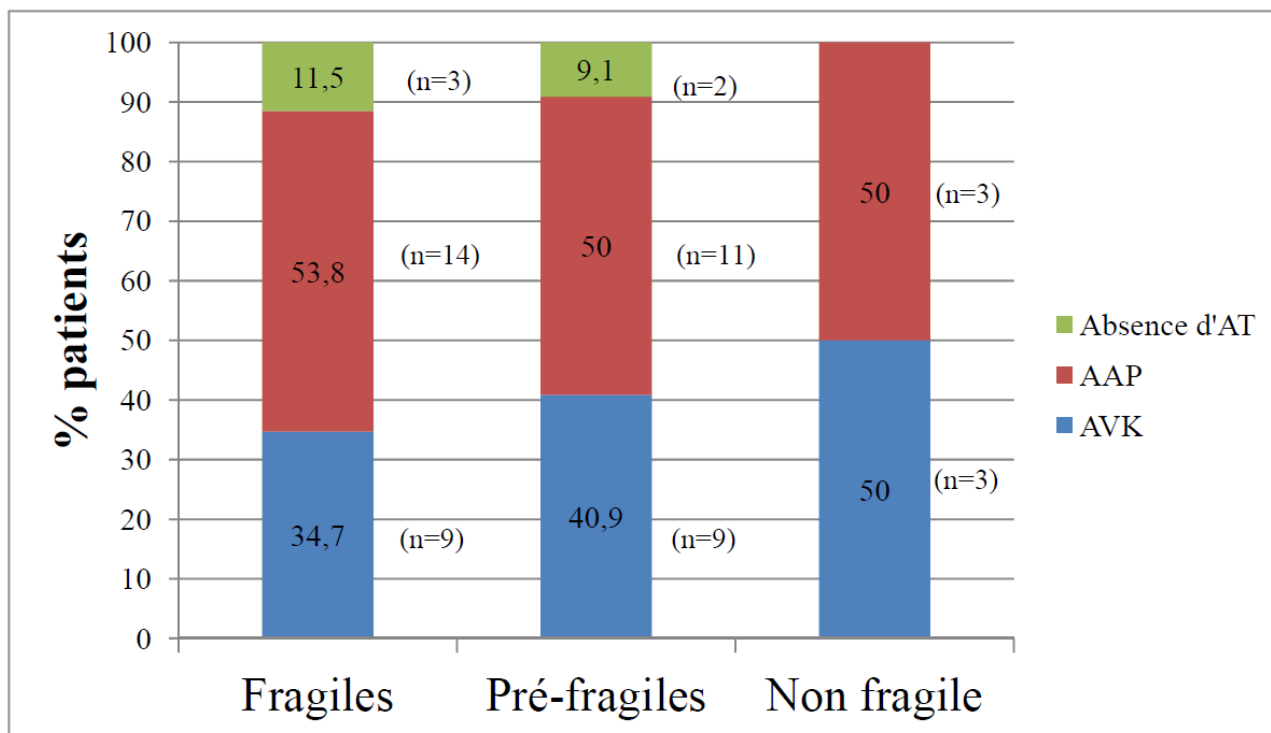


Figure 29: Répartition des traitements antithrombotiques dans la population atteinte de FA en fonction des états de fragilité

En regardant la répartition des traitements reçus en fonction des états de fragilité, on a observé que plus les patients étaient fragiles plus le taux de prescription des AVK diminuait. Il passait de 50% chez les non fragiles à 34,7% chez les fragiles. On a également observé que le taux de prescription de un ou plusieurs AAP (53,8%) et en abstention thérapeutique (11,5%) était le plus élevé chez les patients fragiles.

Nous avons réalisé une analyse comparative qui ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre l'état de fragilité et la prescription des AVK chez les sujets âgés atteints de FA : OR=0,83 IC95% ; [0.28 – 2.44] ; p= 0.7396.

### 5.2.3 FA : marqueur de fragilité ?

Tableau 44: Répartition des états de fragilité dans la population atteinte (n=55) et sans FA (n=186)

Etats de fragilité	Population générale (n=240)	Population non FA (n=186)	Population FA (n=55) (1nr)
Fragile	116 (48,2)	90 (48,4)	26 (48,3)
Pré fragile	101 (40,7)	79 (42,4)	22 (40,7)
Non fragile	23 (11,1)	17 (9,2)	6 (11,1)

La répartition des états de fragilité dans les populations en fonction de la présence ou non de FA était sensiblement la même, puisque la proportion de patient fragiles y est respectivement de 48,3% et 48,4%. De plus on observe qu'il existe plus de non fragile dans la population atteinte de FA que chez les patients sans antécédent de FA avec des taux de 11,1% et 9,2% respectivement. Les taux de patients pré-fragiles étaient respectivement de 40,7% et 42,4%.

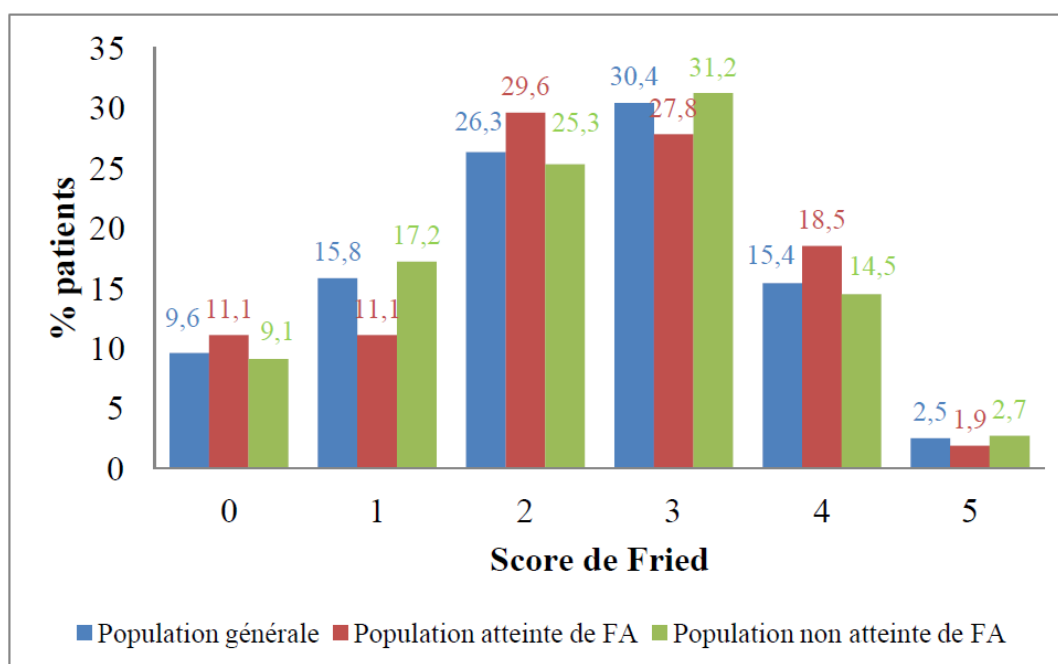


Figure 30: Répartition des scores de Fried au sein de la population générale, la sous-population de patients atteints de FA et la sous-apopulation non atteinte de FA.

Pour répondre à nos objectifs secondaires, nous avons à nouveau réalisé une analyse comparative qui ne retrouvait pas de lien statistiquement significatif entre la FA et les états de fragilité : OR=1,03 ; IC95% [0,40-2,65] ; p=0,9483].

## 6. DISCUSSION

### 6.1 Résumé des principaux résultats

L'analyse descriptive a montré que :

- la population atteinte de FA (22,1%) était âgée ( $86,4 \pm 5,2$  ans), avec 58,2% (n=32) de femmes. Les patients vivaient au domicile, avec des aides (83,6%) et/ou des personnes ressource (96,3%). Les patients étaient polypathologiques (98% avaient plus de deux comorbidités) et à risque d'AVC ;
- tous les patients avaient un score  $CHA_2DS_2VASc > 1$  (définissant un RTE élevé) et selon les recommandations, une indication à un traitement par AVK. Le taux de prescription des AVK était de 38,2% (n=21) et ils bénéficiaient tous du traitement optimal pour la prévention du RTE. Sur les 34 autres patients, aucun ne présentait de contre-indication vraie aux AVK, cependant l'indication était discutable pour au moins 6 patients ;
- concernant le risque hémorragique, il s'agissait, en moyenne, d'une population à risque intermédiaire selon le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES ( $3,3 \pm 1,4$ ) et à haut risque selon le score HAS-Bleed ( $3,6 \pm 1$ ) ;
- la répartition des états de fragilité selon les critères de Fried était : fragiles (48,2%), pré-fragiles (40,7%), non fragiles (11,1%). Le taux de prescription des AVK diminuait avec le niveau de fragilité : 34,7% pour les sujets fragiles, 40,9% pour les pré-fragiles et 50% pour les non fragiles ;
- les principaux éléments de l'EGS des patients en FA ont mis en évidence une population : en perte d'autonomie (ADL  $4,5 \pm 1,7$  ; IADL  $3,6 \pm 2,4$ ), dénutrie (30,9%), anémiée (20,8%), ayant une fonction rénale altérée (51,9%), avec des troubles cognitifs et thymiques (démences diagnostiquées pour 23,6% des patients, MMS moyen diminué à  $23,9 \pm 4,6$ , dépression dans 59,1% des cas), présentant des antécédents de chute(s) à répétition (69,2%), polymédiquée (nombre de médicaments  $> 4$  pour 98,2% des sujets, avec une prescription d'un ou plusieurs psychotrope(s) dans 65,5% des cas), avec des comorbidités et polyvasculaires.

L'analyse comparative a montré que :

- parmi les principaux éléments de l'EGS étudiés, la présence d'un syndrome inflammatoire et l'anémie étaient significativement corrélées à la prescription d'AVK (pour le syndrome inflammatoire : OR=0,07 ; [0,01 - 0,65] ; p=0,0191 ; et pour l'anémie OR=20,13 ; IC95% [1,48 -273,86] ; p=0,0242) ;
- l'association entre l'état de fragilité et la prescription des AVK (OR=0,83 IC95% [0.28 – 2.44] ; p=0,7396) n'était pas statistiquement significative, de même, que l'association entre la FA et la fragilité du sujet âgé (OR=1,03 ; IC95% [0,40-2,65] ; p=0,9483).

## 6.2 Limites et forces de l'étude

- Limites :

Comme d'autres études observationnelles transversales, ce travail présentait des faiblesses. En effet certaines données étudiées (fragilité, comorbidités, critères biologiques...) sont des entités dynamiques, susceptibles de varier. De ce fait, une analyse prospective aurait été d'un niveau de preuve supérieur.

L'analyse en sous-groupe de patients atteints de FA (n=55) réduit l'effectif de patients, alors que nous disposons d'une population globale de 249 patients. Notre étude manquait donc de puissance pour faire ressortir des associations significatives de par la taille de l'échantillon (n=55) qui n'était pas adaptée à nos objectifs.

Nous avons un biais de sélection du fait que les patients étaient évalués suivant leur propre volonté, à la demande du médecin ou de leur entourage. On peut donc penser qu'il s'agissait d'un échantillon de patients plus âgés, plus polypathologiques que les personnes âgées retrouvées en population générale.

Le schéma d'étude s'est calqué sur une base de patients qui existaient déjà dans le cadre du suivi de l'UPSAV. Cette base de patients n'était donc pas prédéfinie pour répondre à nos objectifs, ce qui réduisait la puissance et l'échantillon de l'étude.

Pour les besoins de l'étude, certains éléments notamment du score de Fried, ont été extrapolés. En effet, certains critères au moment de l'évaluation au domicile étaient non réalisables en raison de l'état général altéré, de la présence d'une pathologie empêchant la réalisation d'une épreuve (exemple : vitesse de marche chez un patient insuffisant cardiaque sévère) ou du refus du patient.

- Forces :

Notre travail avait de nombreuses forces, notamment nous avons réalisé une étude descriptive sur une population de sujets très âgés et vivant au domicile. Les études évaluant des patients atteints de FA sont souvent réalisées en milieu hospitalier, sur des cohortes de patients plus jeunes.

Nous avons recueilli les données de tous les patients évalués sur la période renseignée dans la méthodologie, de manière transversale. De ce fait, aucun patient n'a échappé à l'inclusion. Nos critères d'inclusions étaient larges ; nous avons notamment inclus les patients déments, chuteurs, ... souvent exclus des grands essais , ce qui augmentait le potentiel représentatif de la population générale.

La fragilité est un concept récent et très peu d'études ont évalué l'état de fragilité de patients âgés vivant au domicile. On peut soulever l'originalité de notre étude, car on supposait que l'évaluation du statut de fragilité selon le score de Fried, de patients atteints de FA, pouvait aider le prescripteur lors de l'évaluation de la balance bénéfique/risque et/ou le suivi d'un traitement antithrombotique pour la prévention du RTE.

Dans la FA, les recommandations médicamenteuses préventives, s'appuient sur des scores de stratification du RTE et hémorragique. Ces scores sont récents ou ont été récemment réévalués (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, HAS-Bleed). Ils sont donc mal connus et sous-utilisés. Notre étude descriptive nous permettait donc d'avoir un reflet du RTE et hémorragique de notre population atteinte de FA selon ces nouveaux scores. Aucun travail similaire, faisant l'état des lieux de cette problématique sur une population vivant au domicile, n'a été à ce jour publié.

Nous avons profité de notre base de données pour définir des objectifs secondaires et essayer de dégager des éléments de l'EGS pouvant influencer sur la prescription des anticoagulants. De ce fait, nous avons pu réaliser une description assez complète de notre population notamment sur le statut fonctionnel, nutritionnel, le risque de chute, l'évaluation du statut cognitif et thymique, la polymédication, les comorbidités,... De plus, nous avons vu que la fragilité et les maladies cardiovasculaires ont des voies physiopathologiques communes. Dans la littérature, une seule étude évaluant le lien entre la FA et la fragilité a été retrouvée. Il était donc intéressant de rechercher une association entre ces deux entités.



### 6.3 Taux de prescription des AVK

De nombreuses études ont évalué la sous-prescription voir la sous-utilisation des AVK. Ce taux varie le plus souvent de 30 à 60% et chez les personnes âgées de plus de 75 ans il est souvent inférieur à 50% [146].

Dans notre étude, nous avons identifié une sous-population de 55 patients atteints de FA. Il s'agissait d'une cohorte de patients âgés puisque tous avaient un âge supérieur à 75 ans. La moyenne d'âge était de  $86,4 \pm 5,2$  ans, bien supérieure à la plupart des études disponibles dans la littérature.

21 patients recevaient des AVK, soit un taux de prescription de 38,2%. Ce pourcentage était légèrement inférieur à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, Hylek observait des taux de prescription de 45% entre 80 et 89 ans et 24% après 90 ans [1].

Dans une autre étude menée chez des patients âgés polypathologiques atteints de FA, les auteurs avaient examiné si les anticoagulants étaient prescrits conformément aux normes internationales. L'âge moyen des patients était élevé à 84,3 ans. Après évaluation gériatrique complète, une anticoagulation orale était prescrite chez 51,8% des patients atteints de FA, et l'âge apparaissait comme significativement associé à l'absence de prescription d'anticoagulants [143].

Dans notre étude, les patients sous AVK étaient légèrement plus jeunes que ceux sous AAP (moyenne 85,9 vs 87 ans), mais il n'existait pas d'association significative ( $OR=0,97$  ;  $IC95\%$  [0,87-1,08] ;  $p=0,5309$ ) entre l'âge et la prescription des AVK. Toujours dans cette même étude [143], en appliquant les anciennes recommandations et en faisant abstraction de l'âge et des éventuelles contre-indications aux AVK, 10% des prescriptions restaient inappropriées. Nous pouvons même imaginer que ce chiffre était sous-estimé au regard des nouvelles recommandations, encourageant l'abaissement du seuil d'anticoagulation.

Comme nous l'avons vu précédemment, tous nos patients sous AVK ( $n=21$ ) avaient le traitement approprié en prévention du RTE et 2 patients sur les 21 avaient une combinaison AVK et ASA. Cette association peut être justifiée par la présence d'une maladie coronarienne. Pour ce type de patient la stratégie antithrombotique optimale est encore indéterminée. Une méta-analyse de 2011 reprenait neuf essais étudiant des patients coronariens récemment stentés ou en cours de stenting [147]. Une réduction significative des AVC ischémiques avec une trithérapie était observée, en comparaison à une bithérapie d'AAP. L'incidence globale des décès et d'infarctus du myocarde était comparable avec les deux pratiques. Cependant, il y avait deux fois plus de saignements majeurs dans le groupe (AVK+ASA+Clopidogrel). Une autre méta-analyse remettait en question

ces conclusions en ne retrouvant une diminution significative du RTE que chez les patients atteints de FA porteurs d'une valve cardiaque mécanique [148]. Il était aussi observé un risque accru d'hémorragie majeure.

Au total, cette association est possible et doit reposer sur une analyse individuelle de la balance bénéfice/risque en attente de nouvelles recommandations.

Si on s'intéresse aux 34 autres patients, aucun ne présentait de vraie contre-indication aux AVK, mais l'analyse des dossiers montrait qu'ils étaient déconseillés pour au 6 d'entre eux:

- un patient présentait une insuffisance rénale sévère ;
- pour un autre patient, la prescription était largement discutable en raison d'un antécédent d'hémorragie abdominale massive, ayant engagé le pronostic vital datant de moins de un an. Cependant, la balance bénéfice/risque par évaluation des scores de stratification de risque était en faveur des AVK (scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et hémorragiques à 4).
- 4 autres patients avaient une indication à discuter au cas par cas en raison d'antécédents de saignements majeurs sous AVK. Cependant, l'application des recommandations et l'évaluation de la balance bénéfice/risque était aussi en faveur des AVK pour trois d'entre eux.

Au total, au minimum 28 patients de plus auraient dû recevoir des AVK, ce qui nous aurait donné un taux de prescription de 89%. Si on comparait le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, au deux scores hémorragiques, seulement deux patients avaient une indication aux AVK discutable ; ce qui nous aurait donné un taux de prescription de 96,4%. Cette sous-prescription est à l'origine d'une administration par excès d'AAP dans la majorité des cas, voire d'une abstention thérapeutique chez des patients pouvant tirer un large bénéfice des AVK.

Dans une étude identifiant une population âgée atteinte de FA et d'une maladie coronarienne (au moins deux lésions coronaires angiographiques), le taux de prescription des AVK était de seulement 38,9% [149]. Cette attitude serait donc plus marquée chez des patients âgés présentant une coronaropathie (7/34 dans notre étude) qui font face à un risque d'AVC plus élevé. En effet, pour ces patients, un ou plusieurs AAP ont été prescrits dans le cadre de leur pathologie, ce qui en pratique, pourrait être un frein à la réévaluation du traitement antithrombotique et la mise en place d'une anticoagulation orale en cas de FA. Cependant, dans notre étude le taux de prescription des AVK chez les patients atteints de FA et d'une cardiopathie ischémique (n=17) était de 47,1%.

## 6.4 Scores de stratification des risques et prescription des antithrombotiques

La description de notre population indiquait qu'il s'agissait de patients âgés atteints de FA et à haut RTE. La distribution des scores  $CHA_2DS_2VAsC$  dans la population (figure 16) montrait qu'aucun patient n'avait un score  $< 2$ . De ce fait, et selon les recommandations thérapeutiques, on pouvait considérer qu'il n'y avait pas de sur-prescription des AVK.

Près de 70 % des patients avaient un score entre 4 et 6, et étaient donc à très haut risque d'AVC (4 à 10% par an) [21]. Ce pic de population vers des scores élevés, pouvait s'expliquer par le fait que les patients étaient polypathologiques avec de nombreuses comorbidités cardiovasculaires. Pour des scores supérieurs, on pouvait penser que les patients étaient plus institutionnalisés ou moins seuls au domicile. Pour des scores inférieurs, les patients ou l'entourage étaient peut être moins demandeurs d'une évaluation au domicile en raison d'un meilleur état général.

Comme nous l'avons décrit préalablement, le taux de prescription des AVK était faible (38,2%). Si l'on considère que la prescription était discutable pour au moins 6 patients, les AVK auraient dû être le traitement optimal pour 89% des patients. De plus, quand on regardait les taux de prescription (figure 20) en fonction du niveau de score  $CHA_2DS_2VAsC$ , on observait une répartition bimodale avec une première modalité pour un score à 2 et un taux de prescription à 50%. Ce premier pic n'était pas très représentatif par le faible nombre de patient. Le deuxième pic se situait pour des scores de 5 et 6, avec respectivement des taux de prescription de 50 et 57,1%. Ces taux concernant plus de 47,3% (n=26) de la population, étaient satisfaisants au vue des chiffres de la littérature [146], mais restaient insuffisants.

Notre objectif était de décrire l'état des prescriptions et le niveau de risque de la population. L'impact du score  $CHA_2DS_2VAsC$  sur la prescription des AVK aurait été impossible à déterminer du fait que tous les patients étaient à haut RTE. Contrairement à ce que nous avons observé, on aurait pu s'attendre comme il est décrit dans la littérature, à ce que le taux de prescription des AVK ou d'un traitement antithrombotique augmente avec le score  $CHA_2DS_2VAsC$  [146]. Il en est de même pour les AAP pour lesquels on observait une image en miroir (figure 21). On pouvait remarquer que globalement, l'alternative aux AVK était la prescription de un ou plusieurs AAP, alors que la warfarine a largement démontré son efficacité dans la prévention du RTE.

Concernant le risque hémorragique, tous les patients étaient à risque, puisqu'aucun n'avait un score HAS-Bleed ou HEMORR<sub>2</sub>HAGES égal à zéro. On observait une disparité de répartition de la population en fonction du niveau de risque (figure 17) des deux scores hémorragiques. En effet,

avec le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES 43,6% de la population était à risque élevé alors que 89,1% de la population l'était avec le score HAS-Bleed. Des études ont montré que ce dernier avait un meilleur pouvoir prédictif (c-stat global de 0,72 vs 0,66) [125]. Le HAS-Bleed serait même meilleur pour évaluer le risque de saignement majeur chez les patients traités par AAP seul (c-stat de 0,91) ou sans traitement antithrombotique (c-stat de 0,85). De ce fait, on pouvait penser que dans notre population le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES sous-évaluait le risque hémorragique. Cette remarque se confirmait quand on regardait le niveau de risque hémorragique moyen dans la population, qui était intermédiaire avec le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES ( $3,4 \pm 1,3$ ) et élevé avec le score HAS-Bleed ( $3,6 \pm 1$ ).

Concernant la répartition des scores hémorragiques en fonction du traitement antithrombotique, nous pouvons retenir que selon HEMORR<sub>2</sub>HAGES, tous les patients à risque faible étaient sous AAP alors que le RTE était élevé. Leur traitement optimal selon les recommandations était donc les AVK. Dans le groupe de patients sous AVK, on observait que la proportion de patients à risque hémorragique élevé était plus forte que ceux sous AAP (42,9% vs 37,9%) et cette tendance se confirmait avec le score HAS-Bleed (95,2% vs 89,7%). On aurait pu penser à une tendance inverse, où les AAP seraient davantage prescrits lorsque le risque hémorragique est élevé, bien que certaines études montrent que ce risque est similaire quelque soit le traitement antithrombotique [128]. En outre, notre étude manquait de puissance pour réaliser une analyse comparative à la recherche d'une corrélation statistiquement significative entre le traitement prescrit et le niveau de risque hémorragique.

Concernant les taux de prescription des AVK en fonction du risque hémorragique, on observait qu'il était de 40,8% dans le groupe de patients à risque hémorragique élevé selon le score HAS-Bleed et de 37,5% avec le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Si l'on considérait que le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES sous-évaluait le risque hémorragique, on pouvait alors penser que le HAS-Bleed était plus adapté à notre population âgée, car il inciterait le médecin à une plus grande prudence dans le suivi de l'anticoagulation. De plus, le taux de prescription était équivalent aux chiffres de la littérature pour les patients à risque élevé selon HAS-Bleed [146].

Dans notre étude, et comme il peut l'être décrit dans la littérature, les patients sous AAP étaient sensiblement plus âgés (âge médian 88 vs 86 ans) et avaient plus d'antécédents hémorragiques majeurs que ceux sous AVK [146]. Cependant, notre échantillon de patient était insuffisant pour retrouver une association significative. De manière informative, on pouvait relever que 18,2% des patients (n=10) avaient un antécédent d'hémorragie majeure et 29,1% (n=16) avaient un antécédent d'AVC et/ou d'AIT. Il existait un risque accru d'évènements hémorragiques majeurs dans notre

population, cependant il paraissait acceptable au vue des taux importants d'antécédent d'AVC/AIT (29,1% de la population) [130]. Certains auteurs ont montré qu'un âge supérieur à 80 ans, associé à un antécédent d'AVC/AIT et le score CHADS<sub>2</sub> était à l'origine d'un risque de saignement [7] et parallèlement à un risque accru d'accident thromboembolique.

Enfin, comme nous l'avons déjà décrit, 15 patients sous un ou plusieurs AAP avaient déjà reçu des AVK. Dans les dossiers, nous avons pu recueillir de manière informative le ou les motifs d'arrêt des AVK. Les raisons citées étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature [1, 137] : antécédent d'hémorragie majeure sous AVK (33,3%), âge (33,3%), arythmie intermittente (26,7%), chute (20%), troubles cognitifs (20%), difficultés d'équilibration de l'INR (13,3%) et antécédent hémorragique (6,7%). On pouvait remarquer que le calcul des scores de stratification du RTE ou hémorragique n'était jamais mentionné, ce qui pouvait témoigner d'une mauvaise traçabilité des dossiers, d'une sous-utilisation de ces nouveaux scores ou d'un défaut de connaissance.

## 6.5 Etats de fragilité de la population et taux de prescription des AVK

L'étude de patients atteints de FA très âgés et fragiles de Perera [142], a montré que l'état de fragilité était un facteur prédictif du choix du type d'antithrombotique. La fragilité était à l'origine d'une diminution des prescriptions d'AVK au cours des hospitalisations. Dans cette étude, l'utilisation des AVK à la sortie de l'hôpital était seulement de 39%. Ce taux était équivalent à celui retrouvé dans notre étude de 38,2%. Dans la population incluse, 64% des patients étaient fragiles, taux bien supérieur à notre population évaluée en milieu extra-hospitalier et qui comptait 26 personnes fragiles soit 48,2%. Cette différence pouvait venir du fait que notre travail manquait de puissance statistique et que nous utilisions les critères de Fried pour dépister la fragilité contrairement à Perera et al. qui utilisaient l'échelle de fragilité d'Edmonton adaptée du modèle de Rockwood. De ces observations, on pouvait supposer que si la fragilité était un facteur prédictif du choix de l'antithrombotique, dans notre étude les AVK était plus sous-utilisés que dans l'étude de Perera [142].

Dans une autre étude prospective, utilisant les critères de Fried, et travaillant sur les états de fragilité en milieu hospitalier et de ses conséquences en termes de morbi-mortalité, 33,2 % des patients étaient fragiles. Ce chiffre était inférieur au notre, cependant nous avons travaillé sur une cohorte de patients beaucoup plus âgés (66,4 ans vs 86,4 ans dans notre étude). De plus, la fragilité était probablement sous-évaluée puisque cette étude excluait les patients dont le pronostic vital était engagé ou ceux présentant des troubles neurologiques ou de la marche sévère (maladie de Parkinson...) [62].

Concernant la répartition des états de fragilité en fonction du sexe après 75 ans dans la population globale, nous observions que les femmes étaient plus fragiles que les hommes (50,6% vs 49,3%) et cette différence était encore plus marquée dans notre sous population atteinte de FA (54,8% vs 39,1%). Cette observation se vérifiait quelque soit le traitement antithrombotique prescrit. Ces résultats étaient en accord avec ceux de Fried qui, en dégagant un phénotype de fragilité, avait décrit le sexe féminin comme un FDR de fragilité [9] et était associée à une augmentation de la morbi-mortalité [63].

Dans notre étude, en regardant la répartition des états de fragilité en fonction du traitement antithrombotique reçu, les patients recevant un ou plusieurs AAP sans AVK étaient plus fragiles (50%) que ceux recevant des AVK (42,9%). Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, les patients fragiles sous AAP étaient légèrement plus jeunes que les patients fragiles sous AVK avec respectivement une moyenne d'âge de 86,9 ans  $\pm$  5,3 et 87,1 ans  $\pm$  5,8.

Si on regardait la répartition des traitements reçus en fonction des états de fragilité (figure 24), on observait que plus les patients étaient fragiles, plus le taux de prescription des AVK diminuait. Ce taux passait de 50% chez les non fragiles à 34,7% chez les fragiles. Par conséquent, le taux de prescription des AAP augmentait en fonction de l'état de fragilité passant de 50% chez les non fragiles à 53,8% chez les patients fragiles. Perera et al. observaient aussi une diminution du taux de prescription des AVK chez les fragiles et une augmentation chez les non fragiles [142]. Comme ces auteurs, on pouvait aussi constater que tous les patients non fragiles recevaient un traitement antithrombotique, alors que le taux d'abstention thérapeutique était de 11,3% chez les patients fragiles et 9,1% chez les pré-fragiles. Dans leur étude, ce taux était de 8,3% et ils rajoutaient qu'il existait chez ces patients fragiles une nette tendance à l'augmentation de l'incidence annuelle d'AVC.

Toutes ces observations n'ont pu être confirmées par notre analyse comparative qui ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre la fragilité et le taux de prescription des AVK (OR=0,83 IC95% [0.28 – 2.44] ; p= 0.7396).

## 6.6 Description des principaux éléments de l'EGS pouvant influencer la prescription des AVK

Dans la littérature de nombreuses études ont démontré les bienfaits de l'EGS notamment en secteur hospitalier. Elle permettrait par la prise en charge de la personne âgée et polypathologique, de limiter dans le temps le passage à une insuffisance. Comme nous l'avons vu précédemment, Stuck dans sa méta-analyse, montrait que l'EGS avait un impact significatif sur la morbi-mortalité de patients hospitalisés en unité gériatrique, ou vivant en communauté [85]. Notre analyse descriptive des patients en FA et vivant au domicile montrait une population de patients âgés ( $86,4 \pm 5,2$  ans) avec près de 1 patient sur 2 fragile. Ces patients étaient tous à haut RTE et l'évaluation des moyens de prévention de ce risque a montré une sous-prescription des AVK avec un taux de 38,2%. De ce fait, il était intéressant de décrire cette population à partir des données de l'EGS et en fonction du traitement antithrombotique prescrit.

### 6.6.1 Statut fonctionnel

L'évaluation du statut fonctionnel montrait une population en perte d'autonomie (ADL  $4,5 \pm 1,7$  ; IADL  $3,6 \pm 2,4$  ; plus de 60% de la population appartient à un groupe iso-ressource  $\leq 4$ ). L'autonomie fonctionnelle était globalement comparable dans chaque sous-groupe et cette atteinte se vérifiait quel que soit le traitement antithrombotique pris. On pouvait noter qu'il existait une perte d'autonomie légèrement plus marquée sur les activités instrumentales ( $4,5 \pm 1,7$  vs  $3,6 \pm 2,4$ ). Chez ces patients fragilisés et vulnérables et malgré leur rupture d'autonomie, on pouvait penser que la présence d'aides (56,4% des cas) ou de personnes ressource (72,2% des cas) devaient participer à leur maintien au domicile. Dans la littérature, il est décrit que la qualité du suivi des patients en FA est essentielle, car elle participerait au maintien du statut fonctionnel et de la qualité de vie. Réciproquement, les patients en FA souvent âgés, avec des comorbidités sont exposés à un risque accru de morbi-mortalité en cas de perte d'autonomie ou de handicap [150]. Dans notre étude, l'analyse comparative n'avait pas retrouvé d'association significative entre le statut fonctionnel et la prescription des AVK. Des études spécifiques évaluant l'impact du statut fonctionnel sur la qualité de l'anticoagulation ou le type de traitement antithrombotique sont une voie de recherche supplémentaire.

## 6.6.2 Statut nutritionnel

L'évaluation du statut nutritionnel est un élément essentiel de l'EGS par ses conséquences en termes de morbi-mortalité (augmentation du risque infectieux, sarcopénie, escarre, perte d'autonomie...). Depuis quelques années, les praticiens, notamment hospitaliers, prennent conscience de la nécessité du dépistage et de la prise en charge précoce de la dénutrition. Cette nécessité s'applique d'autant plus chez des patients sous AVK, où la dénutrition augmente le risque d'évènements iatrogènes. Selon l'HAS, sa prévalence chez les personnes âgées de plus de 70 ans est de 4 à 10% au domicile et serait de 30 à 70% à l'hôpital [91]. Dans notre étude, nous avons déterminé le statut nutritionnel des patients selon les critères diagnostics de l'HAS. La proportion de patients atteints de FA dénutris (30,9%) était importante. 21,8% de la population avaient une dénutrition modérée et 9,1% avaient une dénutrition sévère. Les patients sous AVK étaient plus dénutris (33,3% vs 27,6%) que ceux sous ASA, mais la proportion de patients ayant une dénutrition sévère (9,5% vs 10,3%) était inférieure. Dans notre étude, on ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre le statut nutritionnel et la prescription des AVK.

## 6.6.3 Statut cognitif et thymique

En ce qui concerne l'évaluation du statut cognitif, l'idée que les patients atteints de démences sont plus à risque d'évènements iatrogènes est largement répandue et les troubles cognitifs sont souvent décrits comme un frein à la prescription des AVK. Dans le groupe de patients traités par ASA, la prise antérieure d'AVK, a pu être relevée sur 15 dossiers. Les troubles cognitifs étaient cités comme motif d'arrêt dans 20% des cas et ce taux était supérieur à ceux retrouvés dans la littérature [1, 137]. Comme nous l'avons vu, la FA et l'apparition ou l'aggravation de certaines démences sont intimement liés. Dans notre étude, les suspicions de troubles cognitifs étaient un motif de demande d'évaluation très fréquent (29,1% des cas). Des travaux montrent que ces patients sont à haut RTE et peuvent tirer un réel bénéfice prophylactique des AVK (sur-risque hémorragique acceptable [123], diminution du déclin cognitif [122], risque de développement ou d'aggravation d'une démence plus important en post AVC). En 2009, un essai mené au sein d'une structure de soins gériatriques ambulatoires, a déterminé les habitudes de prescription, les bénéfices et les risques de la warfarine par rapport à l'ASA, chez des patients âgés (moyenne 82 ans) atteints de FA. Sur les 112 patients suivis, 21% des patients présentaient une démence. Sur ces patients déments, le taux de prescription de la warfarine était de 82% au début du suivi et de 56% après 2 ans [151]. Dans notre population, la proportion de patients atteints d'une démence était équivalente (23,6%), mais le taux de prescription des AVK chez nos patients déments était seulement de 23,1%.



Dans notre étude, le MMS moyen des patients atteints de FA était de  $23,9 \pm 4,6$ . Les patients sous AVK avaient un MMS moyen légèrement supérieur aux patients sous ASA ( $24 \pm 4,3$  vs  $23,2 \pm 5,05$ ). De plus, 35,2% de la population avait un MMS  $< 24$ , ce qui est bien supérieur aux 6,8% retrouvés dans l'étude de Flaker [118], qui étudiait les associations entre les troubles cognitifs et les TTR de 2510 patients en FA. Notre analyse comparative n'a pas retrouvé de corrélation significative entre la valeur du MMS (OR=1,02 ; [0,90-1,14] ;  $p=0,8059$ ) ou la présence d'une démence (OR=0,29 ; [0,04-1,88] ;  $p=0,1925$ ) avec la prescription des AVK.

Concernant le statut thymique, la prévalence du syndrome dépressif varie de 15 à 40% en fonction du mode de vie et l'état général des patients [114]. Dans notre étude, le taux de syndrome dépressif était supérieur, puisque 61,2% des patients atteints de FA souffraient d'une dépression (modérée dans 49% des cas et sévère dans 12,2% des cas).

Aucun travail étudiant l'impact de l'humeur sur la prescription des AVK n'a été retrouvé ; cependant, on peut penser que la présence d'un syndrome dépressif sévère pourrait avoir des répercussions sur l'observance médicamenteuse.

Notre analyse comparative ne retrouvait pas non plus de corrélation significative entre le score GDS ou la présence d'un syndrome dépressif, avec la prescription des AVK.

#### 6.6.4 Risque de chute

L'évaluation du risque de chute montrait que la population atteinte de FA était à haut risque, puisque 69,2% des patients avaient des antécédents de chutes à répétition et 76,5% échouaient au test d'appui unipodal. L'analyse retrouvait de nombreux FDR intrinsèques (perte d'autonomie, dépression dans 61,2% des cas, démences diagnostiqués dans 23,6% des cas...) et extrinsèques (sédentarité, dénutrition, présence d'aides...). De plus, 5,6% des patients présentaient au moment de l'évaluation une hypotension orthostatique. Elle était probablement sous-estimée au vue des chiffres retrouvés dans la littérature qui montrent que la prévalence augmente avec l'âge et serait de 7 à 30% après 65 ans [114]. Dans notre population, on retrouvait de nombreux FDR de labilité tensionnelle : HTA (80% des cas), risque d'hypotension iatrogène (polymédication, traitement antidépresseur dans 41,8% des cas, 98,2% des patients ont plus de 4 médicaments...), population polyvasculaire (prise de  $\beta$ -bloquants, diurétiques...). Tous ces éléments étaient en faveur d'une sous-évaluation qui devait venir du fait que son dépistage ne reposait pas sur le test classique en trois prises tensionnelles.

En ce qui concerne la distribution des traitements antithrombotiques en fonction du risque de chute, les patients sous AVK avaient un peu moins d'antécédents que les patients sous AAP (61,9 vs 73,1%), et les deux groupes échouaient dans les mêmes proportions au test d'appui unipodal. On pouvait penser que le risque de chute était un frein à la prescription des AVK dans notre population. Des études ont suggéré que ces patients souvent exclus des cohortes, souffrent d'un risque accru d'hémorragies majeures [7], notamment en cas de surdosage en AVK. Cependant, on n'observe pas d'augmentation significative de ce risque lorsque l'INR est maintenu en zone thérapeutique [140]. Pourtant, parmi les patients ayant eu une prescription antérieure d'anticoagulant, les chutes étaient citées comme motif d'arrêt dans 20% des cas. Certaines études ont montré que le risque de chute est le frein à la prescription le plus souvent cité [1, 138]. Notre analyse comparative ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre les antécédents de chutes ou le test d'appui unipodal et la prescription des AVK.

### 6.6.5 Polymédication

L'analyse descriptive des patients atteints de FA montrait qu'il s'agissait d'une population à haut risque iatrogène.

Notre population était très âgée ( $86,4 \pm 5,2$ ) ; ce risque est majoré, de part le vieillissement de l'organisme et la perte de ses capacités d'adaptation.

Les patients étaient polypathologiques avec de nombreuses comorbidités ( $> 2$  dans 98 % des cas), ce qui augmentait le risque de polymédication. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur la définition précise du terme « polymédication ». La première approche est souvent quantitative et la pratique souffre d'absence de valeur seuil du nombre de médicament, au-delà duquel on peut parler de polymédication « risquée ». Compte tenu du profil à haut risque cardiovasculaire de l'échantillon (HTA 80%, coronaropathie 30,9%, insuffisance cardiaque 32,7%, diabète 23,6%...), les patients pouvaient être plus exposés au phénomène de « cascade thérapeutique ». Le nombre de médicaments moyen était élevé ( $8,7 \pm 3,1$ ), tout comme la proportion de patients qui avaient plus de quatre médicaments (98,2%). Les études montrent que la consommation de médicaments diffère selon l'âge : elle serait de 3,3 médicaments pour des personnes âgées de 65-74 ans vivant à domicile, de 4 pour ceux de 75-84 ans et de 4,6 pour ceux de 85 ans et plus [152] bien inférieure à notre étude. On observait que les patients sous AVK prenaient en moyenne plus de médicaments que ceux sous AAP ( $9,4 \pm 3,3$  vs  $8,7 \pm 2,8$ ) mais le nombre médian était identique à 8. Cette polymédication expose donc les patients à de nombreuses interactions médicamenteuses. En effet, les AVK sont métabolisés par le foie, majoritairement par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450.

Outre les variabilités interindividuelles, il en découle une augmentation de la sensibilité aux AVK chez les personnes âgées. Le nombre croissant de prescriptions augmentait donc la probabilité d'interactions par la co-prescription d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

De plus, le fort taux de dénutrition (30,9% des cas) est un FDR iatrogène supplémentaire. En effet, la diminution de la concentration sérique de l'albumine peut avoir des conséquences majeures sur les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les AVK. L'hypoalbuminémie est à l'origine d'une augmentation de la fraction libre du médicament exposant les patients à un risque de surdosage.

La distribution du médicament peut aussi être modifiée par la diminution de la masse musculaire (fragilité, sarcopénie, dénutrition...), de l'eau corporelle et de la redistribution des masses au profit des masses grasses. Cette redistribution peut être à l'origine d'une accumulation des médicaments liposolubles. Notre population était donc très exposée à ces phénomènes, puisque qu'elle était très âgée et la prescription de psychotropes (molécules majoritairement lipophiles) était très fréquente (65,5% des cas). De ce fait, les patients étaient exposés à l'apparition de syndrome confusionnel par l'activité anticholinergique centrale de la plupart de ces molécules, qui pouvait majorer leur risque de chute.

Notre population était aussi très déprimée (prescription fréquente d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine inhibant le cytochrome P450 2C9) et/ou avec des troubles cognitifs pouvant majorer les déficits de l'observance. Dans le cadre d'une prise d'AVK cette population était aussi plus à risque de ne pas respecter un régime alimentaire adapté.

Malgré l'ensemble des FDR décrits ci-dessus, notre analyse comparative n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre la polymédication, la fonction rénale, la prescription de psychotropes... et la prescription des AVK.

#### 6.6.6 Discussion sur les éléments significatifs de l'analyse comparative

Notre analyse comparative a montré que la présence d'une anémie était associée à la prescription des AVK (OR=20,13 ; IC95% [1,48 -273,86]). On était alors tenté de penser que cette corrélation était secondaire à une prédisposition des patients à présenter des saignements. La distribution des traitements antithrombotiques en fonction du risque hémorragique, nous montrait que la proportion de patient à haut risque hémorragique était plus élevée dans le groupe de patients traités par AVK que ceux sous AAP selon les deux scores. Cependant, les patients sous AVK avaient moins d'antécédents d'hémorragies majeurs que ceux sous AAP (9,5% vs 20,7%). En outre, certaines

études montrent que les patients sous AAP sont plus prédisposés à avoir des évènements indésirables à type d'hémorragie de spoliation notamment gastro-intestinale. De plus, l'item « anémie », comme décrit dans la méthodologie a été défini selon les valeurs de l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces valeurs « normales » ne prennent pas en compte les grandes variabilités du taux d'Hb avec l'état de santé ou la qualité de vie des personnes âgées. Ces valeurs doivent être adaptées logiquement au vieillissement global de la population et aux évolutions démographiques.

Dans notre étude, le fait que nous n'ayons pas caractérisé le type d'anémie pouvait constituer un biais de méthodologie. En effet, le taux de dénutrition dans notre population était très élevé (30,9% des cas), ce qui prédisposait ces patients au développement d'anémies carencielles (carence en Fer, en vitamine B12 ou folates). La forte prévalence des pathologies cardiovasculaires, de néoplasies ou d'antécédents de cancer (14,5% de la population en FA), le taux de fragilité important (1 patient sur 2), sont autant d'affections pouvant être à l'origine d'un syndrome inflammatoire chronique. De nombreuses études ont rapporté qu'une inflammation à minima persistante était impliquée dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires ou du processus de fragilisation [8, 77, 153]. En conséquence, et compte tenu du profil de notre population (syndrome inflammatoire dans 34% des cas), on pouvait s'imaginer qu'une grande partie des patients pouvait souffrir d'anémie inflammatoire chronique. Les patients de notre cohorte étaient très âgés et donc prédisposés au vieillissement médullaire, à la diminution de la croissance hématopoïétique, à la présence de syndromes myélodysplasiques souvent sous-diagnostiqués, qui pouvaient aussi expliquer cette proportion de personnes anémiées. Notre faible échantillon de patients, l'absence de caractérisation de l'anémie au moment du recueil de données et les observations décrites ci-dessus peuvent modérer cette association. L'idée que les patients sous AVK seraient plus à risque d'anémie par spoliation sanguine devra être reprise au cours de nouveaux objectifs d'études sur une cohorte plus grande.

Enfin, dans notre étude la présence d'un syndrome inflammatoire était associée significativement à une diminution des prescriptions des AVK (OR=0,07 ; [0,01 - 0,65]). La présence d'un syndrome inflammatoire était défini par l'augmentation de la CRP avec comme valeur seuil 5 mg/l. Comme nous l'avons décrit, notre population était fragile, polypathologique notamment d'un point de vue cardiovasculaire. Il était donc probable de retrouver un niveau d'inflammation chronique à minima. En effet, nous n'avons pas défini de seuil ni recueilli de données supplémentaires pour déterminer si un patient souffrait d'un évènement aigu (infectieux, rhumatisme inflammatoire, hémopathie, cancers...). Si on regardait la moyenne de la CRP dans les patients prenant des AVK ( $2,6 \pm 2,9$ ), comparée aux patients sous AAP ( $8,1 \pm 11,4$ ), on observait que l'écart-type était plus élevé chez les patients sous AAP. De ce fait, même si l'on pouvait penser que ces derniers étaient plus

susceptibles d'avoir une affection aiguë, il est difficile d'émettre des conclusions sur cette corrélation et d'autres investigations sont nécessaires.

## 6.7 Liens entre la FA et la fragilité

Peu d'études ont étudié les associations cliniques et les effets de la FA sur la survenue des états de fragilité. La FA est le trouble du rythme chronique le plus fréquent chez les personnes âgées, les exposant particulièrement à des complications graves tels que les AVC, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque et la démence. La FA, tout comme la fragilité expose donc les patients à un risque accru de morbi-mortalité. De plus, des études ont déjà démontré une association significative entre la fragilité et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou encore de troubles cognitifs [62, 153]. On peut donc émettre l'hypothèse que la FA pourrait être reconnue comme un marqueur clinique ou facteur de fragilité. Comme le suggère un essai italien de 2010, la FA était associée à un profil métabolique particulier à l'origine d'une plus forte mortalité et de durées d'hospitalisations plus longues. Les auteurs ont conclu en disant que la FA pouvait constituer un marqueur de fragilité [154].

De manière plus générale, une méta-analyse publiée en 2009, avait pour objectif de rechercher les liens entre la fragilité et les maladies cardiovasculaires. L'analyse était basée sur neuf études évaluant la fragilité sur des critères fiables (critères de Fried, troubles cognitifs, incontinences, troubles neurosensoriels). L'analyse, regroupaient 54250 patients, d'un âge supérieur ou égal à 60 ans, et huit d'entre elles étaient réalisées en milieu extra-hospitalier. Les principaux résultats retrouvés étaient que :

- la fragilité augmente le risque de rencontrer une maladie cardiovasculaire (OR=4,1 ; IC [1,8 ; 9,3]) [155] ;
- la présence d'une maladie cardiovasculaire est associée à un risque multiplié par trois de retrouver un état fragile sous-jacent (OR=2,79 ; IC 95% [2,12 ; 3,67]). De plus, en l'absence d'anomalie cardiovasculaire sub-clinique détectée, la fragilité est associée à la présence d'une hypertrophie du ventricule gauche, d'anomalies sur l'ECG, à des valeurs tensionnelles systoliques élevées, à une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la média des artères carotidiennes, et à plus de sténoses [153] ;
- l'association de ces deux entités augmente le risque de mortalité avec un RR ajusté variant de 1,56 à 3,23 selon les études [156, 157] ;

- la fragilité est un puissant facteur prédictif de mortalité chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires indépendamment de l'âge, du sexe et de la gravité de la maladie sous-jacente.

Au total, cette analyse montrait bien qu'il existe une relation réciproque entre ces deux entités.

Dans notre étude, la répartition des états de fragilité dans les populations en fonction de la présence ou non de FA était sensiblement la même, puisque la proportion de patients fragiles y est respectivement de 48,3% et 48,4%. On observait plus de non fragiles dans la population atteinte de FA que chez les patients sans antécédent de FA avec des taux de 11,1% et 9,2% respectivement. Cependant, l'analyse comparative que nous avons réalisée ne nous a pas permis de trouver un lien statistiquement significatif entre la FA et la fragilité (OR=1,03 ; IC95% [0,40-2,65] ; p=0,9483).

## 6.8 Perspectives et synthèse

### 6.8.1 Implications cliniques de l'utilisation des nouveaux scores de stratification du risque

La prise en charge de la FA est quotidienne dans la pratique du médecin généraliste. L'initiation d'une thérapeutique afin de prévenir le RTE dans la FA est une problématique qui touche toutes les spécialités. Cardiologues, neurologues, gériatres mais aussi le médecin généraliste, sont souvent confrontés à une population vieillissante, isolée dans la ruralité. Malgré des moyens de stratification des risques et des recommandations récemment réévaluées, un grand nombre de praticiens surévaluent les risques liés aux AVK par rapport au bénéfice d'un tel traitement, en particulier chez les personnes âgées.

Une des difficultés rencontrées par le prescripteur lors de l'évaluation de la balance bénéfique/risque vient du fait que les recommandations en vigueur ne considèrent pas certains scores, notamment hémorragique, comme un « gold standard ». Elles ne donnent pas de conduite de pratique claire. Prenons par exemple un score HEMORR<sub>2</sub>HAGES  $\geq 4$  définissant un risque hémorragique très élevé. Il ne constitue pas une contre-indication aux AVK mais incite le praticien à une plus grande prudence dans leur utilisation et leur suivi [125]. L'absence de consensus ainsi que les difficultés d'applicabilité de ce score, limitent son utilisation à grande échelle car il peut être à l'origine d'une sur ou sous-évaluation du risque hémorragique, comme en témoigne son pouvoir prédictif qui reste modéré (c-stat 0,66).

Une alternative est proposée par le nouveau score HAS-Bleed que nous avons utilisé dans notre étude. Il paraît être un bon score par sa simplicité et sa bonne valeur prédictive (c-stat 0,77). La diminution du nombre d'items et le fait qu'il ne nécessite pas la recherche de valeur biologique contrairement au score HEMORR<sub>2</sub>HAGES le rendent plus simple à renseigner et plus accessible à la pratique courante. Pisters et al. [125], qui ont développé ce score, considèrent que le compromis en termes de bénéfice et de risque des AVK se situe lorsque le score HAS-Bleed est supérieur au score CHADS<sub>2</sub>. Dans le cas d'un CHADS<sub>2</sub> à 1, le score HAS-Bleed doit dépasser 2 pour que le préjudice potentiel des anticoagulants dépasse leur bénéfice sur la réduction du risque d'AVC.

Le score de CHADS<sub>2</sub>, malgré sa simplicité et sa validité externe, a certaines limites notamment il ne comprend pas certains FDR thromboembolique (âge à partir de 65 ans, sexe féminin, vasculopathie...). De plus, il classe une importante proportion de patients dans la catégorie de risque intermédiaire, les exposant à un risque de sous-prescription des AVK. En effet, des essais récents ont montré que les AVK avaient une efficacité supérieure à l'ASA en termes de mortalité et de prévention des AVC, chez des patients ayant un « risque modéré » (CHADS<sub>2</sub> score=1) [35]. Par conséquent, l'évolution de la stratification du risque par un score plus affiné était nécessaire. C'est ce que nous proposent les experts de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en utilisant le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, qui est plus « inclusif » pour l'initiation d'un traitement par anticoagulant et qui aurait une meilleure valeur prédictive du RTE quoique restant encore faible (c-statistique 0,59 vs 0,61) [21]. Cependant, il nécessiterait encore d'être réévalué dans des essais avec de plus grandes cohortes.

Dans les dernières recommandations ESC de 2010 [11], le seuil d'anticoagulation tend à baisser comme le confirme la réévaluation de 2012. Cet abaissement peut compliquer la prise de décision notamment chez des patients souffrant de coronaropathies ou d'artériopathies périphériques. Ces patients ont aussi 1 voire 2 AAP, et leur association augmenterait le risque hémorragique [148]. Dans ce cas de figure, les prescripteurs restent très réticents à la co-prescription des AVK. Dans la littérature, on retrouve une sous-prescription importante des AVK, avec des taux de 38,9% chez ce type de patients [149].

La valeur seuil au-delà de laquelle l'anticoagulation est indiquée n'est pas établie de façon univoque et ne pourra certainement jamais l'être sur la simple base de l'évaluation du RTE. Les principales limites reposent sur l'évaluation du risque hémorragique qui présente une colinéarité avec le RTE par des FDR communs, et ne définit pas au travers de ces scores de valeur seuil au-delà de laquelle l'utilisation des AVK est à proscrire.

Indépendamment de ces FDR, l'incidence d'hémorragie majeure reportée par la littérature est extrêmement variable allant de 1,8% à 13,1% par an [128, 130]. Cette disparité des taux d'incidence amène Perera et al. à supposer qu'une sous-population de ces patients âgés, est plus vulnérable et susceptible d'avoir un accident hémorragique majeur sous AVK. Il fait l'hypothèse que ces patients sont fragiles. De ce fait, il a réalisé une étude évaluant l'impact des états de fragilité sur la prescription des antithrombotiques chez des patients atteints de FA. Un objectif secondaire est d'étudier l'association de la fragilité aux événements pathologiques liés à la FA et son traitement (AVC cardioembolique, accidents hémorragiques et décès) au cours d'une étude prospective observationnelle d'une durée de 6 mois. L'incidence des hémorragies au cours de l'étude était élevée (20,8%). Il semble que le facteur fragilité, évalué par l'échelle de fragilité Edmonton adaptée du modèle de Rockwood, augmenterait le risque de survenue d'hémorragie mais de manière non significative.

Au total, les recommandations nécessitent encore une réévaluation et une intégration de ces scores pour aider le clinicien lors de l'évaluation de la balance bénéfique/risque. Elles doivent avoir pour objectif d'aboutir à une pratique plus homogène, moins prescripteur-dépendante. De plus, on peut imaginer à l'avenir que l'approche prônant l'abaissement du seuil d'anticoagulation pourra s'avérer plus favorable avec par exemple une meilleure maîtrise de l'anticoagulation par les nouveaux anticoagulants oraux et le dépistage des sujets fragiles. L'évaluation de la balance bénéfique/risque s'en trouverait simplifier et les patients moins exposés aux risques des AVK.

## 6.8.2 Améliorer l'applicabilité des recommandations

### 6.8.2.1 Accès aux recommandations et formation des médecins généralistes

La médecine est une pratique et une science en perpétuelle évolution, impliquant une actualisation des connaissances permanentes. Le domaine de la médecine générale est vaste et l'activité intense, ne laissant pas forcément le temps à une formation médicale continue satisfaisante. De plus, il peut exister un problème d'accessibilité à ces formations de part la situation géographique de ces médecins. Les études montrent que 4,9% des AVC par an [158] seraient liés à une mauvaise utilisation ou acquisition des recommandations en vigueur, et 4 à 5% [6] des AVC à une sous-utilisation des AVK.

Dans une étude menée en 2005, les auteurs distribuaient un questionnaire aux médecins pour solliciter leurs opinions sur la décision d'anticoaguler des sujets âgés atteints de FA. 85% estiment que le traitement anticoagulant à long terme n'est pas indiqué, mais 88% des sondages préconisent



la mise en place d'un traitement AAP voir une association ASA et clopidogrel. Cependant, 92% reconnaissent le bénéfice des AVK à court terme et que ces patients sont théoriquement de bons candidats pour ce traitement. Les raisons les plus fréquemment citées étaient les chutes (92%), la démence (40%), et l'amputation de l'espérance de vie (32%). On pouvait remarquer que les choix de réponses aux questionnaires étaient similaires quel que soit le niveau de formation ou les années de pratiques [159].

La diffusion des recommandations et l'accès à la formation pour tous les médecins est donc essentielle quel que soit leur domaine de compétences ou leur expérience.

#### 6.8.2.2 Freins à la prescription des AVK : mieux former sur les bénéfices que sur les risques

La FA par sa prévalence chez les sujets âgés polypathologiques avec des comorbidités est de prise en charge quotidienne en médecine générale. Sa principale complication en dehors de l'insuffisance cardiaque et de la survenue de troubles cognitifs, est l'AVC, chef de file des causes d'invalidité, de dépendances et de décès. Les AVC sont de plus mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité s'ils sont associés à la FA, et leur prévention constitue un défi majeur de santé publique [160]. Malgré les moyens de prévention médicamenteux efficaces, on assiste à une sous-prescription des AVK, donc d'une sous-évaluation du risque d'AVC et de ses conséquences. On peut donc imaginer que les prescripteurs sont mieux formés sur leurs risques que sur leurs bénéfices.

Outre les contre-indications vraies aux AVK et les principaux freins reconnus par les praticiens, il faut savoir que :

- les patients chuteurs atteints de FA sont souvent âgés et fragiles et doivent pouvoir tirer bénéfice d'un traitement prophylactique par AVK. Pour certains auteurs, le risque de chute ne serait pas une contre-indication. Comme nous l'avons vu il n'existe pas de risque accru d'hémorragie majeure chez un patient sous AVK en zone thérapeutique. De plus, il faudrait 295 chutes dans l'année pour être à l'origine d'un hématome sous-dural [139]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la pratique souffre de l'absence de consensus quant à l'évaluation du risque de chute dans cette population. La prévention doit primer en passant par l'EGS (évaluation de l'équilibre, du risque iatrogène, recueil de l'histoire des chutes, évaluation neurosensorielle ou encore de l'âge biologique...) [141] à la recherche de FDR de chute. Cette attitude de vigilance s'applique d'autant plus aux patients ayant des comorbidités ou des antécédents de chutes, et étant plus à risque de récurrence [138].

- la démence est perçue par les prescripteurs comme un obstacle à une bonne observance. Ils l'associent à une augmentation du risque d'accident iatrogène notamment hémorragique. Gage et al. ont évalué l'incidence annuelle du risque hémorragique dans un sous-groupe de patients déments au sein d'une cohorte de patients atteints de FA âgés et à risque de chute à 2,1% par an. Dans ce groupe de patients à haut RTE, le sur-risque hémorragique paraît acceptable [123].
- en tant que praticien, le vécu d'un évènement hémorragique, potentiellement mortel, peut perturber son jugement et le contraindre à se résoudre à un simple AAP ou à l'abstention thérapeutique [161]. Les études montrent qu'il existe effectivement une augmentation importante des hémorragies graves à des âges très avancés [130] mais aussi en fonction de l'intensité de l'anticoagulation [131, 132]. Cependant, ce risque est acceptable au vue des taux d'incidence d'AVC. De plus, il n'a pas été démontré d'augmentation de ce risque de manière significative pour des INR compris entre 2 et 3 [132].

#### 6.8.2.3 Recruter des effectifs de patients représentatifs de la population

La littérature commence à nous donner des indications et des recommandations fiables car elles s'appuient sur des études qui commencent à intégrer dans leurs cohortes des sujets très âgés, fragiles, polyopathologiques avec des comorbidités. Les patients chuteurs, déments, ou à risque hémorragique sont souvent exclus. Il est donc difficile de retrouver des recommandations s'appliquant à cette population, ce qui laisse le praticien à sa seule interprétation lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par AVK. Un autre élément est que les études sont le plus souvent menées en milieu hospitalier ou au sein de cliniques des anticoagulants, ce qui n'est pas forcément représentatif de la population « générale » et de la pratique courante.

De plus, l'utilisation de la fluindione est une spécificité française, l'ensemble des recommandations et la mise en œuvre des scores hémorragiques s'appuient sur des études utilisant la warfarine. Des essais spécifiques à la pratique française seraient donc nécessaires pour étendre ces recommandations à l'hexagone et ôter une interrogation supplémentaire. Dans la pratique gériatrique, les AVK appartiennent à une des rares classes thérapeutiques pour laquelle on préférera une molécule avec une demi-vie longue telle que la warfarine.

### 6.8.3 Développement de modèles de dépistage de la fragilité adaptés à la pratique de la médecine générale

Le dépistage de la fragilité est un enjeu de santé publique majeur car elle expose à un risque accru de morbi-mortalité [62]. Cette sous-population de patients évoluant entre vieillissement normal et pathologique, est à risque d'institutionnalisation, de prolongation des durées d'hospitalisation et d'une diminution des activités de la vie quotidienne. Par conséquent, elle augmenterait les coûts des traitements et le coût global de santé. De plus, l'avènement des modèles de fragilité et de son évaluation pourraient aider le médecin spécialiste ou généraliste à identifier les patients qui sont sujets à des événements iatrogènes sous AVK [142].

A ce jour et en pratique courante, l'EGS reste la seule méthode utilisée dans l'identification de la personne âgée vulnérable, à haut risque de décompensation fonctionnelle dans le processus dynamique de fragilisation. Elle implique une démarche multidisciplinaire [162] qui a largement montré ses bénéfices en termes de réduction du risque de morbi-mortalité, du nombre d'hospitalisations, d'amélioration de la survie au domicile, du statut fonctionnel et des fonctions cognitives. Cependant, dans la pratique de la médecine générale, elle est parfois difficile à initier par son caractère chronophage, et à cause de l'éloignement de certaines unités de soins nécessaires à sa réalisation. L'avènement de modèles de dépistage de la fragilité simples, tels que les critères de Fried [82] pourraient être une alternative pour inciter les médecins généralistes à réaliser ces évaluations et ainsi améliorer la mise en place d'actions d'accompagnement diverses, nécessaires au maintien des réserves fonctionnelles et de l'autonomie.

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, les études ont montré que la fragilité pourrait conduire à des maladies cardiovasculaires, notamment l'insuffisance cardiaque et réciproquement [153]. Cette relation serait même co-linéaire car ces deux entités partagent des voies biologiques communes [61]. Certains auteurs suggèrent d'intégrer l'évaluation de la fragilité de manière systématique dans l'estimation du risque cardiovasculaire global afin d'affiner celle-ci, notamment chez les personnes âgées [77]. Cette observation a même été recommandée chez les sujets coronariens par l'AHA (American Heart Association) et la SCG (Society Cardiology Geriatric).

De ce postulat, et même si notre étude, par manque de puissance, n'a pu retrouver un lien entre la fragilité et la FA, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces deux entités sont liées. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour retrouver ce lien, et étudier l'impact de l'évaluation des états de fragilité sur par exemple l'observance médicamenteuse, le risque iatrogène, la survenue de complications de la FA (thromboemboliques, cognitives...) ainsi que des études évaluant son impact sur la qualité de vie. On pourrait alors imaginer la mise en place de stratégies thérapeutiques

visant à inverser le processus de fragilisation ou des stratégies de prévention du risque d'évènements indésirables chez les patients fragiles. Cela implique une accessibilité pour les patients et le médecin traitant à des systèmes de soins et d'aides. Pour répondre à cette nécessité, une des voies futures est le développement de réseaux complémentaires ville-hôpital. Dans cette dynamique et depuis neuf mois, l'ARS a pérennisé l'action de « santé publique » de l'UPSAV et lancé sa régionalisation.

#### 6.8.4 Développement et utilisation des nouveaux anticoagulants

En 2012, deux molécules (dabigatran et rivaroxaban), ayant déjà une AMM en prévention du RTE après une chirurgie de la hanche ou du genou, ont bénéficié d'une extension d'AMM dans la FA non valvulaire chez les patients adultes.

Ces extensions d'AMM se sont basées sur (ANNEXE 12) :

- l'étude RELY, pour le dabigatran, [53] qui analysait sa tolérance et son efficacité comparée à la warfarine chez des sujets atteints de FA et un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 1. Il s'agissait d'un essai prospectif, randomisé, dont la durée de suivi était deux ans. Le critère de jugement principal était la survenue d'AVC hémorragique, ischémique ou d'une embolie systémique. L'âge moyen des patients étaient de 71 ans et ils étaient randomisés en trois groupes : dabigatran 110 mg deux fois par jour, dabigatran 150 mg deux fois par jour et warfarine.

Après un suivi de deux ans on observait que le nombre d'AVC et d'embolie systémique était équivalent dans le groupe warfarine et dabigatran à faible dose ; cependant le dabigatran à faible dose entraînait moins d'hémorragies intra-crâniennes et majeures. Sous dabigatran à forte dose on constate une réduction du nombre d'AVC et d'embolies systémiques par rapport à la warfarine, avec un taux d'hémorragie comparable. Le pourcentage d'arrêt de traitement lié aux effets indésirables était supérieur sous dabigatran comparé à la warfarine et la réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontré.

- l'étude ROCKET-AF, pour le rivaroxaban [55, 56] : cette étude a inclus un nombre inférieur de patient comparé à l'étude RELY (14000 contre 18113) d'âge moyen de 73 ans avec un score CHADS<sub>2</sub> moyen plus élevé. Plus de 50% des patients avaient déjà fait un AVC ou un accident ischémique transitoire. Cet essai avait également atteint son but en montrant une diminution des évènements per protocole de 1,71% par an avec le rivaroxaban contre 2,16% avec la warfarine. En intention de traiter, le rivaroxaban démontrait qu'il était non inférieur

à la warfarine. Là aussi on retrouvait une diminution significative des hémorragies fatales notamment intra-crâniennes mais plus d'hémorragies graves du tractus gastro-intestinal.

Le service médical rendu par le dabigatran et le rivaroxaban est important mais plusieurs interrogations et perspectives de recherche subsistent [54, 56, 163] :

- l'impact sur la mortalité toutes causes n'est pas établi
- l'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté ; on peut s'attendre à ce que l'impact sur l'organisation des soins soit important, du fait notamment de l'absence surveillance biologique
- pour le dabigatran la démonstration de l'efficacité ne repose que sur un essai ouvert randomisé versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (la Fluindione est la plus fréquemment prescrite)
- l'effectif de patient français inclus est réduit
- la proportion de patients très âgés est limitée et la persistance de ce traitement à moyen et long terme n'est pas garantie du fait en particulier d'hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes.
- le dabigatran et le rivaroxaban ont une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible et ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'hémostase ou d'ajustement posologique. Cependant, de nombreuses situations sont susceptibles de majorer le risque hémorragique et nécessite une adaptation posologique (ANNEXE 13) : patients âgés, fragilisés, insuffisance rénale modérée (le dabigatran a été récemment contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère en raison d'hémorragies graves et fatales depuis sa commercialisation), faible poids corporel (<50kg), interactions médicamenteuses nombreuses, pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier (absence d'antidotes à disposition)
- l'absence de test biologique de routine ne permet pas de contrôler l'observance médicamenteuse
- la nécessité d'une prise biquotidienne du dabigatran peut altérer l'adhésion thérapeutique. De plus, de part l'absence d'évaluation du degré d'anticoagulation en pratique courante et le profil pharmacocinétique court du dabigatran et du rivaroxaban, les patients non observants se verraient largement exposés aux complications thromboemboliques de la FA

- la comparaison du dabigatran à la warfarine en « ouvert » a pu conduire à une surestimation de son efficacité et une sous-estimation du risque hémorragique.

En conséquence, le dabigatran et le rivaroxaban n'apportent pas pour l'instant d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK [54, 56]. A ce jour, le changement de traitement d'un patient sous AVK pour un nouvel anticoagulant n'est pas justifié en dehors de situations présentant des difficultés majeures de maintien de l'INR en zone thérapeutique. On peut imaginer à l'avenir que l'approche prônant l'abaissement du seuil d'anticoagulation pourrait s'avérer plus favorable avec ces nouvelles molécules qui permettraient de surmonter les limites de la warfarine.

# CONCLUSION

---

De nos jours, la FA est un enjeu de santé publique majeur par le coût de sa prise en charge et ces conséquences en termes de morbi-mortalité. Sa prévalence s'accroît avec l'âge et les recommandations nous indiquent que la prescription d'un antithrombotique est formelle chez les personnes de plus de 75 ans. Le bénéfice des AVK a largement été démontré, avec une réduction du RR d'accident thromboembolique de 64% versus 22% avec l'ASA. Pourtant les AVK sont trop souvent sous-prescrits : seuls moins de 50% des patients atteints de FA en reçoivent. En pratique et en médecine générale, il est difficile de statuer entre une anticoagulation orale efficace ou un traitement AAP, du fait des risques associés en particulier hémorragiques. Les sujets âgés fragiles seraient plus vulnérables et plus exposés à ces risques.

Nous avons réalisé une étude descriptive d'une sous-population de 55 patients (22,1%) sur 249 patients ayant eu une première EGS au domicile par l'UPSAV. Les patients étaient âgés, atteints de FA et vivaient au domicile. Notre analyse descriptive retrouvait une sous-prescription des AVK avec un taux de 38,2%, inférieur aux chiffres retrouvés dans la littérature. Selon le score de Fried, notre population était fragile (48,2% des patients), en perte d'autonomie, polypathologique, à risque de chute, polymédiquée, dénutris avec des troubles cognitifs et thymiques fréquents. De plus, la distribution des niveaux de risque selon les nouveaux scores de stratification, montrait une population à RTE et hémorragiques élevés, et le score HAS-Bleed apparaissait plus adapté à notre population. Notre population, souvent sous représentée dans les études, ouvre des voies de recherches supplémentaires sur des cohortes plus grandes, afin de déterminer la corrélation entre ces scores, trop peu utilisés en pratique, et le type d'antithrombotique prescrit.

Nous avons profité de cet échantillon pour rechercher les principaux éléments de l'EGS qui pourraient influencer le type d'antithrombotique prescrit et seule l'anémie et la présence d'un syndrome inflammatoire était associées de manière significative à la prescription des AVK. De plus, on observait que le taux de prescription des anticoagulants, diminuait en fonction de l'état de fragilité, mais nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative. Nous n'avons pas mis non plus en évidence un lien significatif entre la FA et la fragilité malgré des mécanismes physiopathologiques communs.

En conséquence, et comme d'autres auteurs l'ont supposés, on peut espérer que l'avènement de modèles de dépistage simple de la fragilité, pourraient aider le clinicien à évaluer la

balance/bénéfice risque lors de l'introduction d'un traitement par AVK. Ils permettraient aussi de repérer et par la même, suivre de manière plus rapprochée des patients qui seraient plus exposés à des risques iatrogènes. Le dépistage de la fragilité va constituer un des enjeux majeurs dans la prise en charge de nos aînés. Plus spécifiquement, cette démarche pourrait avoir un impact significatif sur l'organisation médico-sociale de leur accompagnement, nécessitant un investissement plus global et multidisciplinaire dans lequel le médecin généraliste aura un rôle centralisateur. Enfin, la prise en charge de la FA et plus particulièrement du RTE voit s'ouvrir de nombreuses perspectives cliniques et pharmacologiques par l'apparition de nouvelles molécules qui pourrait surmonter les limites des AVK, dans un contexte où les recommandations visent à l'abaissement du seuil d'anticoagulation.



# ANNEXES

---

ANNEXE 1 : Critères de Fried

ANNEXE 2 : Calcul du score ADL (Activities of Daily Living)

ANNEXE 3 : Calcul du score IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

ANNEXE 4 : Modèle AGGIR

ANNEXE 5 : Situations à risques de dénutrition

ANNEXE 6 : Calcul du score MNA

ANNEXE 7 : Calcul du Mini Mental Test (MMS) : version consensuelle du GRECO 1998

ANNEXE 8 : Calcul du score GDS

ANNEXE 9 : Test de Tinetti

ANNEXE 10 : Mode de fonctionnement de l'activité UPSAV

ANNEXE 11 : Contre- indications au traitement par AVK

ANNEXE 12 : Nouveaux anticoagulants : comparaison des principaux résultats des essais

ANNEXE 13 : Adaptation posologique des nouveaux anticoagulants oraux en cas de risque hémorragique dans l'indication FA

## ANNEXE 1: Critères de Fried

**1-Force de la poignée de main** : 1 point si la personne possède ce critère.

Femme fragile si	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Force (Kg)
IMC $\leq 23$	$\leq 17$
$23,1 \leq IMC \leq 26$	$\leq 17,3$
$26,1 \leq IMC \leq 29$	$\leq 18$
IMC $> 29$	$\leq 21$

Homme fragile si	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Force (Kg)
IMC $\leq 24$	$\leq 29$
$24,1 \leq IMC \leq 26$	$\leq 30$
$26,1 \leq IMC \leq 28$	$\leq 30$
IMC $> 28$	$\leq 32$

**2-Vitesse de marche** : 1 point si la personne possède ce critère.

Femme fragile si	
Taille (cm)	Temps (secondes)
$\leq 159$	$\geq 7$
$> 159$	$\geq 6$

Homme fragile si	
Taille (cm)	Temps (secondes)
$\leq 173$	$\geq 7$
$> 173$	$\geq 6$

### 3-Endurance

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

Voici une liste d'états d'âmes que vous pourriez avoir ressenti au cours de la semaine écoulée.

Pouvez-vous me dire à quelle fréquence, vous avez eu ces sentiments ou ces comportements ?

	Jamais (<1 jour)	Rarement (1-2 jours)	Occasionnellement (3-4 jours)	Souvent (5-7 jours)
7. Je sentais que tout ce que je faisais me demandait des efforts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. je n'avais pas d'entrain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 4-Sédentarité

Questionnaire sur l'activité physique : 1 point si la personne possède ce critère

Calcul :

Kcal= [(temps (min) x combien de fois lors des 2 dernières semaines) / 2] x coefficient de l'activité

Activités	Coefficient
Jouer aux quilles	3
Marche	3,5
Ratisser le gazon, vélo d'appartement	4
Tâches ménagères, tondre le gazon, jardiner, golf, exercices de gym douce ou exercices physiques	4,5
Vélo	5
Danser	5,5
Randonnée, exercice aérobic (aérobic-danse), nager, jogging	6
Roller	7
Tennis	8

Homme fragile si score < 383 Kcal

Femme fragile si score < 270 Kcal

## ANNEXE 2: Calcul du score ADL (Activities Daily Living)

<b>HYGIENE CORPORELLE</b>	
<b>1</b>	Sans aide
<b>0,5</b>	Avec aide pour certaines parties du corps (jambes, dos, pied)
<b>0</b>	Avec aide pour toute la toilette
<b>HABILLAGE :</b> <b>Prendre des habits de l'armoire/ tiroir, y compris les sous-vêtements, sait manipuler fermetures et bretelles</b>	
<b>1</b>	Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide
<b>0,5</b>	Prend les habits et s'habille sans aide, sauf les chaussures
<b>0</b>	Reçoit de l'aide pour prendre les habits et/ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dévêtu
<b>ALLER AUX TOILETTES :</b>	
<b>1</b>	Va aux toilettes, se nettoie, et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une canne, un déambulateur, une chaise roulante, et peut utiliser un bassin ou une chaise percée avec nettoyage par lui-même)
<b>0,5</b>	Reçoit de l'aide pour aller aux toilettes, se nettoyer ou arranger ses vêtements ou dans l'utilisation du bassin ou d'une chaise percée
<b>0</b>	Ne va pas aux toilettes
<b>DEPLACEMENTS</b>	
<b>1</b>	Se couche et se lève du lit aussi bien qu'il s'assoie ou se lève d'une chaise, sans aide (peut s'aider d'un support comme un déambulateur ou une canne)
<b>0,5</b>	Se couche (ou s'assoie) ou se lève avec aide
<b>0</b>	Reste alité
<b>CONTINENCE</b>	
<b>1</b>	Contrôle parfaitement son élimination
<b>0,5</b>	A quelques « accidents », ou n'assure plus seul le contrôle de son élimination
<b>0</b>	Utilisation d'une sonde ou incontinence complète
<b>ALIMENTATION</b>	
<b>1</b>	Mange sans aide
<b>0,5</b>	Mange seul mais à besoin d'une aide pour couper la viande ou pour beurrer les tartines ou reçoit de l'aide pour manger ou est nourri partiellement
<b>0</b>	Est nourri totalement ou à l'aide d'une sonde ou de solutés intra-veineux

### RESULTAT:

- Un score de 6 indique une fonction complète
- Un score de 4 indique une altération modérée
- Un score de 2 indique une altération sévère

### ANNEXE 3: Calcul du score IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

CAPACITES A UTILISER LE TELEPHONE	
1	J'utilise le téléphone et compose les numéros seul (e)
0,5	Je réponds au téléphone mais n'appelle pas
0	Je ne me sers pas du téléphone
FAIRE LES COURSES	
1	Je fais les courses seul
0,5	Je fais seulement de petites courses seul et ai besoin d'aide pour le reste
0	Je suis toujours accompagné ou ne fais pas mes courses
PRÉPARATION DES REPAS	
NA	Je ne les ai jamais préparés
1	Je prévois, prépare et sers les repas
0,5	Je prépare les repas si on me fournit les ingrédients ou réchauffe des repas préparés
0	J'ai besoin qu'on me prépare et me serve mes repas
ENTRETIEN DE LA MAISON	
NA	Je ne me suis jamais occupé de l'entretien de la maison
1	J'entretiens seul la maison ou avec une aide occasionnelle (ex pour les gros travaux)
0,5	Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (laver la vaisselle, faire les lits)
0	Je ne participe pas à l'entretien de la maison
LESSIVE	
NA	Je n'ai jamais fait la lessive
1	Je fais toute ma lessive personnelle
0,5	Je ne lave que les petites affaires (chaussettes ...)
0	Toute la lessive doit être faite par d'autres
MOYENS DE TRANSPORT	
1	Je voyage de façon indépendante par transport public, véhicule particulier ou organise mes déplacements en taxi.
0,5	J'utilise les transports publics le taxi ou la voiture si j'ai de l'aide
0	Je ne me déplace pas du tout
RESPONSABILITE POUR LA PRISE DES MEDICAMENTS	
1	Je prépare et prends mes médicaments seul au dosage et à l'heure corrects
0,5	Je prends mes médicaments si les doses sont séparées et préparées à l'avance
0	Je ne prends pas mes médicaments seul
CAPACITES A GERER SON BUDGET	
NA	Je ne me suis jamais occupé (e) de mon argent
1	Je gère mes finances (budget, chèques, factures, loyer, opération de banque,...)
0,5	Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais ai besoin d'aides pour les opérations de banque
0	Je suis incapable de manipuler l'argent

**SCORE IADL :** ,

## ANNEXE 4: Modèle AGGIR

Niveaux A, B ou C pour les activités corporelles, mentales, domestiques et sociales

Activités réalisées par la personne seule		Ne fait pas	S	T	C	H	Code	Pour chaque item, cochez :
1	Transferts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>- NE FAIT PAS : si la personne ne fait jamais, même partiellement et même difficilement, s'il faut faire à la place ou faire faire ou TOUT REFAIRE.</p> <p>- S, T, C, H : si la personne fait, même difficilement, quand les conditions pour l'adverbe NE SONT PAS REMPLIES.</p> <p>⇒ S Spontanément T Totalemment C Correctement H Habituellement</p> <p>La synthèse des sous variables (colonne « code » en grisé) est fournie par les logiciels.</p> <p>A : fait spontanément, totalement, correctement et habituellement, aucun adverbe n'est coché. B : une partie des adverbes seulement est coché. C : ne fait pas est coché</p>
2	Déplacements à l'intérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	haut							
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	bas							
4	Elimination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	urinaire							
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	fécale							
5	Habillage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	haut							<input type="checkbox"/>
	moyen							<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	bas							<input type="checkbox"/>
								<input type="checkbox"/>
6	Cuisine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Alimentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	se servir							<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	manger							<input type="checkbox"/>
8	Suivi du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Ménage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Alerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Déplacements à l'extérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Transports	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Groupe iso-ressources Défini par le système informatique								
13	Activité du temps libre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14	Achats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
								<input type="checkbox"/>
15	Gestion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16	Orientation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	dans le temps							<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	dans l'espace							<input type="checkbox"/>
17	Cohérence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	communication							<input type="checkbox"/>
	comportement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

GIR :

## ANNEXE 5: Situations à risque de dénutrition

Situations	Causes possibles
<b>Psycho-socio-environnementales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isolement social</li> <li>Deuil</li> <li>Difficultés financières</li> <li>Maltraitance</li> <li>Hospitalisation</li> <li>Changement des habitudes de vie : entrée en institution</li> </ul>
<b>Troubles bucco-dentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trouble de la mastication</li> <li>Mauvais état dentaire</li> <li>Appareillage mal adapté</li> <li>Sécheresse de la bouche</li> <li>Candidose oro-pharyngée</li> <li>Dysgueusie</li> </ul>
<b>Troubles de la déglutition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pathologie ORL</li> <li>Pathologie neurodégénérative ou vasculaire</li> </ul>
<b>Troubles psychiatriques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndromes dépressifs</li> <li>Troubles du comportement</li> </ul>
<b>Syndromes démentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie d'Alzheimer</li> <li>Autres démences</li> </ul>
<b>Autres troubles neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome confusionnel</li> <li>Troubles de la vigilance</li> <li>Syndrome parkinsonien</li> </ul>
<b>Traitements médicamenteux au long cours</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polymédication</li> <li>Médicaments entraînant une sécheresse de la bouche, une dysgueusie, des troubles digestifs, une anorexie, une somnolence...</li> <li>Corticoïdes au long cours</li> </ul>
<b>Toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur</li> <li>Pathologie infectieuse</li> <li>Fracture entraînant une impotence fonctionnelle</li> <li>Intervention chirurgicale</li> <li>Constipation sévère</li> <li>Escarres</li> </ul>
<b>Dépendance pour les actes de la vie quotidienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépendance pour l'alimentation</li> <li>Dépendance pour la mobilité</li> </ul>
<b>Régimes restrictifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sans sel</li> <li>Amaigrissant</li> <li>Diabétique</li> <li>Hypocholestérolémiant</li> <li>Sans résidu au long cours</li> </ul>

# ANNEXE 6: Calcul du score MNA



## Mini Nutritional Assessment MNA®

Nom:		Prénom:		
Sexe:	Age:	Poids, kg:	Taille, cm:	Date:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage	J
<b>A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?</b> 0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	<b>Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?</b> 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas
<b>B Perte récente de poids (&lt;3 mois)</b> 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<b>K Consomme-t-il?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> <li>• Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> <li>• Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille . oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> </ul> 0.0 = si 0 ou 1 oui 0.5 = si 2 oui 1.0 = si 3 oui
<b>C Motricité</b> 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<b>L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?</b> 0 = non 1 = oui
<b>D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?</b> 0 = oui 2 = non	<b>M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)</b> 0.0 = moins de 3 verres 0.5 = de 3 à 5 verres 1.0 = plus de 5 verres
<b>E Problèmes neuropsychologiques</b> 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique	<b>N Manière de se nourrir Hilfe</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté
<b>F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)</b> 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<b>O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)</b> 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition
<b>Score de dépistage (sous-total max. 14 points)</b>  12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: risque de malnutrition 0-7 points: malnutrition avérée  Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	<b>P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?</b> 0.0 = moins bonne 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bonne 2.0 = meilleure
Evaluation globale	Q
<b>G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?</b> 1 = oui 0 = non	<b>Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1.0 = CB > 22
<b>H Prend plus de 3 médicaments par jour?</b> 0 = oui 1 = non	<b>R Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31
<b>I Escarres ou plaies cutanées?</b> 0 = oui 1 = non	<b>Evaluation globale (max. 16 points)</b> <b>Score de dépistage</b> <b>Score total (max. 30 points)</b>
<b>Ref.</b> Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. <i>Overview of the MNA® - Its History and Challenges.</i> J Nut Health Aging 2006;10:456-465. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. <i>Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).</i> J. Geront 2001;56A: M366-377. Guigoz Y. <i>The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?</i> J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M Pour plus d'information: <a href="http://www.mna-elderly.com">www.mna-elderly.com</a>	<b>Appréciation de l'état nutritionnel</b>  de 24 à 30 points <input type="checkbox"/> état nutritionnel normal de 17 à 23,5 points <input type="checkbox"/> risque de malnutrition moins de 17 points <input type="checkbox"/> mauvais état nutritionnel



## ANNEXE 7: Calcul du Mini Mental Test (MMS)

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.  
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Cotation	ORIENTATION DANS LE TEMPS « Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? » Si la réponse est incomplète ou incorrecte, posez les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant :	Résultat
1	En quelle année sommes-nous ?	
2	En quelle saison ?	
3	En quel mois ?	
4	Quel jour du mois ?	
5	Quel jour de la semaine	
	Score	/5
	ORIENTATION DANS L'ESPACE « Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons. »	
6	Quel est le nom de l'hôpital (de l'établissement, du cabinet) où nous sommes ?	
7	Dans quelle ville se trouve-t-il ?	
8	Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	
9	Dans quelle province ou région administrative est situé ce département ?	
10	A quel étage sommes-nous ?	
	Score	/5
	APPRENTISSAGE « Je vais vous dire trois mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, car je vous les redemanderai tout à l'heure. Répétez les trois mots »	
11	Cigare ou citron ou fauteuil	
12	Fleur ou clé ou tulipe	
13	Porte ou ballon ou canard	
	Score	/3
	RAPPEL « Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. »	
14	[100-7] 93	
15	[93-7] 86	
16	[86-7] 79	
17	[79-7] 72	
18	[72-7] 65	
	Score	/5
	Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ? » Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position, mais ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global	
	RAPPEL « Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ? »	
19	Cigare ou citron ou fauteuil	
20	Fleur ou clé ou tulipe	
21	Porte ou ballon ou canard	
	Score	/3
	LANGAGE	
22	Montrer un crayon. « Quel est le nom de cet objet ? » (1 point si la réponse est bonne)	
23	Montrer une montre. « Quel est le nom de cet objet ? » (1 point si la réponse est bonne)	
24	« Ecoutez bien et répétez après moi : pas de mais, de si, ni de et » (1 point seulement si la répétition est parfaitement correcte)	
25	Poser une feuille de papier blanc sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite » (1 point si la consigne est exécutée)	
26	« Pliez-la en deux » (1 point si la consigne est exécutée)	
27	« Et jetez-la par terre » (1 point si la consigne est exécutée)	
28	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : « Faites ce qui est écrit » (1 point si la consigne est exécutée)	
29	Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant : « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens. (1 point si la phrase contient au moins un sujet et un verbe)	
	Score	/8
	PRAXIES CONSTRUCTIVES	
30	Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « Voulez-vous recopier ce dessin ? » (1 point si tous les angles sont présents ainsi que l'intersection de 2 côtés différents)	/1
	SCORE TOTAL	/30

SCORE MMS :  / 30



## ANNEXE 8: Calcul du score GDS

GERIATRIC DEPRESSION SCALE (G. D. S)	Réponse donnée	Réponse attendue	Score
1 - Etes-vous satisfait (e) de votre vie ?		OUI	
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?		NON	
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?		NON	
4 - Vous ennuyez-vous souvent ?		NON	
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme ?		OUI	
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?		NON	
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?		OUI	
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir ?		NON	
9 - Etes-vous heureux (se), la plupart du temps ?		OUI	
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide ?		NON	
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux au point de ne pouvoir tenir en place ?		NON	
12 - Préférez-vous rester seul (e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ?		NON	
13 - L'avenir vous inquiète- t il ?		NON	
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?		NON	
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?		OUI	
16 - Vous sentez vous souvent découragé(e) et triste ?		NON	
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ?		NON	
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé ?		NON	
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante ?		OUI	
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets ?		NON	
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie ?		OUI	
22 - Désespérez-vous de votre situation présente ?		NON	
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous ?		NON	
24 - Etes-vous souvent irrité (e) par des détails ?		NON	
25 - Eprenez-vous souvent le besoin de pleurer ?		NON	
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer ?		NON	
27 - Etes-vous content (e) de vous lever le matin ?		OUI	
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées ?		NON	
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions ?		OUI	
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois ?		OUI	

SCORE GDS :    / 30

## ANNEXE 9: Test de Tinetti

Le test ou score de Tinetti est un moyen simple, reproductible, d'évaluer le risque de chute chez le sujet âgé. La durée de passation est d'environ 5 minutes. Le test est réalisé en plusieurs étapes, détaillées dans le tableau ci-après. L'interprétation est expliquée après le tableau.

<b>Le patient est assis sur une chaise sans accoudoirs :</b>	
1. Equilibre assis sur la chaise 0 = se penche sur le côté, glisse de la chaise 1 = sûr, stable	<input type="checkbox"/>
<b>On demande au patient de se lever, si possible sans s'appuyer sur les accoudoirs :</b>	
1. Se lever 0 = impossible sans aide 1 = possible, mais nécessite l'aide des bras 2 = possible sans les bras	<input type="checkbox"/>
2. Tentative de se lever 0 = impossible sans aide 1 = possible, mais plusieurs essais 2 = possible lors du premier essai	<input type="checkbox"/>
3. Equilibre immédiat debout (5 premières secondes) 0 = instable (chancelant, oscillant) 1 = sûr, mais nécessite une aide technique debout 2 = sûr sans aide technique	<input type="checkbox"/>
<b>Test de provocation de l'équilibre en position debout :</b>	
4. Equilibre lors de la tentative debout pieds joints 0 = instable 1 = stable, mais avec pieds largement écartés (plus de 10 cm) ou nécessite une aide technique 2 = pieds joints, stable	<input type="checkbox"/>
6. Poussées (sujets pieds joints, l'examineur le pousse légèrement sur le sternum à 3 reprises) 0 = commence à tomber 1 = chancelant, s'agrippe, et se stabilise 2 = stable	<input type="checkbox"/>
7. Yeux fermés 0 = instable 1 = stable	<input type="checkbox"/>
<b>Le patient doit se retourner de 360° :</b>	
8. Pivotement de 360° 0 = pas discontinus 1 = pas continus	<input type="checkbox"/>
9. Pivotement de 360° 0 = instable (chancelant, s'agrippe) 1 = stable	<input type="checkbox"/>

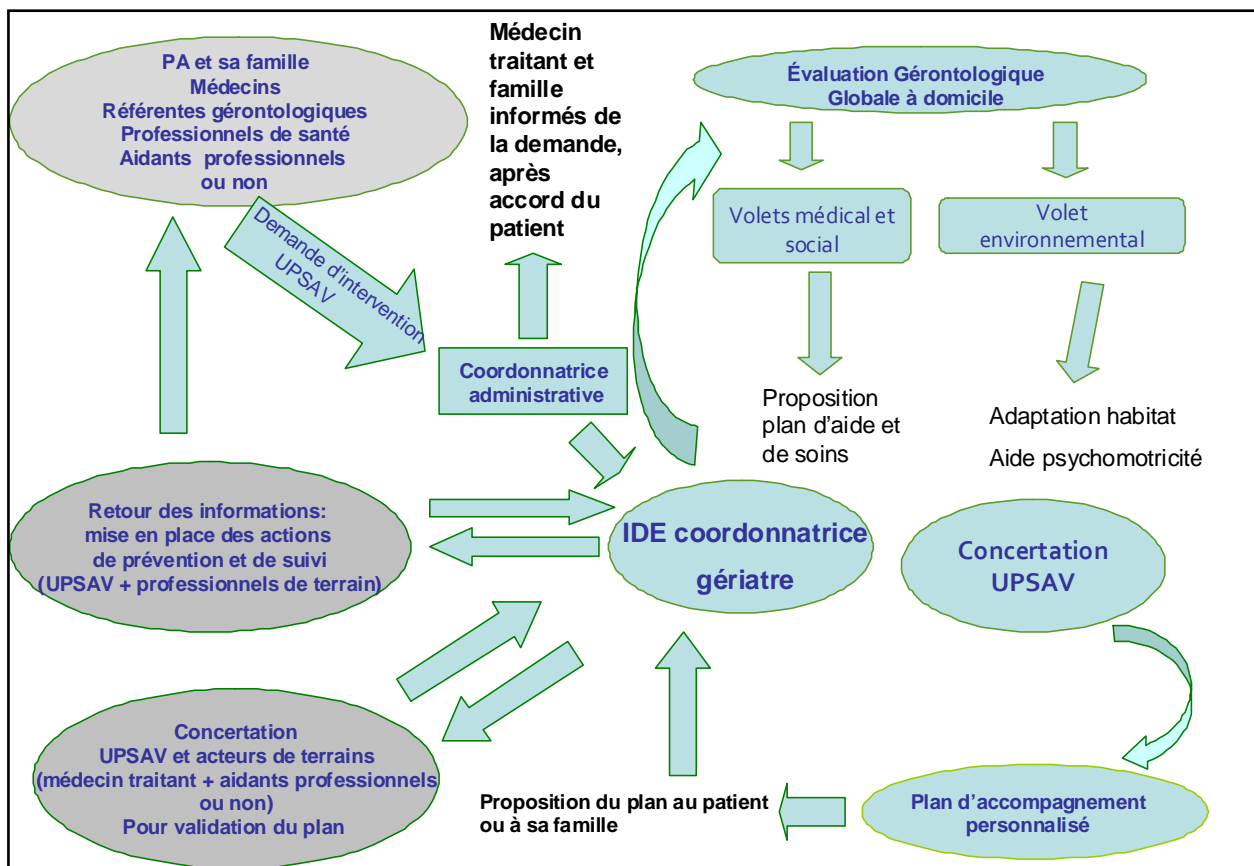
<b>Le patient doit marcher au moins 3 mètres en avant, faire demi-tour et revenir à pas rapides vers la chaise. Il doit utiliser son aide technique habituelle (cane ou déambulateur) :</b>	
10. Initiation de la marche (immédiatement après le signal du départ) 0 = hésitations ou plusieurs essais pour partir 1 = aucune hésitation	<input type="checkbox"/>
11. Longueur du pas : le pied droit balance 0 = ne dépasse pas le pied gauche en appui 1 = dépasse le pied gauche en appui	<input type="checkbox"/>
12. Hauteur du pas : le pied droit balance 0 = le pied droit ne décolle pas complètement du sol 1 = le pied droit décolle complètement du sol	<input type="checkbox"/>
13. Longueur du pas : le pied gauche balance 0 = ne dépasse pas le pied droit en appui 1 = dépasse le pied droit en appui	<input type="checkbox"/>
14. Hauteur du pas : le pied gauche balance 0 = le pied gauche ne décolle pas complètement du sol 1 = le pied gauche décolle complètement du sol	<input type="checkbox"/>
15. Symétrie de la marche 0 = la longueur des pas droit et gauche semble inégale 1 = la longueur des pas droit et gauche semble identique	<input type="checkbox"/>
16. Continuité des pas 0 = arrêt ou discontinuité de la marche 1 = les pas paraissent continus	<input type="checkbox"/>
Écartement du chemin (observé sur une distance de 3 m) 0 = déviation nette d'une ligne imaginaire 1 = légère déviation, ou utilisation d'une aide technique 2 = pas de déviation sans aide technique	<input type="checkbox"/>
Stabilité du tronc 0 = balancement net ou utilisation d'une aide technique 1 = pas de balancement, mais penché ou balancement des bras 2 = pas de balancement, pas de nécessité d'appui sur un objet	<input type="checkbox"/>
Largeur des pas 0 = polygone de marche élargi 1 = les pieds se touchent presque lors de la marche	<input type="checkbox"/>
<b>Le patient doit s'asseoir sur la chaise :</b>	
17. S'asseoir 0 = non sécuritaire, juge mal les distances, se laisse tomber sur la chaise 1 = utilise les bras ou n'a pas un mouvement régulier 2 = sécuritaire, mouvement régulier	<input type="checkbox"/>
<b>SCORE MAXIMUM = 28 points</b>	

### Interprétation :

Total inférieur à 20 points : risque de chute très élevé  
 Total entre 20-23 points : risque de chute élevé  
 Total entre 24-27 points : risque de chute peu élevé, chercher une cause comme une inégalité de longueur des membres  
 Total à 28 points : normal



## ANNEXE 10: Modes de fonctionnement de l'UPSAV



## ANNEXE 11: Contre-indications aux AVK

Les contre-indications vraies au traitement par AVK ont été relevées dans le VIDAL® :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanédione, ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'association avec les médicaments suivants :
  - o ASA : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ;
  - o miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ;
  - o AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes, y compris locales).
- En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie).
- En cas d'allaitement.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque)

Selon le VIDAL® l'utilisation des AVK est fortement déconseillée dans les situations suivantes :

- En cas de risque hémorragique :  
La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
  - o lésion organique susceptible de saigner ;
  - o intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
  - o ulcère gastroduodéal récent ou en évolution ;
  - o varices œsophagiennes ;
  - o hypertension artérielle non contrôlée ;
  - o antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 20$  ml/min).
- En association avec :
  - o l'acide acétylsalicylique : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
  - o les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone) le 5-fluoro-uracile et, par extrapolation, le tégafur et la capécitabine

## ANNEXE 12 : Nouveaux anticoagulants : Comparaison des principaux résultats des essais

	Dabigatran (RE-LY) <sup>70,71</sup>		Rivaroxaban (ROCKET-AF) <sup>3</sup>		Apixaban (ARISTOTLE) <sup>4</sup>		
<b>Drug characteristics</b>							
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		
Bioavailability, %	6		60–80		50		
Time to peak levels, h	3		3		3		
Half-life, h	12–17		5–13		9–14		
Excretion	80% renal		2/3 liver, 1/3 renal		25% renal, 75% faecal		
Dose	150 mg b.i.d.		20 mg o.d.		5 mg b.i.d.		
Dose in renal impairment	110 mg b.i.d.		15 mg o.d. (if CrCl 30–49 mL/min)		2.5 mg b.i.d.		
Special considerations	Intestinal absorption is pH-dependent and is reduced in patients taking proton pump inhibitors		Higher levels expected in patients with renal or hepatic failure				
	Increased risk of bleeding in patients taking verapamil/amiodarone/quinidine/ketoconazole		Activity lower in fasted patients so should be taken after food				
<b>Study characteristics</b>							
Study design	Randomized, open-label		Randomized, double-blind		Randomized, double-blind		
Number of patients	18 111		14 264		18 201		
Follow-up period, years	2		1.9		1.8		
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg b.i.d., 110 mg b.i.d.)		Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg o.d.		Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg b.i.d.		
<b>Baseline patient characteristics</b>							
Age, years	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)		73 (65–78) [median (interquartile range)]		70 (63–76) [median (interquartile range)]		
Male sex, %	63.6		61.3		64.5		
CHADS <sub>2</sub> (mean)	2.1		3.5		2.1		
<b>Outcomes (% per year)</b>							
	Warfarin (n = 6022)	Dabigatran 150 (n = 6076)	Dabigatran 110 (n = 6015)	Warfarin (n = 7133)	Rivaroxaban (n = 7131)	Warfarin (n = 9081)	Apixaban (n = 9120)
		(RR, 95% CI; P value)	(RR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)
Stroke/systemic embolism	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P for superiority <0.001)	1.53 (0.91, 0.74–1.11; P for non-inferiority <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P for non-inferiority <0.001, P for superiority = 0.12) (ITT)	1.6	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority)
Ischaemic stroke	1.2	0.92 (0.76, 0.60–0.98; P = 0.03)	1.34 (1.11, 0.89–1.40; P = 0.35)	1.42	1.34 (0.94; 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P <0.001)
Major bleeding	3.36	3.11 (0.93, 0.81–1.07; P = 0.31)	2.71 (0.80, 0.69–0.93; P = 0.003)	3.4	3.6 (P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001)
Intracranial bleeding	0.74	0.30 (0.40, 0.27–0.60; P <0.001)	0.23 (0.31, 0.20–0.47; P <0.001)	0.7	0.5 (0.67; 0.47–0.93; P = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001)
Extracranial bleeding	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; P = 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; P = 0.45)	–	–	–	–

**ANNEXE 13: Adaptation posologique des nouveaux anticoagulants en cas de risque hémorragique dans l'indication FA**

<b>Dabigatran PRADAXA®</b>	<b>Rivaroxaban XARELTO®</b>
Posologie habituelle : <b>→ 150mg deux fois par jour</b>	Posologie habituelle : <b>→ 20 mg en une seule prise</b>
<p><b><u>Situations à risque :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age 75-80 ans</li> <li>- Insuffisance rénale modérée (clairance 30-50 mL/min)</li> <li>- Gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien</li> </ul> <p><b>→ 150 mg deux fois par jour ou 110 mg deux fois par jour</b> en fonction des FDR hémorragiques et thrombotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 80 ans</li> <li>- Risque hémorragique élevé</li> <li>- Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> <p><b>→ 110 mg deux fois par jour</b></p>	<p><b><u>Situations à risque :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale modérée à sévère (clairance 15-49 mL /min)</li> </ul> <p><b>→ 15 mg en une seule prise</b></p>

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006 avr;37(4):1075-80.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol*. 1994 août 1;74(3):236-41.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med*. 2007 juin 19;146(12):857-67.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 juin 13;285(22):2864-70.
6. Olsen TS, Rasmussen BH, Kammersgaard LP, Germer U. Strokes attributable to underuse of warfarin and antiplatelets. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005 avr;14(2):55-7.
7. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 août 16;124(7):824-9.
8. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2009 juin;103(11):1616-21.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2001 mars;56(3):M146-156.
10. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 août 30;173(5):489-95.
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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). *European Heart Journal*. 2010 août 29;31(19):2369-429.
12. Fassa AA, Shah DC. Mécanismes physiopathologiques de la fibrillation auriculaire. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008; 11(9): 265-273. Disponible sur: <http://www.cardiovascular-medicine.ch/pdf/2008/2008-09/2008-09-059.PDF> 08 (consulté le 03/01/2012).
13. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for

- the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(4):1231.
14. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *American Heart Journal*. 2011;161(2):241-6.
  15. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation*. 1999;99(23):3028.
  16. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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 mai 9;285(18):2370-5.
  17. Davy J-M, Roubille F, Tri Cung T, Massin F, Crausac F, Raczka F, et al. [Atrial fibrillation in 2010: an increasing morbidity and mortality burden]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010 déc;59 Suppl 1:S4-13.
  18. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007 mars;36(2):151-6.
  19. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009 févr 28;373(9665):739-45.
  20. Torn M, Bollen WLEM, Van der Meer FJM, Van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch. Intern. Med*. 11 juill 2005;165(13):1527- 1532.
  21. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 févr;137(2):263-72.
  22. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J*. avr 2006;27(8):949- 953.
  23. Césari O. Fibrillation atriale : qui anticoaguler ? *La Presse Médicale*. 2010 juin;39(6):669-81.
  24. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol*. 1 mars 1986;57(8):563- 570.
  25. Friedman HS, Kottmeier S, Melnick L, McGuinn R, Shaughnessy E. Effects of atrial fibrillation on myocardial blood flow in the ischemic heart of the dog. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4(4):729- 34.
  26. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc. Dis*. 2001;12(3):192- 196.
  27. Ettore E, Cicerchia M, De Benedetto G, Fossati C. A possible role of atrial fibrillation as a risk factor for dementia. *Arch Gerontolog. Geriatr. Suppl*. 1 (2009) 71-76.
  28. Wozakowska-Kapton B, Opolski G, Kosior D. Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Kardiologia Pol* 2009; 67:487-493.



29. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 2008;29(17):2125.
30. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 sept 8;98(10):946-52.
31. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007 nov 27;50(22):2156-61.
32. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999 juin;30(6):1223-9.
33. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med*. 1994 juill 11;154(13):1449-57.
34. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 27 août 2003;290(8):1049- 1056.
35. Lip GYH. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at « moderate risk » [CHADS2 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb. Haemost*. 2010 avr;103(4):683-5.
36. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 28 janv 1989;1(8631):175- 179.
37. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation*. *Arch. Intern. Med*. 28 juin 1999;159(12):1322- 1328.
38. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. août 1991;84(2):527- 539.
39. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 19 mars 1994;343(8899):687- 691.
40. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 7 sept 1996;348(9028):633- 638.
41. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med*. 29 nov 1990;323(22):1505- 1511.
42. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. août 1991;18(2):349- 355.
43. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *Veterans Affairs Stroke Prevention in*

- Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med.* 12 nov 1992;327(20):1406- 1412.
44. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 20 nov 1993;342(8882):1255- 1262.
  45. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke.* mai 1997;28(5):1015- 1021.
  46. Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 15 août 1998;82(4):433- 437.
  47. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ.* 9 oct 1999;319(7215):958- 964.
  48. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 22 nov 2003;362(9397):1691- 1698.
  49. Albers GW, Diener H-C, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 9 févr 2005;293(6):690- 698.
  50. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19 oct 2004;44(8):1557- 1566.
  51. Seet RC-S, Chen CPL. Optimizing antiplatelet therapy in high-risk patients with atrial fibrillation: insights from Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A). *Stroke.* déc 2009;40(12):3883- 3885.
  52. Yamashita T. Frontiers of anticoagulation therapy for atrial fibrillation. *Journal of Cardiology.* 2011; 58:1-5
  53. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010 sept 18;376(9745):975-83.
  54. HAS: commission de la transparence. Avis du 29 février 2012. Dabigatran etexilate (mésilate). In site (en ligne). Disponible sur : [www.HAS-sante.fr](http://www.HAS-sante.fr). (Consulté le 21 octobre 2012).
  55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011 sept 8;365:883-91.
  56. HAS: commission de la transparence. Avis du 14 mars 2012 Rivaroxaban. In site (en ligne). Disponible sur : [www.HAS-sante.fr](http://www.HAS-sante.fr) (Consulté le 21 octobre 2012).
  57. Dourlens C. Les usages de la fragilité dans le champ de la santé. ALTER - European Journal of Disability Research / Revue Européenne de Recherche sur le Handicap. 2008 avr;2(2):156-78.
  58. Gonthier R. The concept of frailty: why is it essential? *La revue de gériatrie,* 2000 mar; 25(3):135-138.

59. Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, Gambrel ML, Freeman JL, Zhang D, et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehabil.* juin 1998;77(3):252- 257.
60. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *The American journal of medicine.* 2007;120(9):748- 53.
61. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities: Results From the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 nov 11;162(20):2333-41.
62. Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(8):732- 735.
63. Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc.* janv 2005;53(1):40- 47.
64. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2002 juill;50(7):1268-71.
65. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, Morais JA. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *Am. J. Clin. Nutr.* sept 2003;78(3):422- 429.
66. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1 juin 2006;54(6):991- 1001.
67. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2004 avr;16(2):153-7.
68. Morley JE, Kim MJ, Haren MT. Frailty and Hormones. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2005 mai;6:101-8.
69. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes. Res.* 2004 déc;12(12):1995-2004.
70. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science.* 1997 oct 17;278(5337):419-24.
71. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004 juill 1;114(1):57-66.
72. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006 juin;61(6):589-93.
73. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009 janv;64(1):69-75.

74. Ble A, Cherubini A, Volpato S, Bartali B, Walston JD, Windham BG, et al. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* mars 2006;61(3):278- 283.
75. Michelon E, Blaum C, Semba RD, Xue Q-L, Ricks MO, Fried LP. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* juin 2006;61(6):600- 607.
76. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology.* 2009 juin;103(11):1616-21.
77. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* oct 2011;5(5):467- 472.
78. Phan HM, Alpert JS, Fain M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol.* avr 2008;17(2):101- 107.
79. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2002 mai;57(5):M326-332.
80. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing.* 1997 juill;26(4):315-8.
81. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* mars 2006;61(3):262- 266.
82. Fortin MP, Krolak-Salmon P, Bonnefoy M. Analyse descriptive et comparative des différents modèles de fragilité. *Age et nutrition.* 2009 ; (20) 1 : 9-15.
83. Malaguarnera M, Vacante M, Frazzetto PM, Motta M. What is the frailty in elderly? Value and significance of the multidimensional assessments. *Arch Gerontol Geriatr.* 20 oct 2012;
84. Debray M, Bioteau C. La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques. *La revue du praticien.* 2005 : (55) : 217-224
85. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Rubenstein LZ, Adams J. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *The Lancet.* 1993;342(8878):1032-6.
86. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970;10(1):20-30.
87. Scott WK, Macera CA, Cornman CB, Sharpe PA. Functional health status as a predictor of mortality in men and women over 65. *Journal of clinical epidemiology.* 1997;50(3):291- 6.
88. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
89. Hehert R, Carrier R, Bilodeau A. Filesysteme de mesure de l'autonomie fonctionnelle: Description d'un instrument devaluation des handicaps. *Third International Conference on System Science in Health Care.* 1984. page 241.

90. Coutton V. Évaluer la dépendance à l'aide de groupes iso-ressources (GIR):une tentative en France avec la grille agir. *Gérontologie et société*. 2001;99(4):111.
91. Dénutrition personne âgée 2007 – Recommandations de pratique HAS. In site (en ligne). Disponible sur: <http://www.has-sante.fr> . (consulté le 22 août 2012].
92. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006 déc;10(6):466-485; discussion 485-487.
93. Recommandations de bonne pratique de la HAS, Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, 2011 déc. In : site de la HAS (en ligne). Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prsie\\_en\\_charge.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf). (consulté le 28/09/2012).
94. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Med*. 1999 juin 12;28(21):1141-8.
95. Braekhus A, Laake K, Engedal K. A low, « normal » score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years. *J Am Geriatr Soc*. juin 1995;43(6):656- 661.
96. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B.« The 5 words »: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Med*. 2002 nov 9;31(36):1696-9.
97. Michel DM, Rat P. 3. ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE: LES PROBLÉMATIQUES, LES OUTILS ET LEURS LIMITES. [cité 2012 août 22]; Disponible sur <http://www.institut-upsadouleur.org>
98. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale*. avr 1997;23(2):91- 99.
99. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol. Psychiatry*. 1988 févr 1;23(3):271-84.
100. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 déc;44(12):2308-14.
101. Bellamy L, Reyre H, Eyrolle L, Rosencher N. La fracture du col du fémur : un enjeu de santé publique. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2010 juin;14(3):146-50.
102. Mourey F, Camus A, D' Athis P, Blanchon M-A, Martin-Hunyadi C, Rekeneire N de, et al. Mini motor test: a clinical test for rehabilitation of patients showing psychomotor disadaptation syndrome (PDS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. mars 2005;40(2):201-211.
103. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. juin 1997;45(6):735- 738.
104. Al Hajje AH, Calop N, Bosson J-L, Calop J, Allenet B. Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2010;68(1):36-43.

105. Walker J, Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing*. mai 1994;23(3):255-259.
106. Cécile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique: étude de prévalence et des facteurs de risques. *La Revue de médecine interne*. 2009;30(5):393-400.
107. Mise au point de l'AFSSAPS: Prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005. In site de l'ANSM (en ligne). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf) (consulté le 01/10/2012)
108. Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs*. janv 1989;37(1):105-112.
109. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Med Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
110. Schuler M, Njoo N, Hestermann M, Oster P, Hauer K. Acute and chronic pain in geriatrics: clinical characteristics of pain and the influence of cognition. *Pain Med*. sept 2004;5(3):253-262.
111. Recommandations professionnelles de l'ANAES. Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. Octobre 2000. In : site de la HAS (en ligne). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/doulpersag.pdf>. Consulté le 01/10/2012
112. Collège français d'ORL et de chirurgie Cervico faciale. Polycopié national. Déficit neurosensoriel chez le sujet âgé : surdité et vertige. 2010. In site (en ligne). Disponible sur: [www.unmvf.univ.nantes.fr/orl/poly-orl.pdf](http://www.unmvf.univ.nantes.fr/orl/poly-orl.pdf) . (consulté le 3 aout 2012).
113. Sandvik H, Hunskaar S, Seim A, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female urinary incontinence and its implementation in an epidemiological survey. *J Epidemiol Community Health*. déc 1993;47(6):497-499.
114. Recommandations de la Société française de gériatrie et gérontologie. Les bonnes pratiques de soins en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, p.64-69. Octobre 2007. In : site du Ministère de la Santé (en ligne). Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpad-2.pdf> (consulté le 03/10/2012).
115. Resnick NM. Urinary incontinence in the elderly. *Hosp. Pract. (Off. Ed.)*. 15 nov 1986;21(11):80C-80L, 80Q passim.
116. Denis P, Bercoff E, Bizien MF, Brocker P, Chassagne P, Lamouliatte H, et al. [Prevalence of anal incontinence in adults]. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1992;16(4):344-350.
117. Somerfield J. Not All Patients With Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Can Be Started on Anticoagulant Therapy. *Stroke*. 2006 mars;37(5):1217-20.
118. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010 mars;3(3):277-83.
119. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-Based Norms for the Mini-Mental State

- Examination by Age and Educational Level. *JAMA*. 1993 mai 12;269(18):2386-91.
120. Marengoni A, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: A population-based study. *Neurobiology of Aging*. 2009; 32(2011):1336-1337.
121. Baidac G, Petrescu A, Sterea A, Spiru L. Correlation between atrial fibrillation, stroke and dementia. *Ana Asian International Academy Of Aging Posters* P2-177
122. Richards M, Meade TW, Peart S, Brennan PJ, Mann AH. Is there any evidence for a protective effect of antithrombotic medication on cognitive function in men at risk of cardiovascular disease? Some preliminary findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1997 mars;62(3):269-72.
123. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am. J. Med.* juin 2005;118(6):612-617.
124. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ*. 2000 mai 20;320(7246):1380-4.
125. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 nov;138(5):1093-100.
126. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(11):999-1002.
127. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch. Intern. Med.* 2005 juill 11;165(13):1527-32.
128. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 août 11;370(9586):493-503.
129. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb. Haemost.* 2001 mars;85(3):418-22.
130. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007 mai 29;115(21):2689-96.
131. Anderson C, Feldman G, Robert G, Hart. Bleeding During Antithrombotic Therapy The SPAF. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 409-416.
132. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, 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.
133. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2003 sept 11;349(11):1019-26.

134. Eusébio J, others. Maladies cardiovasculaires, antiagrégants, anticoagulants et risque hémorragique. *Médecine interne générale*. 2010;267(37):1942-50.
135. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am. Heart J.* 2006 mars;151(3):713-9.
136. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19 juill 2011;58(4):395-401.
137. Monette J, Gurwitz JH, Rochon PA, Avorn J. Physician attitudes concerning warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: results of a survey of long-term care practitioners. *J Am Geriatr Soc.* 1997 sept;45(9):1060-5.
138. Dos Santos ACS, Nobre MRC, Nussbacher A, Rodrigues GH de P, Gebara OCE, Azul JBCS, et al. Predictors of the risk of falls among elderly with chronic atrial fibrillation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(4):305-11.
139. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch. Intern. Med.* 1999 avr 12;159(7):677-85.
140. Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J.* 7 janv 2005;3(1):1.
141. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Akesson K, Obrant KJ. Clinical history and biologic age predicted falls better than objective functional tests. *J Clin Epidemiol.* mars 2005;58(3):226-232.
142. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2009 mars;38(2):156-62.
143. Tulner LR, Van Campen JPCM, Kuper IMJA, Gijzen GJPT, Koks CHW, Mac Gillavry MR, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging.* 2010 janv 1;27(1):39-50.
144. Robert-Bobée I. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. INSEE Première. Jul 2006 ; n°1089.
145. INSEE Limousin. La population âgée en Limousin. Les dossiers. Avril 2005, 15 p. In : site de l'INSEE (en ligne). Disponible sur [http://www.insee.fr/fr/insee\\_regions/limousin/themes/dossiers/dossier\\_04/dos04-2005-1.pdf](http://www.insee.fr/fr/insee_regions/limousin/themes/dossiers/dossier_04/dos04-2005-1.pdf) (consulté le 06/042012).
146. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* déc 2006;27(24):3018-3026.
147. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, Yang SW, Nie B, Liu XL, et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int. J. Cardiol.* 1 avr 2011;148(1):96-101.
148. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA.* 1 déc 1999;282(21):2058-2067.
149. Hess CN, Broderick S, Piccini JP, Alexander KP, Newby LK, Shaw LK, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary artery disease in older patients. *Am. Heart J.* oct 2012;164(4):607-615.



150. Steg PG, Alam S, Chiang C-E, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. févr 2012;98(3):195-201.
151. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: A single-center, retrospective, observational study. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2009;7(3):159-66.
152. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005. In : site de l'HAS (en ligne). Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_409021](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_409021) (consulté le 28 décembre 2012).
153. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* mars 2001;56(3):M158-166.
154. Fumagalli S, Tarantini F, Guarducci L, Pozzi C, Pepe G, Boncinelli L, et al. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study. *Aging Clin Exp Res*. avr 2010;22(2):129-133.
155. Chin A Paw MJ, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol*. nov 1999;52(11):1015-1021.
156. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Geriatr*. oct 2005;41(2):141-149.
157. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA*. 3 mai 2006;295(17):2018-2026.
158. Zehnder BS, Schaer BA, Jeker U, Cron TA, Osswald S. Atrial fibrillation: estimated excess rate of stroke due to lacking adherence to guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2006 déc 2;136(47-48):757-60.
159. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: physicians' opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. janv 2006;7(1):23-28.
160. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. févr 2001;32(2):392-398.
161. Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke*. 2008 janv;39(1):227-30.
162. Malaguarnera M, Vacante M, Frazzetto PM, Motta M. What is the frailty in elderly? Value and significance of the multidimensional assessments. 22 oct 2012. *Arch Gerontol Geriatr*: S0167-4943(11)00282-2
163. Points d'information de l'AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012. In : site de l'ANSM(en ligne). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

