



*Université Lille 2
Droit et Santé*

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**PRESCRIPTION INAPPROPRIEE D'ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES
DANS LA FIBRILLATION ATRIALE DU SUJET AGE DE 75 ANS ET PLUS**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2015 à 14h00

Pôle Formation

Par Lorette AVERLANT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BOULANGER

Monsieur le Professeur LAMBERT

Monsieur le Docteur BOULE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur BEUSCART

Liste des abréviations

FA	Fibrillation atriale
ACO	Anticoagulants Oraux
AAP	Antiagrégants plaquettaires
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
AOD	Anticoagulants oraux directs
PPI	Prescription Potentiellement Inappropriée

Table des matières

Résumé	1
Contexte de l'étude	2
I. La fibrillation atriale (FA)	2
A. Définition	2
B. Classification	3
C. Epidémiologie et coût en santé publique	4
D. Physiopathologie	7
1. Le trigger	7
a) Phénomène de réentrées	7
b) Les foyers de déclenchement.....	8
c) Les rotors	8
2. Le substrat : le remodelage atrial	9
3. Les facteurs modulateurs : le système nerveux autonome	9
4. Histoire naturelle de la FA	9
E. Etiologies et comorbidités	11
1. Etiologies.....	11
a) FA aiguë	11
b) FA chronique	11
2. Comorbidités	11
F. Caractéristiques cliniques	12
1. Symptomatologie.....	12
2. Complications et pronostic	12
a) Insuffisance cardiaque.....	12
b) Evènements thromboemboliques	12
c) Qualité de vie	14
d) Hospitalisations	14
e) Mortalité.....	15
f) Troubles cognitifs	16
G. Prise en charge thérapeutique	17
1. Traitement anti arythmique.....	17
2. Traitement anti thrombotique.....	17
a) Traitements anticoagulants oraux (ACO)	17
i. Les anti-vitamine K (AVK)	17
ii. Les anticoagulants oraux directs (AOD).....	18
b) Traitement antiagrégant plaquettaire	19
i. Aspirine	19
ii. Autres antiagrégants plaquettaires.....	19
3. Nouvelles techniques	20
a) Ablation de FA	20
b) Fermeture de l'auricule.....	20
H. Recommandations actuelles des sociétés savantes pour les traitements anti thrombotiques	21
II. Problématique du traitement anti thrombotique dans la FA du sujet âgé	23
A. Traitements anticoagulants oraux (ACO) chez le sujet âgé en FA dans la vraie vie	23
B. Pathologies athéromateuses et AAP dans la FA du sujet âgé	25

Introduction	27
Objectifs	28
Matériels et méthodes.....	29
I. Base de données.....	29
II. Sélection des patients inclus dans l'étude	30
III. Codes CIM-10 nécessaires au calcul automatique des différents scores	30
IV. Détection des pathologies athéromateuses indiquant un traitement par AAP	31
V. Validation de la détection automatique des pathologies athéromateuses.....	31
VI. Calcul des scores CHADS ₂ et CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	31
VII. Calcul du score HEMORR ₂ HAGES	32
VIII. Analyse statistique	32
Résultats	34
I. Population de l'étude	34
II. Analyse du lien entre prescription d'ACO, prescription d'AAP et pathologies athéromateuses	37
III. Dissociation entre la prévalence de pathologies athéromateuses et la prescription d'AAP	39
Discussion	40
Perspectives de ce travail.....	45
Références bibliographiques	49
Annexes	58
Annexe 1 : Codes CIM-10 et CCAM des FA valvulaires (critères d'exclusion).....	58
Annexe 2 : Liste codes CIM-10 et CCAM pour les pathologies vasculaires périphériques qui sont une indication aux AAP	59
Annexe 3 : Codes CIM-10 et CCAM des scores CHADS ₂ et CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	60
Annexe 4 : Codes CIM-10 et CCAM pour score HEMORR ₂ HAGES.....	61

RESUME

Introduction : Les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires (AAP) favorisent la sous-utilisation des anticoagulants oraux (ACO) dans la fibrillation atriale (FA) chez les patients âgés de 75 ans et plus. Or les AAP peuvent être prescrits pour une pathologie athéromateuse. L'objectif était de déterminer si les patients âgés ayant une FA sans ACO avaient une prévalence de pathologies athéromateuses et de prescriptions d'AAP plus élevée que les patients avec ACO.

Méthodes : Cette étude était rétrospective, observationnelle, monocentrique de 2009 à 2013. Les patients de 75 ans et plus ayant une FA non valvulaire ont été identifiés parmi 72,090 séjours hospitaliers. Les prescriptions de traitements anti thrombotiques et leurs liens avec la présence de pathologies athéromateuses ont été évalués.

Résultats : 2,034 séjours hospitaliers étaient inclus avec un âge moyen de 84 ans. Un ACO était prescrit dans 41,5% des séjours et un AAP seul dans 34% des séjours. La prévalence de pathologies athéromateuses était de 25,9%. La prescription d'AAP était plus fréquente chez les patients sans ACO que chez ceux avec ACO (58% *versus* 15%) alors que la prévalence des pathologies athéromateuses était similaire (26% *versus* 25%). Dans l'analyse multivariée, la prescription d'AAP augmentait le risque de ne pas avoir un ACO (odds ratio [intervalle de confiance à 95%] : 6,85 [5,50-8,58]) indépendamment de la présence d'une pathologie athéromateuse. Seuls 34% des patients en FA ayant une prescription d'AAP seul avaient une pathologie athéromateuse.

Conclusion : La sous-utilisation des ACO est fortement liée à la prescription d'AAP, indépendamment de la présence d'une pathologie athéromateuse chez les personnes âgées en FA. Nos résultats suggèrent que les AAP sont souvent prescrits en lieu et place des ACO.

CONTEXTE DE L'ETUDE

I. La fibrillation atriale (FA)

A. Définition

La FA est un trouble du rythme cardiaque supra ventriculaire qui se caractérise par une activité auriculaire désorganisée ayant pour conséquence une détérioration de la fonction mécanique des oreillettes.

Ses caractéristiques sur un électrocardiogramme sont : l'absence d'onde P sinusale avec une trémulation de la ligne de base, une irrégularité de l'espace RR', un temps entre deux dépolarisations auriculaires habituellement inférieur à 200 ms soit une fréquence auriculaire supérieure à 300 cycles par minute. On l'évoque communément devant une tachycardie irrégulière à QRS fin sur un ECG.

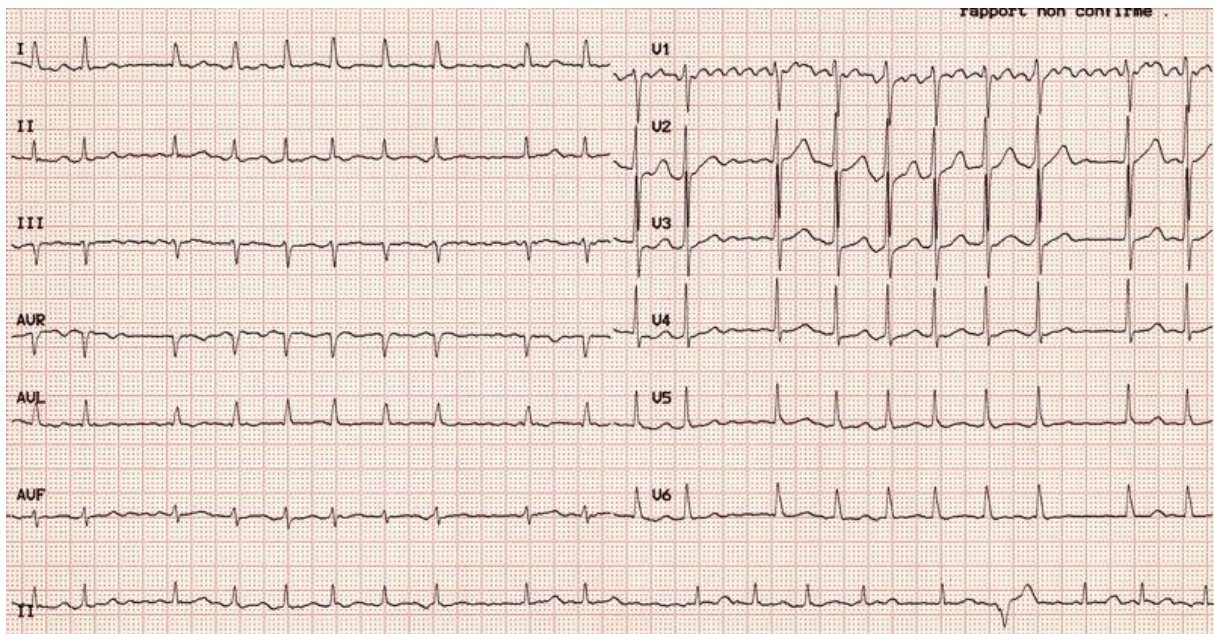


Figure 1 : Electrocardiogramme 12 dérivations, fibrillation atriale.

B. Classification

Il existe quatre types de FA : (1)

- Premier épisode de FA : premier épisode diagnostiqué peu importe la durée de l'arythmie ou la sévérité de la symptomatologie.
- Paroxystique : épisodes intermittents qui cèdent spontanément en moins de 7 jours.
- Persistante : épisodes qui durent plus de 7 jours consécutifs ou nécessitant une cardioversion médicamenteuse ou électrique.
- Permanente : FA qui dure plus de 7 jours, ne se résout pas spontanément et est tolérée par le patient et le médecin. Un patient passe d'une FA persistante à permanente si une cardioversion a échoué ou n'a pas été proposée pour diverses raisons.

Un cinquième type de FA a été proposé dans les recommandations européennes de 2010 : la FA persistante de longue durée. C'est une FA persistante évoluant depuis plus d'un an avant qu'une stratégie de contrôle du rythme cardiaque ne soit proposée.

Cette classification est limitée car il n'est pas toujours possible de dater le début d'une FA. En effet jusqu'à 30% des FA sont asymptomatiques.

C. Epidémiologie et coût en santé publique

La prévalence de la FA en population générale est estimée dans la littérature entre 1 et 2%. (1–4) En France, elle est estimée entre 600,000 et un million de personnes et son incidence entre 110,000 et 230,000/an. (3)

Celle-ci augmente avec l'âge, elle double pour chaque décennie après 50 ans et passe de moins de 0,5% pour les patients entre 40 et 50 ans jusqu'à 10 à 20 % pour les patients de 80 ans et plus. Ainsi en France, 2/3 des patients atteints de FA ont 75 ans et plus. (3,5)

Les hommes sont plus à risque (x 1,5) que les femmes de développer une FA. Cependant, avec le vieillissement de la population et la survie majoritaire des femmes à un âge avancé, il existe en absolu plus de femmes porteuses d'une FA que d'hommes.

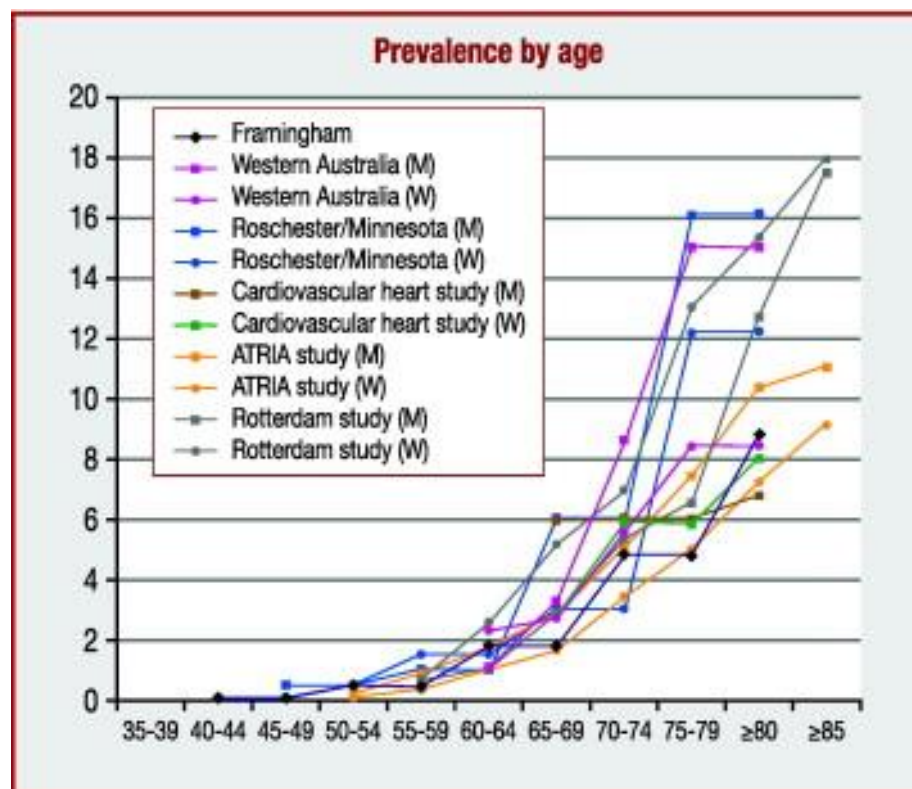


Figure 2: Prévalence de la FA par âge et par sexe dans différentes études publiées depuis 1991 (Reproduit d'après A. Charlemagne et al) (3).

Il existe une augmentation constante de la prévalence globale de la FA chez les hommes comme chez les femmes indépendamment du vieillissement de la population (4,6,7). Ainsi il est attendu que la prévalence de la FA double ou triple dans les trente prochaines années.

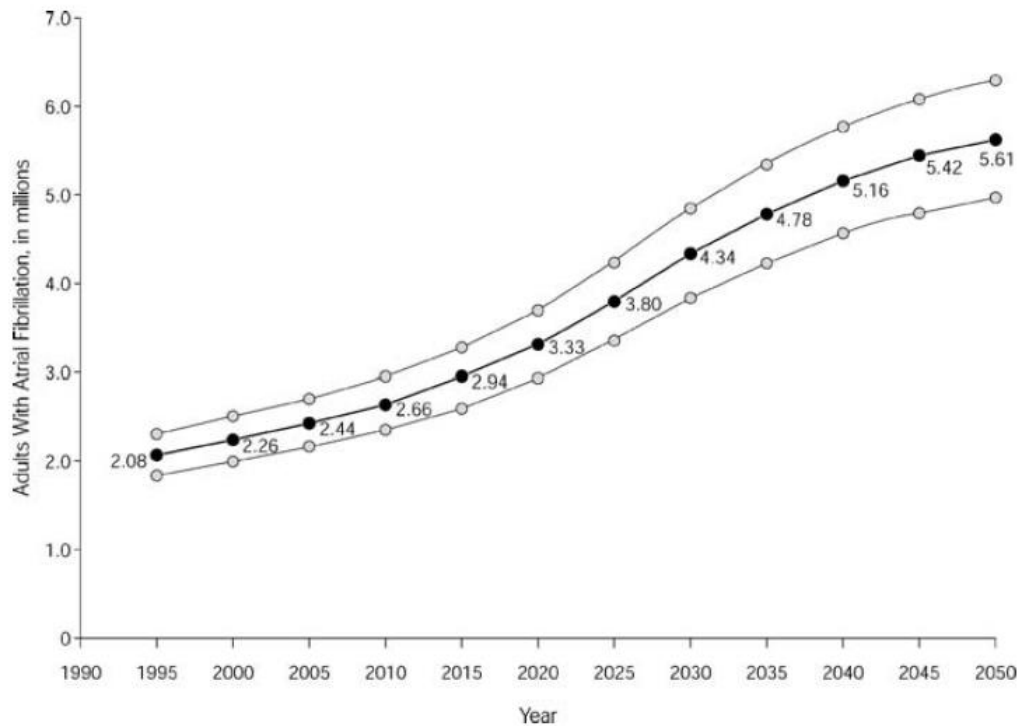


Figure 3 : Estimation du nombre d'adultes avec une FA aux Etats Unis de 1995 à 2050 (Reproduit d'après Alan S. Go et al) (4).

Une autre manière de comprendre l'importance de cette pathologie est d'évaluer le risque de développer une FA dans une vie. Le travail de Lloyd Jones et al (8) estime à 25% sur une vie le risque de développer une FA chez des sujets de 40 ans et plus.

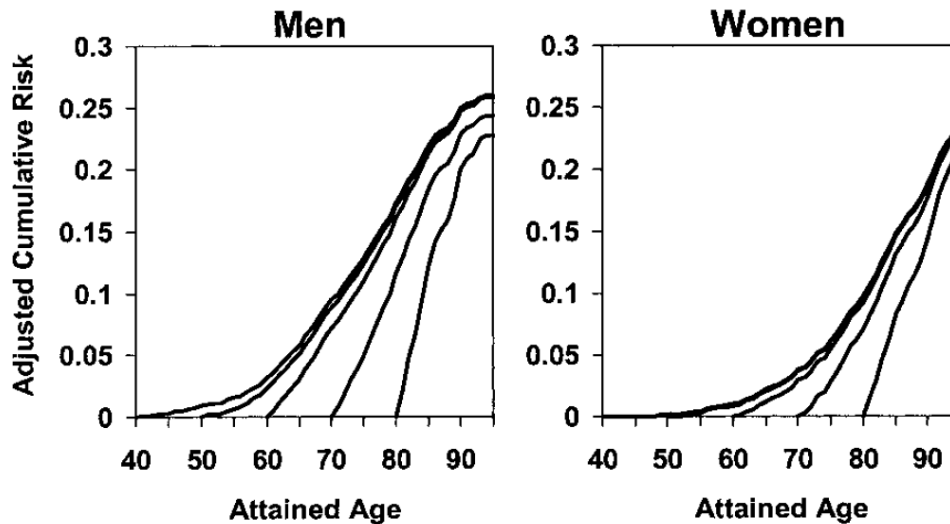


Figure 4: risque cumulé de présenter une FA en fonction de l'âge (Reproduit d'après Lloyd Jones et al) (8).

En raison de sa fréquence, la FA est une pathologie coûteuse pour le système de santé. L'étude COCAF publiée en 2004 a étudié 671 patients suivis en cardiologie de ville pendant un an en France. Le coût total annuel de la FA était estimé à 3,209 euros par personne. Les dépenses étaient réparties entre : les hospitalisations (52%), les thérapeutiques médicamenteuses (23%), les consultations (9%), les explorations complémentaires (8%), la perte de travail (6%) et les procédures paramédicales (2%). (9)

D. Physiopathologie

La FA est une pathologie complexe dont les mécanismes physiopathologiques sont nombreux et intriqués. Les travaux actuels ont montré que la physiopathologie de la FA est composée d'un trigger initial, d'un substrat anatomique et/ou électrophysiologique qui permet de pérenniser l'arythmie et de facteurs modulateurs péjoratifs (triangle de Coumel). (10)

1. Le trigger

a) Phénomène de réentrées

La FA est la conséquence de nombreuses extrasystoles auriculaires. Elles seraient la résultante de multiples circuits de réentrée (macro et micro circuits). Le fractionnement de fronts d'ondes se propageant dans les oreillettes entraînerait des « ondelettes filles » qui s'auto entretiendraient. (11)

Ces extrasystoles excitent de manière précoce et désorganisée les cellules musculaires auriculaires sortant de leur période réfractaire. Il en résulte une contraction désorganisée des fibres musculaires : la fibrillation de l'oreillette.

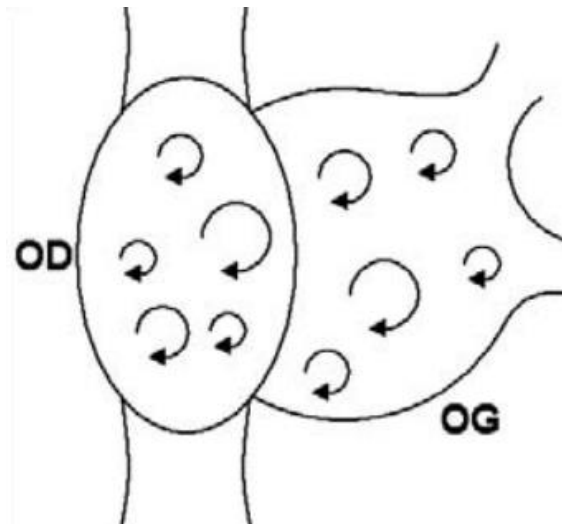


Figure 5 : Représentation schématique des processus physiopathologiques suspectés dans la FA.

b) Les foyers de déclenchement

Les extrasystoles proviennent le plus fréquemment des veines pulmonaires (dans 80 à 90% des cas) avec une prédominance pour la veine pulmonaire supérieure gauche. Il a aussi été retrouvé des foyers de déclenchements non liés aux veines pulmonaires (dans 28% des cas environ) : la veine cave supérieure (37%) le mur postérieur de l'oreillette gauche (38,3%), la crista terminalis (3,7%), le sinus coronaire (1,4%), le ligament de Marshall (8,2%) et le septum inter auriculaire (1,4%) (12,13).

Les foyers se situent dans les manchons de tissu musculaire atrial présent dans ces structures. Elles présenteraient une hétérogénéité de périodes réfractaires favorisant la formation de réentrées (14).

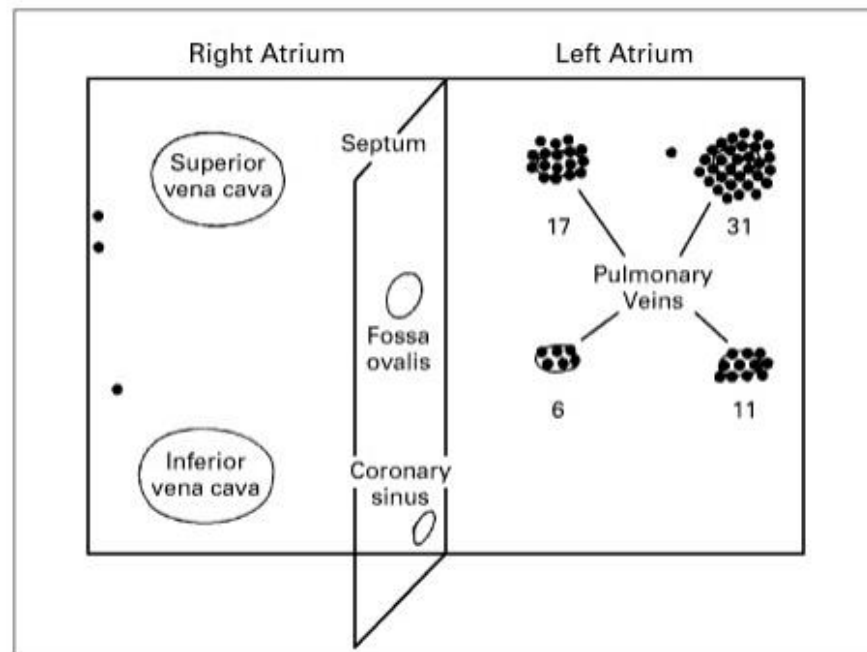


Figure 6 : Localisation anatomique des extrasystoles auriculaires déclenchant la FA (Reproduit d'après Haissaguerre et al) (12).

c) Les rotors

Des travaux ont suggéré que la FA pouvait être entretenue par un rotor : une onde spiralée rotationnelle située habituellement sur la face postérieure de l'oreillette gauche.

2. Le substrat : le remodelage atrial

Les principales constatations anatomo-pathologiques faites sur le myocarde auriculaire de sujets ayant une FA sont : des plages de fibrose, des dépôts amyloïdes, l'hypertrophie et l'étirement des fibres musculaires, l'appauvrissement en cellules nodales des nœuds sinusal et atrio-ventriculaire, la dégénérescence graisseuse des voies de conduction inter auriculaire. (15,16) (Traité de médecine cardio-vasculaire du sujet âgé, Flammarion 2007)

Des travaux ont montré que la FA entraîne des modifications structurales électriques et anatomiques dans l'oreillette et ce dès les premières minutes. Ces modifications lui permettent ainsi de se pérenniser amenant au principe selon lequel « La FA engendre la FA ». (17)

3. Les facteurs modulateurs : le système nerveux autonome

L'activité excessive des systèmes sympathiques et para sympathiques peut être à l'origine de modifications des périodes réfractaires favorisant les phénomènes de réentrées. (18,19)

4. Histoire naturelle de la FA

La variabilité d'expression de ces mécanismes entre les sujets explique probablement la variété de présentation clinique allant de la FA paroxystique à la FA permanente. La FA paroxystique pourrait être expliquée par un foyer unique près d'une veine pulmonaire déclenchant et pérennisant la FA. Ce qui explique l'efficacité dans ce cas des thérapeutiques d'ablation par radiofréquence. La FA permanente serait sous-tendue par des phénomènes de remodelage électriques et anatomiques ayant rendu l'arythmie indépendante du ou des triggers initiaux.

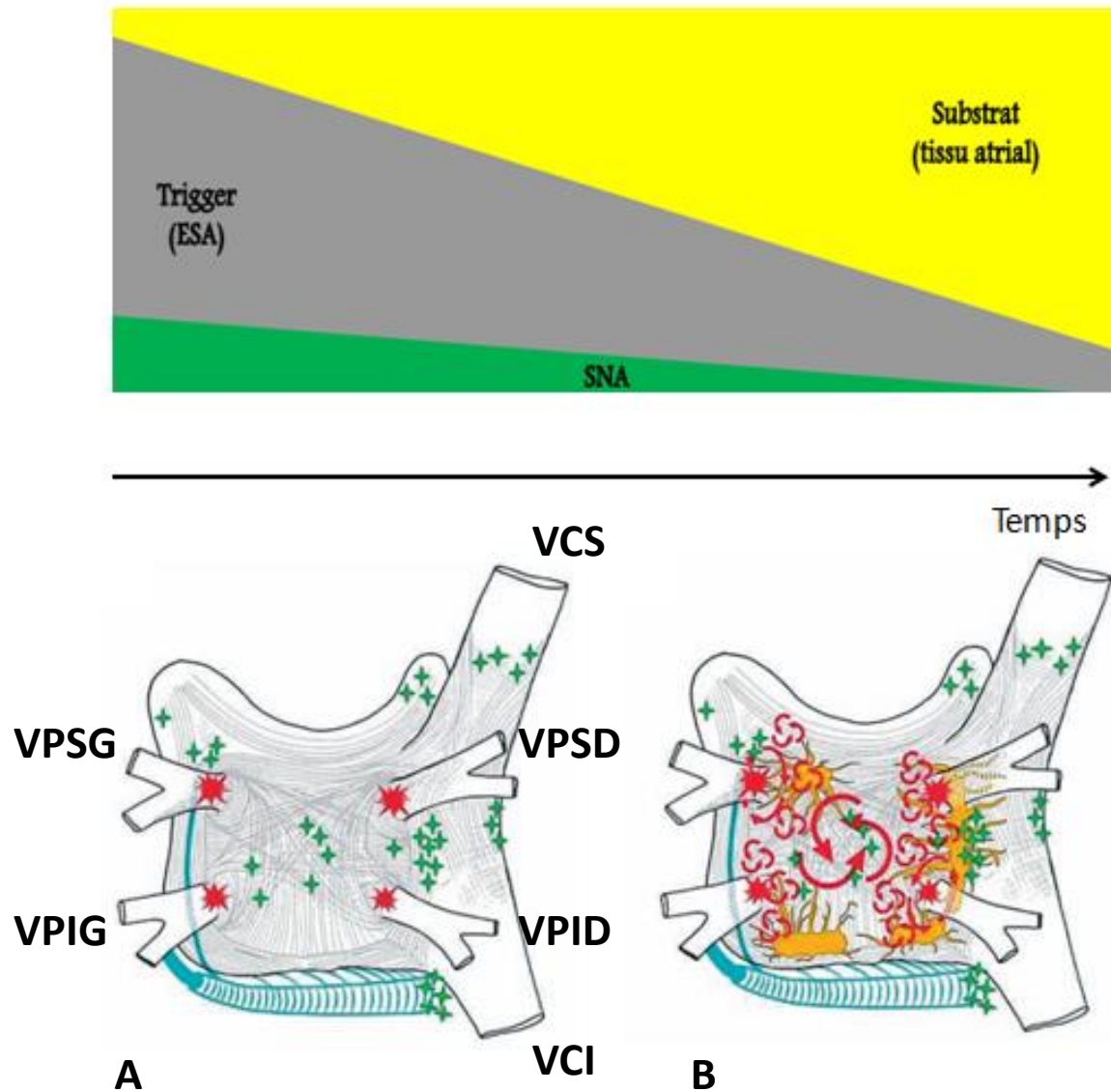


Figure 7 : Evolution des processus physiopathologiques de la FA avec le temps (Adapté à partir de HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation)(20).

A : Sites communs des foyers déclenchant dans les veines pulmonaires (rouge) et dans les sites non veineux pulmonaires (vert)

B : Composite des différents mécanismes de la FA. Les foyers de micro et macro réentrées (flèches rouges), les principaux plexus ganglionnaires du système nerveux autonome (jaune).

E. Etiologies et comorbidités

1. Etiologies

a) FA aiguë

La FA aiguë est brève et transitoire concomitante d'un évènement médical intercurrent soit réversible spontanément soit curable : syndrome coronarien aigu, embolie pulmonaire, intoxication éthylique aiguë, hyperthyroïdie, suites de chirurgie cardiaque,... Il s'agit le plus souvent d'un unique épisode.

b) FA chronique

L'étude française ALPHA (21) retrouvait une pathologie cardiaque associée à la FA dans 70% des cas environ : cardiopathie hypertensive (21,4%), cardiopathie ischémique (16,6%), cardiopathie valvulaire rhumatismale principalement mitrale (15,2%), cardiopathie valvulaire non rhumatismale (3,3%), cardiopathie dilatée (9,2%), cardiopathie hypertrophique (4,8%),...

2. Comorbidités

De nombreux facteurs (principalement cardio-vasculaires) sont associés à une prévalence accrue de la FA. Ils peuvent en être la cause et/ou la conséquence et aggravent souvent son pronostic. Leur prise en charge est donc primordiale quand celle-ci est possible : un âge avancé, une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une insuffisance coronarienne, un diabète, une obésité, une broncho pneumopathie chronique obstructive, un syndrome d'apnée du sommeil, une insuffisance rénale chronique,... (1,5)

F. Caractéristiques cliniques

1. Symptomatologie

La présentation clinique d'une FA est variable d'un patient à l'autre allant du patient asymptomatique jusqu'au choc cardiogénique. Ces différentes manifestations peuvent être liées à la fréquence cardiaque, aux comorbidités associées et surtout au terrain cardio-vasculaire sous-jacent.

Les principaux symptômes sont : les palpitations, la dyspnée, les lipothymies voire les syncopes, les douleurs thoraciques, l'asthénie,... Elle peut aussi se présenter par ses complications : un tableau d'insuffisance cardiaque droit et/ou gauche, un accident thromboembolique.

2. Complications et pronostic

a) Insuffisance cardiaque

La FA est fréquemment associée à une cardiopathie et/ou à une insuffisance cardiaque. Dans le registre *Euro Heart Survey* (22), 11% des sujets avaient une cardiopathie et 34% avaient déjà présenté un tableau d'insuffisance cardiaque. Il peut être difficile de faire la part entre la FA qui entraîne une insuffisance cardiaque ou l'insuffisance cardiaque qui entraîne secondairement une FA. Le diagnostic de cardiopathie rythmique peut ainsi être difficile à poser. Il se fait le plus souvent à posteriori, par la normalisation de la fonction ventriculaire gauche après régularisation du rythme.

Il a par ailleurs été montré dans l'étude Framingham (23) que l'apparition secondaire d'une FA chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque augmentait le risque de décès par trois ; et inversement l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez un sujet ayant une FA augmentait le risque de décès par deux.

b) Evènements thromboemboliques

Ces évènements sont liés à l'embolisation systémique d'un thrombus créé dans les cavités cardiaques du fait de la FA. Plusieurs facteurs participent à la création de ce thrombus : la stase sanguine surtout dans l'auricule gauche en lien avec la perte de la systole auriculaire, la dilatation de l'oreillette, l'altération de l'endothélium, l'élévation de l'hématocrite,...

Les évènements thromboemboliques compliquant la FA sont représentés à 85% par les accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude de Framingham, le risque d'accident vasculaire cérébral (chez les sujets sans traitement anticoagulant) était d'environ 5% par an. Ce risque variait selon certains facteurs de risque. Par exemple, il augmentait avec l'âge en passant de 1,5% chez les patients de 50 à 59 ans à 23,5% chez les patients de 80 à 89 ans. (24) Par ailleurs, la FA est responsable de 15 à 20% des AVC ischémiques. (25)

Les facteurs de risque thromboemboliques sont multiples et leur reconnaissance a permis de créer des scores de risque (Score CHADS₂ puis CHA₂DS₂-VASc) permettant de poser l'indication ou non à un traitement anti thrombotique.

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF	
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9
(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score	

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Figure 8 :Score CHA₂DS₂.VASc et risque thromboembolique annuel (Reproduit depuis les recommandations ESC 2010) (1).

c) Qualité de vie

La qualité de vie des patients en FA est altérée et ce peu importe le type de FA paroxystique ou permanente (26,27). Dans l'étude de Dorian P. et al (26), les patients en FA décrivaient une altération de leur qualité de vie similaire voire pire que les patients après un infarctus du myocarde ou une angioplastie coronarienne.

d) Hospitalisations

En Europe et aux Etats Unis, il est retrouvé une augmentation du nombre d'hospitalisations pour FA de 66% environ en vingt ans (28–31). Cette augmentation est liée à de nombreux facteurs : le vieillissement de la population, l'augmentation des diagnostics de FA, l'augmentation des comorbidités et facteurs de risque de FA,...

En France, en 2008, l'analyse des données du PMSI recense environ 84,000 patients hospitalisés avec la FA comme diagnostic principal et 349,000 avec la FA comme diagnostic associé. Cela correspond à 412,000 patients au total et 610 198 hospitalisations. Ce nombre augmente progressivement avec 32% d'hospitalisations en plus en 3 ans.

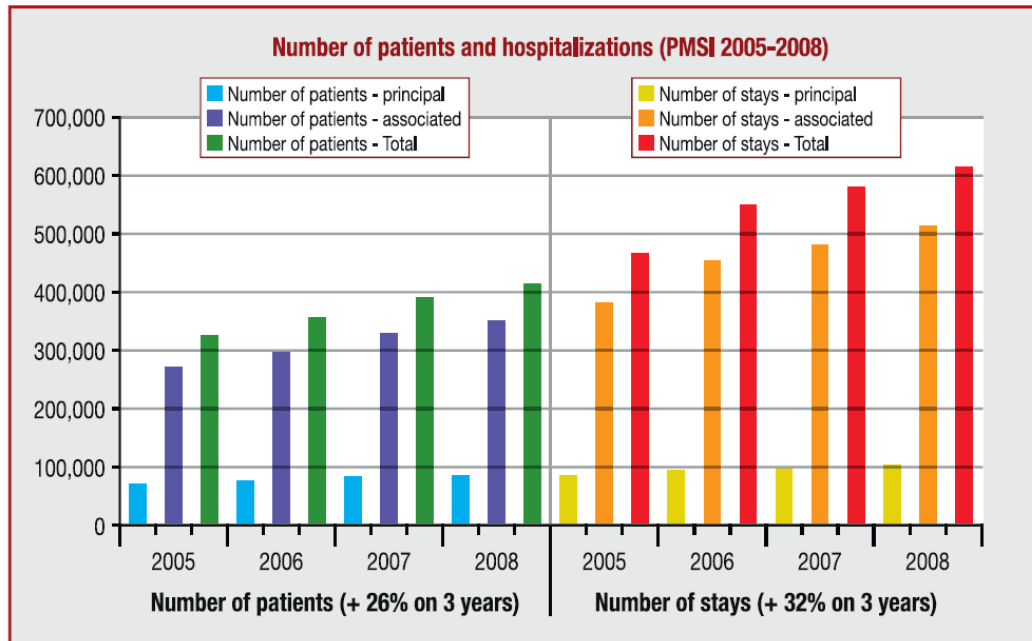


Figure 9 : Nombre de patients et d'hospitalisations en lien avec une FA en France de 2005 à 2008 (Reproduit d'après A. Charlemagne et al) (3).

e) Mortalité

La FA est un facteur de risque indépendant de mortalité (x2) auquel vient se rajouter la mortalité liée au terrain (facteurs de risque cardio-vasculaire, cardiopathies,...) et à ses complications (insuffisance cardiaque, VAC,...) (32–35).

En France, les données de l'INSERM montrent que le taux de décès entre 2000 et 2007 en lien avec la FA a augmenté et plus particulièrement chez les sujets âgés (Figure 10).

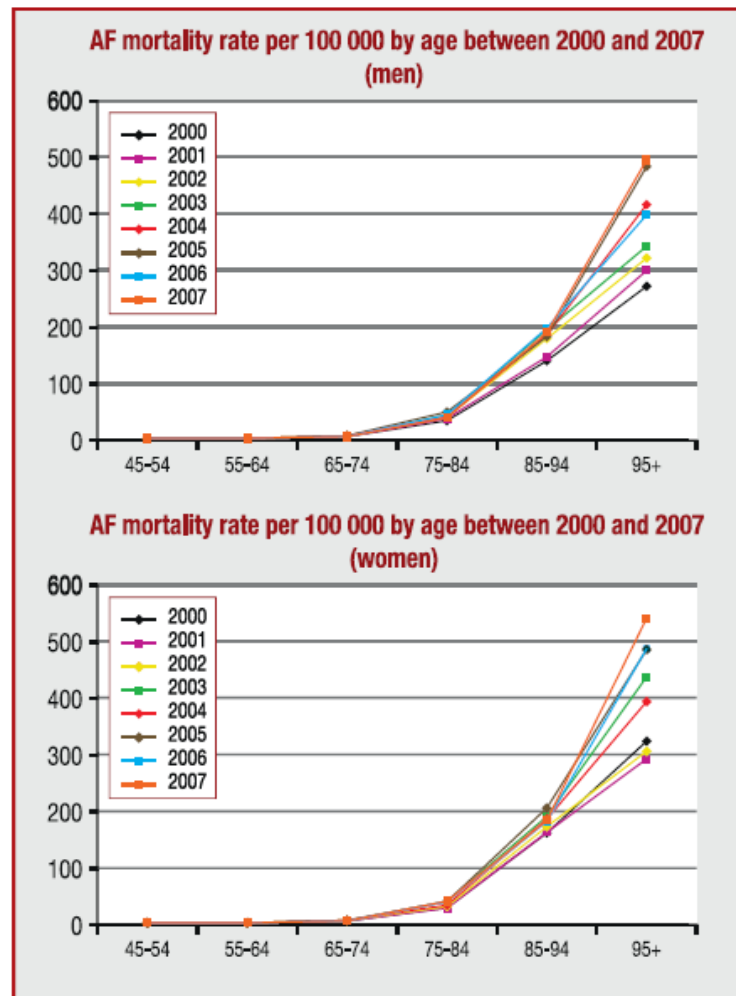


Figure 10 : Mortalité (pour 100,000 personnes) de la FA entre 2000 et 2007 ; A chez les hommes ; B chez les femmes (Reproduit d'après A. Charlemagne et al) (3).

f) Troubles cognitifs

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que la FA augmente le risque de troubles cognitifs et de démence (36–38). Une méta-analyse récente (39) regroupant 21 études suggèrent aussi cette association avec un risque relatif de 1,38 [1,11-1,71]. Ce sur-risque existait peu importe si les patients avaient un antécédent d'AVC ou non. Les hypothèses soulevées pour expliquer ce sur-risque étaient : des facteurs de risque communs (hypertension artérielle, diabète), la survenue de micro-emboles cérébraux responsables d'AVC infra cliniques, une mauvaise perfusion cérébrale, l'état pro-inflammatoire engendré par la FA,...

G. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement anti arythmique

Il existe deux choix possibles concernant la prise en charge rythmique de la FA : soit préserver le rythme sinusal par un traitement anti arythmique, soit ralentir la fréquence cardiaque par un traitement bradycardisant. Il n'a pas été retrouvé de différence de mortalité ou de qualité de vie entre ces deux stratégies (2,40).

Le choix d'une stratégie plutôt que l'autre se fait sur un faisceau d'arguments : le type de fibrillation auriculaire (paroxystique, persistante ou permanente), l'ancienneté de la FA, les différentes thérapeutiques déjà entreprises, la présence ou non d'une cardiopathie sous-jacente, la dilatation des oreillettes, les contre-indications ou effets indésirables possibles des traitements,...

Chez le sujet âgé, la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque plutôt que du rythme est de ce fait préférée dans la majorité des cas.

2. Traitement anti thrombotique

Comme décrit précédemment, la principale complication de la FA est l'AVC, il est donc proposé des traitements anti thrombotiques pour réduire ce risque.

a) Traitements anticoagulants oraux (ACO)

i. Les anti-vitamine K (AVK)

Les AVK, comme leur nom l'indique, interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique. Ils empêchent la transformation en forme biologiquement active de quatre facteurs de la coagulation : les facteurs II, VII, IX et X et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation : les protéines C et S.

De nombreuses études ont montré le bénéfice des AVK pour réduire le risque thromboembolique de la FA. Une méta analyse de 29 essais regroupant des patients en FA retrouvait une réduction du risque thromboembolique avec les AVK de 64% par rapport au placebo et de 39% par rapport à l'aspirine (41). Ces résultats sont similaires chez les sujets âgés de 75 ans et plus. (42–44)

Le risque d'hémorragie majeure (hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou nécessitant une transfusion ou une hospitalisation) est évalué dans la littérature entre 1 à 13% par an (5,45,46) et le risque d'hémorragie cérébrale entre 0,1 et 0,6% (1). Ce risque augmente chez le sujet âgé et/ou fragile (47–50).

ii. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD sont des inhibiteurs directs des facteurs de coagulation. Selon la molécule, ils agissent directement sur le facteur II ou X empêchant ainsi la transformation du facteur I (Fibrinogène) en facteur I activé (Fibrine).

Trois AOD sont actuellement validés dans l'indication de la FA : DABIGATRAN, RIVAROXABAN et APIXABAN. La méta-analyse regroupant les études RELY, ARISTOTLE et ROCKET menée chez 44,563 patients retrouvait une efficacité supérieure des AOD par rapport à la WARFARINE (RR=0,78 ; IC 95% : 0,67-0,92) et un risque d'hémorragie cérébrale moindre (RR=0,46 ; IC 95% : 0,36-0,66). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre AOD et WARFARINE pour les hémorragies graves et les hémorragies gastro-intestinales.

Ils sont contre-indiqués pour une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min (selon la formule Cockcroft). Selon la molécule, la posologie est diminuée pour une clairance entre 30 et 50 ml/min (selon la formule Cockcroft) et/ou un faible poids et/ou un âge avancé.

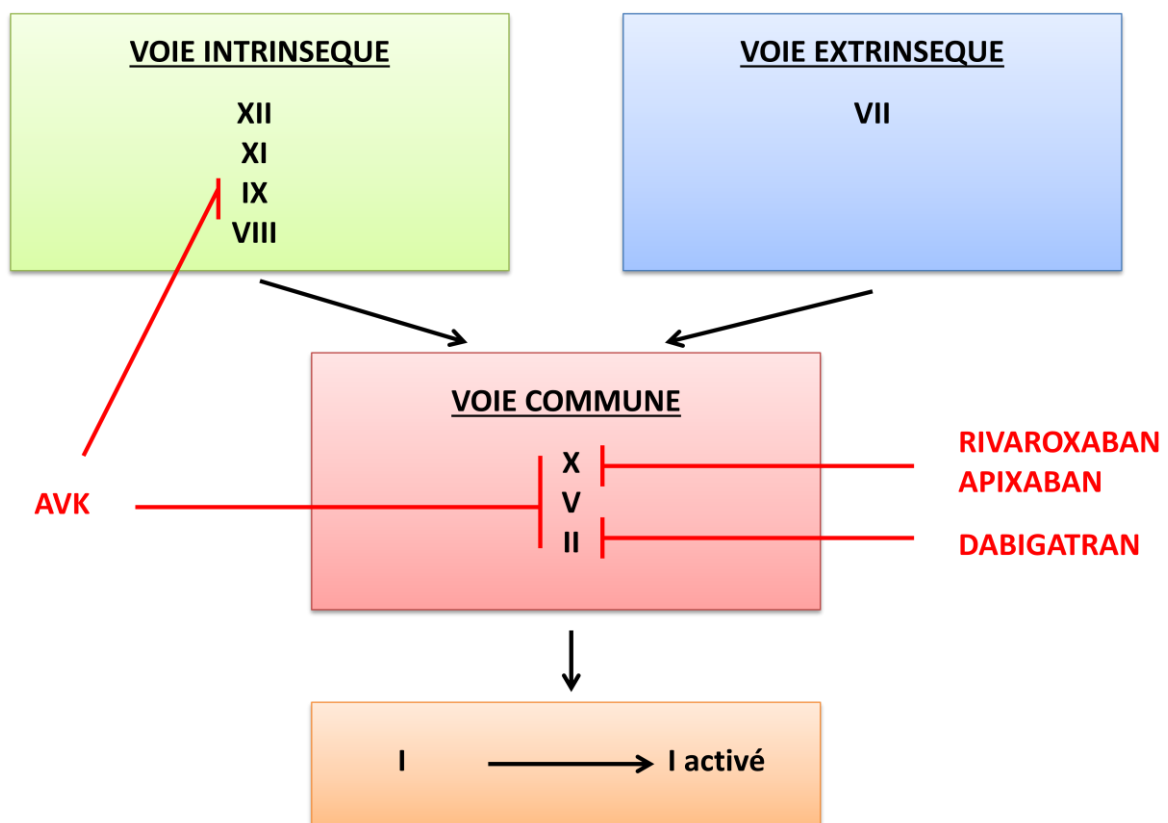


Figure 11 : Schéma simplifié de la coagulation. Modes d'action des AVK et AOD.

b) Traitement antiagrégant plaquettaire

i. Aspirine

Le traitement par aspirine montre une réduction du risque thromboembolique de la FA de 22% par rapport au placebo (41). Cependant cette réduction de risque thromboembolique est globalement similaire à celle retrouvée lors de la prescription d'aspirine en prévention cardio-vasculaire globale. Les pathologies vasculaires athéromateuses étant fréquentes chez les sujets en FA, le bénéfice retrouvé de l'aspirine est probablement en lien avec une réduction du risque vasculaire athéromateux global plutôt qu'une réduction du risque thromboembolique de la FA (2).

Il est communément pensé que les AAP sont à risque hémorragique moindre que les ACO. Cette hypothèse a été réfutée dans de nombreuses études. L'étude BAFTA (42) compare le risque hémorragique chez des sujets âgés de 75 ans et plus en FA. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre aspirine et AVK avec un taux annuel d'hémorragie majeure de 1,4% sous AVK et de 1,6 % sous AAP. Il n'y avait pas non plus de différence significative chez les sujets de 85 ans et plus avec un taux annuel de 2,4% sous AVK et 3,7% sous AAP. L'étude ATRIA retrouvait une incidence annuelle d'hémorragie intracrânienne chez les patients de 80 ans et plus identique sous AVK (0,70%) et sous aspirine (0,69%) (4).

Le bénéfice du traitement AAP dans la FA en termes de prévention du risque thromboembolique est faible et largement inférieur à celui des AVK avec un risque hémorragique similaire. Ainsi la balance bénéfice risque des AAP dans le FA est défavorable.

ii. Autres antiagrégants plaquettaires

Le clopidogrel n'a pas d'indication dans le FA en monothérapie. L'association aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg a montré une réduction du risque d'AVC par rapport à l'aspirine seule (RR 0,72 ; IC95% 0,62-0,83) mais associée à une augmentation du risque hémorragique (RR 1,57 ; IC95% 1,29-1,92) (51).

3. Nouvelles techniques

a) Ablation de FA

L'objectif de cette technique est d'isoler les foyers d'extrasystoles responsables de la FA. Cette technique est proposée aux patients en FA paroxystique qui restent symptomatiques malgré un traitement anti arythmique (2). Elle n'est donc pas habituellement proposée chez les sujets âgés qui sont typiquement en FA permanente.

b) Fermeture de l'auricule

L'auricule est une structure anatomique appendue à la face supéro-latérale de l'oreillette gauche. De par sa morphologie, cette structure est sujette à une stase sanguine plus importante et donc à la création de thrombus dans la FA. Il a été proposé de fermer cette auricule soit par technique chirurgicale soit par technique percutanée afin de minimiser le risque thromboembolique.

Actuellement, cette technique n'est proposée que chez des patients ayant une contre-indication aux ACO (2).

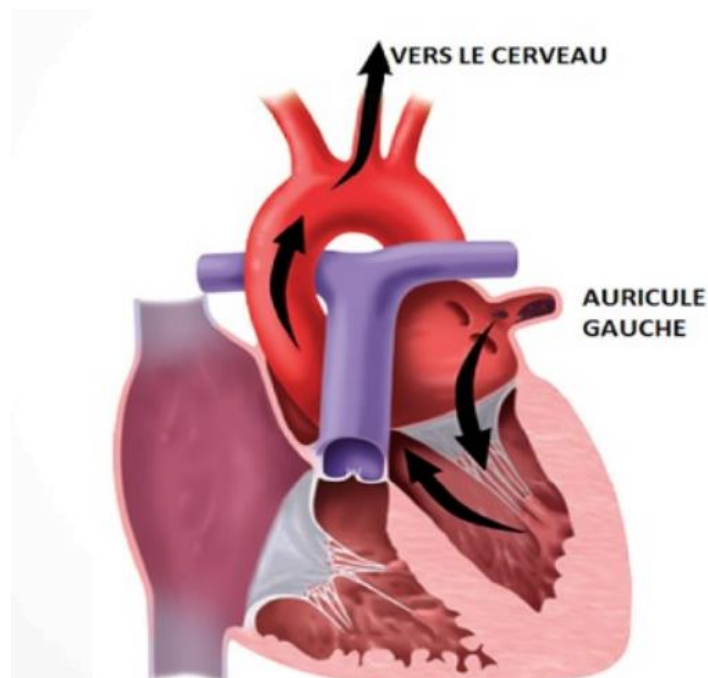


Figure 12 : Schéma cœur et auricule.

H. Recommandations actuelles des sociétés savantes pour les traitements anti thrombotiques

La société européenne de cardiologie a publié des recommandations concernant la FA en 2010 (1) avec des mises à jour en 2012 (2). L'indication à un traitement anti thrombotique se fait selon un calcul du risque thromboembolique grâce au score CHA₂DS₂-VASc. Ce score regroupe 7 items et est coté sur 9 points. Les items sont : C : Antécédent d'insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche ; H : Hypertension artérielle ; A : Age supérieur ou égal à 75 ans ; D : Diabète ; S : Accident vasculaire ischémique cérébral ou accident ischémique transitoire ; V : pathologie vasculaire athéromateuse : A : Age compris entre 65 et 75 ans ; S : Sexe féminin. (cf tableau 1)

Ces publications recommandent :

- ✓ Pour un score CHA₂DS₂-VASc à 0 : aucun traitement anti thrombotique.
- ✓ Pour un score CHA₂DS₂-VASc à 1 : un traitement anticoagulant doit être discuté.
- ✓ Pour un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 2 : un traitement anticoagulant est recommandé.

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B	21, 36, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) ^d ... is recommended, unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) ^d should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A	33, 44
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively—aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109

Figure 13 : Recommandations pour la prévention des évènements thromboemboliques pour la FA non valvulaire (Reproduit depuis les recommandations ESC 2012) (2).

Avec ces nouvelles recommandations, la place de l'aspirine dans la prévention thromboembolique de la FA est devenue minime. Elle n'est proposée que si le patient refuse un traitement par ACO.

Ainsi, tous les patients de 75 ans et plus ont un score CHA₂DS₂-VASc au minimum à 2 points et ont une indication à être sous anticoagulant pour la FA.

II. Problématique du traitement anti thrombotique dans la FA du sujet âgé

A. Traitements anticoagulants oraux (ACO) chez le sujet âgé en FA dans la vraie vie

Comme décrit ci-dessus, le traitement ACO est recommandé chez tous les patients de 75 ans et plus, cependant dans la littérature ce traitement n'est prescrit que dans seulement 37,5% à 58,5% des cas (52–57). Plusieurs raisons sont avancées par les médecins pour expliquer cette sous-prescription des ACO : un âge avancé, des antécédents hémorragiques, un risque de chute élevé, les comorbidités, les doutes quant à l'observance thérapeutique,... Certaines de ces raisons sont prouvées scientifiquement, d'autres ne le sont pas. La raison principale avancée est la crainte du risque hémorragique (54,58–62).

Le risque hémorragique lié à l'utilisation des ACO est souvent surestimé par les médecins alors que dans la littérature il apparaît raisonnable et nettement inférieur au risque thromboembolique de la FA (56,63). Dans une étude suédoise de 182 678 patients âgés en FA, les évènements thromboemboliques restaient toujours plus fréquents que les évènements hémorragiques quel que soit le risque thrombotique (évalué par le score CHA₂DS₂-VASc) et quel que soit le risque hémorragique (évalué par le score HAS BLED). (Figures 14 et 15)

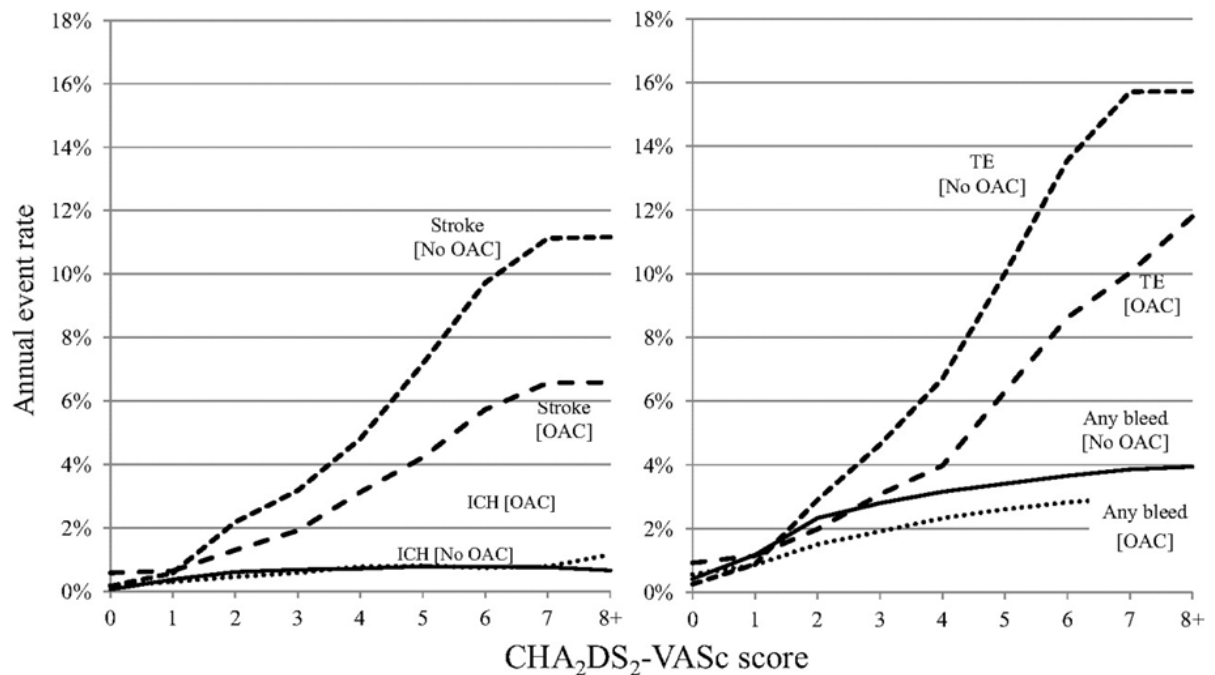


Figure 14 : Relation entre le score CHA₂DS₂-VASc et le taux annuel d'évènements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients avec et sans ACO (Reproduit d'après Leif Friberg et al (63)).

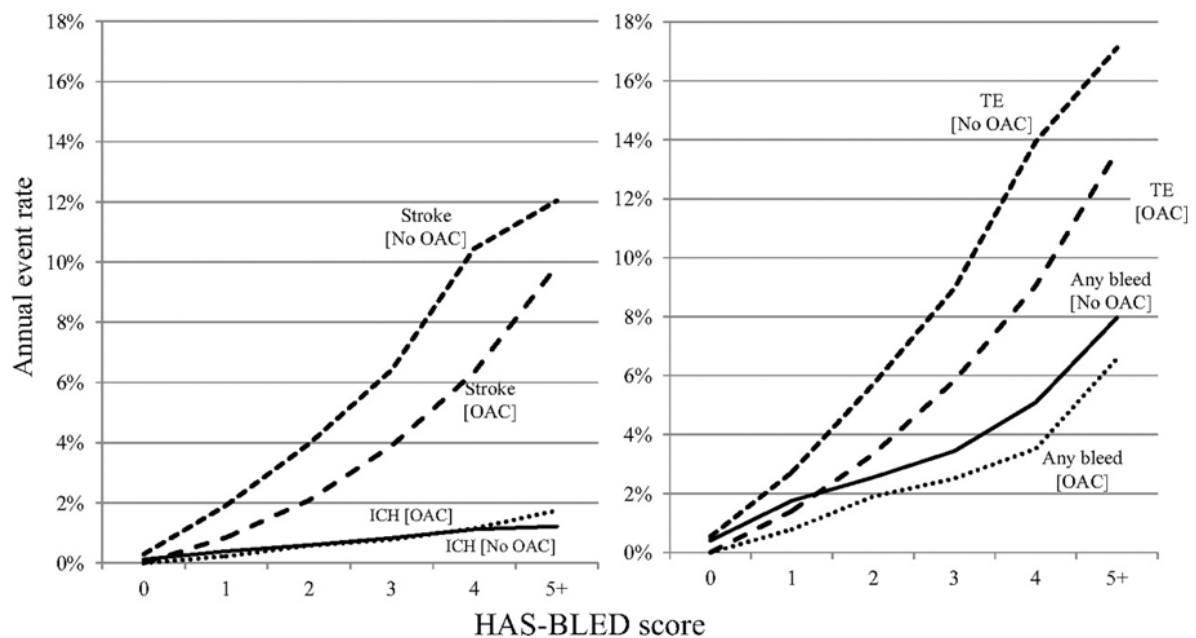


Figure 15 : Relation entre le score HAS-BLED et le taux annuel d'évènements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients avec et sans ACO (Reproduit d'après Leif Friberg et al (63)).

B. Pathologies athéromateuses et AAP dans la FA du sujet âgé

Parmi les facteurs favorisant la sous-utilisation des ACO, des études récentes ont montré un lien fort entre la prescription d'AAP et la non-prescription d'ACO (52,54). Dans le travail de Dalleur et al (52), le facteur de risque le plus fortement associé à une sous-utilisation des ACO était la prescription d'un AAP (OR=5,3 ; IC 95% 3,8-7,5%). Or dans la littérature, la prescription d'un AAP chez les sujets âgés en FA est fréquente allant de 22% à 43,5% (52–54,56,64). Pourtant ils ne sont plus recommandés dans la FA sauf si le patient refuse un ACO (2). Ainsi leur prescription pourrait être interprétée comme potentiellement inappropriée car le bénéfice en prévention thromboembolique est faible (42,43,55,65–67) avec un risque hémorragique similaire à celui des ACO (52,53,56,64,65).

Cependant, les AAP sont recommandés dans les pathologies athéromateuses (68,69) et la prévalence des pathologies athéromateuses chez les sujets âgés en FA est elle aussi fréquente (52,53,68–71).

Il n'existe pas d'étude dans la littérature médicale ayant recherché si la sur-prescription fréquente des AAP dans la FA du sujet âgé est corrélée à la prévalence des pathologies athéromateuses. Ou si une partie des prescriptions d'AAP est faite en prévention thromboembolique de la FA, ce qui serait potentiellement inappropriée.

La rédaction suivante correspond à une rédaction sous forme d'article pour soumission à une revue anglophone internationale (après traduction).

INTRODUCTION

Pour prévenir les complications thromboemboliques de la fibrillation atriale (FA), la société européenne de cardiologie recommande soit un traitement anticoagulant oral (ACO) soit une abstention thérapeutique après évaluation du risque embolique par le score CHA₂DS₂VASc (1,2). Les patients de 75 ans ou plus ont tous une indication à bénéficier d'un traitement par ACO car leur score de risque embolique est par définition au moins égal à 2. De nombreuses études ont montré que les ACO ne sont prescrits que chez 40 à 60% des patients âgés ayant une FA malgré ces recommandations (52–56,64,65).

Un facteur de risque de sous-utilisation des ACO récemment mis en avant est la prescription d'antiagrégants plaquettaires (AAP) (52–54,56,64). Pourtant, les AAP ne sont pas suffisamment efficaces pour réduire le risque thromboembolique de la FA (42,43,55,65–67) et leur risque hémorragique est proche de celui des ACO dans la FA (52,53,56,64,65).

Les raisons expliquant la sur-prescription d'AAP chez les patients âgés en FA restent mal connues (44,52). La prescription d'AAP est recommandée dans de nombreuses pathologies vasculaires athéromateuses (68,69). Or la prévalence des pathologies athéromateuses augmente avec l'âge et la coexistence d'une pathologie athéromateuse et d'une FA est fréquente au-delà de 65 ans (52,53,70,71). Il est donc possible que la présence de pathologie athéromateuse influence le choix entre AAP et ACO chez les patients âgés en FA.

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude était de déterminer si les patients âgés ayant une FA non traités par ACO avaient une prévalence de pathologies athéromateuses et de prescriptions d'AAP plus élevée que les patients traités par ACO.

MATERIELS ET METHODES

I. Base de données

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique et observationnelle. Elle a été menée dans un hôpital du Nord de la France de 222 lits comprenant différents services de chirurgie, pneumologie, cardiologie, angiologie, hépato-gastro-entérologie et médecine interne. Les données ont été extraites de 2009 à 2013, correspondant à 72,090 séjours hospitaliers. Ces données ont été anonymisées. Le projet a reçu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204 ainsi que l'accord du Comité de Protection des personnes en janvier 2008 (72).

Pour chaque séjour, les données suivantes ont été extraites de la base de données : les données administratives (âge, sexe, durée de séjour, décès, entrée via les urgences), les diagnostics associés au séjour hospitalier encodés dans les données du PMSI et selon les classifications CIM10 (73), les médicaments administrés pendant le séjour avec les classifications ATC (74), les mesures biologiques effectuées selon la classification C-NPU (75), les courriers de sortie et comptes rendus d'actes (à partir de 2010) (76). La liste des médicaments correspond aux médicaments administrés par l'infirmière aux patients lors de leur séjour.

Les traitements ACO identifiés étaient les suivants: WARFARIN, ACENOCOUMAROL, FLUINDIONE, DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN. Les traitements AAP identifiés étaient les suivants : ASPIRINE, CLOPIDOGREL, TICLOPIDINE, PRASUGREL, TICAGRELOR. Le score de Charlson était calculé à l'aide des codes CIM-10 tel que recommandé par Quan et al. (77–79).

II. Sélection des patients inclus dans l'étude

Nous avons inclus des patients de 75 ans et plus ayant une FA non valvulaire avec une indication aux ACO. Les patients porteurs d'une fibrillation atriale étaient détectés de manière automatique à l'aide du code CIM-10 I48. Les fibrillations atriales valvulaires étaient exclues à l'aide des codes CIM-10 et CCAM présentés en Annexe 1. Les critères d'exclusion étaient : 1) une hospitalisation dont la durée était inférieure à deux jours; 2) un dossier médical n'ayant pas de prescription thérapeutique et/ou de résultat biologique ; 3) un score CHADS₂ < 2 pour les patients hospitalisés du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010. En effet, à cette période un score CHADS₂ à 1 pouvait faire proposer soit un ACO soit un AAP. Le score CHA₂DS₂VASc a été publié en 2010 et nous avons considéré qu'il était mis en application en pratique courante à partir de 2011.

Les patients ayant un relais AAP-ACO ou ACO-AAP au cours de leur hospitalisation ont été secondairement exclus. En effet, le motif de changement n'était pas analysable de manière automatique et nous avons considéré qu'ils relevaient d'une expertise sur un événement aigu hospitalier. Ils ont été détectés par une double prescription d'AAP et d'ACO d'une durée inférieure à 2 jours.

III. Codes CIM-10 nécessaires au calcul automatique des différents scores

La méthodologie suivante était utilisée pour déterminer les codes CIM-10 nécessaires au calcul des scores CHA₂DS₂VASc, HEMORR₂HAGES, et à la détection de pathologies athéromateuses. Une première liste de codes CIM-10 était proposée à partir des codes CIM-10 utilisés et publiés dans les articles scientifiques sur le sujet. La liste ainsi réalisée était ensuite relue et vérifiée par un expert en codage CIM-10. En cas de discordance ou d'hésitation, le choix final des codes était validé par consensus d'experts.

IV. Détection des pathologies athéromateuses indiquant un traitement par AAP

Les indications de traitement AAP étaient déterminées selon les recommandations ESC 2012 et ESC 2013 (68,69). Les pathologies athéromateuses incluses étaient : cardiopathie ischémique, athérome carotidien symptomatique ou non, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, toute angioplastie ou pontage quel que soit son site. Les situations suivantes ont été exclues de l'indication aux AAP : prévention primaire (ex : diabète et HTA) et l'accident vasculaire cérébral ischémique car relevant d'un ACO et non plus d'un AAP dans le cadre d'une FA.

La présence des pathologies athéromateuses était identifiée dans les données CIM-10 et CCAM selon la méthodologie décrite ci-dessus (80–87). La liste finale des codes utilisés pour identifier chaque pathologie est présentée en annexe 2.

V. Validation de la détection automatique des pathologies athéromateuses

300 séjours hospitaliers issus de l'ensemble des patients de 75 ans et plus ayant une FA ont été pris au hasard. Ces séjours ont été relus à l'aide de l'outil Scorecards (88). La relecture permettait d'identifier s'il existait une pathologie athéromateuse sur les données du courrier médical et des résultats des examens complémentaires. Un test de concordance a été réalisé entre la détection par le programme et la lecture médicale du dossier. La sensibilité de la détection automatique des pathologies athéromateuses était de 81%, la valeur prédictive positive de 89%.

VI. Calcul des scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc

Le calcul des scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc nécessite l'identification des éléments suivants : Age, Sexe, Cardiopathie, Hypertension artérielle, Diabète, Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, pathologie vasculaire périphérique. L'âge et le sexe féminin étaient identifiés dans les données administratives.

La présence des pathologies du score était identifiée dans les données CIM-10 et CCAM selon la méthodologie décrite ci-dessus (54–57,65,89–91). La liste finale des codes utilisés pour identifier chaque pathologie est présentée en annexe 3.

A partir de cette liste de codes, le score CHADS₂ a été calculé pour chaque séjour hospitalier du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010. Le score CHA₂DS₂-VASc a été calculé pour chaque séjour hospitalier du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013.

VII. Calcul du score HEMORR₂HAGES

Le risque hémorragique des patients inclus était évalué par le score HEMORR₂HAGES. Il nécessite l'identification des éléments suivants : Age, Insuffisance rénale ou hépatique, Exogénose, Néoplasie, Thrombopénie ou altération de la fonction plaquettaire par un traitement anti agrégant plaquettaire, antécédent hémorragique, Hypertension artérielle non contrôlée, Anémie, Facteur génétique, Risque de chute, Accident vasculaire cérébral. Les facteurs génétiques ne pouvaient pas être identifiés dans notre base de données. Le traitement AAP était identifié dans la liste des traitements du patient.

La présence des pathologies du score était identifiée dans les données CIM-10 et CCAM selon la méthodologie décrite ci-dessus (54–57,92). La liste finale des codes utilisés pour identifier chaque pathologie est présentée en annexe 4.

Deux scores HEMORR₂HAGES ont été calculés : le score HEMORR₂HAGES « classique » pour le lequel un traitement AAP apporte un point et le score HEMORR₂HAGES modifié pour lequel la prescription d'un AAP n'apportait pas de point. (52) En effet, le traitement par AAP était l'objet de cette étude.

VIII. Analyse statistique

Dans le cadre de l'analyse univariée, les variables quantitatives sont décrites avec leur moyenne $\pm$ écart-type ; pour les variables catégorielles, l'effectif et la fréquence de chacune de leurs modalités sont présentés. Cette analyse a été réalisée dans une première étape pour l'ensemble de l'échantillon étudié puis en stratifiant sur la présence ou non d'un traitement anticoagulant et enfin en stratifiant

sur la présence d'un traitement anticoagulant et la présence d'un AAP selon 4 catégories « aucun ttt », « ACO seul », « AAP seul » et « ACO et AAP ». Dans le prolongement de l'analyse univariée stratifiée sur présence ou non d'un traitement anticoagulant, une analyse bivariée a ensuite été conduite. Pour étudier l'association entre la variable ACO (0 ou 1) et les variables quantitatives, un test t de Student était réalisé et, pour étudier l'association entre la variable ACO et les variables catégorielles, un test du Chi2 était utilisé.

La relation entre la prescription d'ACO et l'administration d'AAP a ensuite été analysée dans le cadre d'un modèle multivarié à type de régression logistique. Les covariables d'ajustement étaient : l'âge, le sexe, les scores CHA₂DS₂-VASc et HEMORR₂HAGES, le score de CHARLSON, les pathologies athéromateuses et la prescription d'AAP. Les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% étaient estimés. La nature linéaire de la relation entre les variables quantitatives et le logit du risque, étaient explorés par l'utilisation de splines cubiques dans le modèle additif généralisé correspondant; après avoir examiné graphiquement la nature de cette relation pour les variables, il était décidé de rejeter l'hypothèse de logit-linéarité pour la variable Charlson qui était alors découpée en classes selon ses quartiles. Quel que soit le modèle réalisé, les p values étaient obtenues par l'utilisation du test de rapport de vraisemblance. Enfin, la robustesse du modèle était étudiée par le calcul des distances de Cook. Après retrait des 5 individus ayant la plus grande contribution, les modèles étaient réexécutés mais aucune variation des OR n'était observée.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R, version 3.2.0, avec les programmes (*package*) gam pour le modèle additif généralisé et glm pour le modèle logistique.

RESULTATS

I. Population de l'étude

Dans notre base de données, 11,967 séjours hospitaliers concernaient des patients de 75 ans et plus entre 2009 et 2013. Au final, 2,034 séjours étaient analysés (Figure 15, diagramme de flux). Les caractéristiques des séjours sont présentées dans le tableau 1. Les patients étaient par définition âgés (âge moyen $84 \pm 5,2$ ans) et en majorité de sexe féminin (67,5 %). Les hospitalisations faisaient le plus souvent suite à un passage par le service des urgences. La polypathologie était fréquente avec un score de CHARLSON à 1,8 en moyenne et le taux de décès intra hospitalier était de 7,9%.

Concernant le traitement anti-thrombotique, 35,3% des patients avaient un traitement ACO seul, 34% avaient un traitement AAP seul, 6,1% avaient une bithérapie ACO et AAP. Au final, presque un quart de la population étudiée (24,5%) n'avait aucun traitement anti thrombotique (ACO ou AAP).

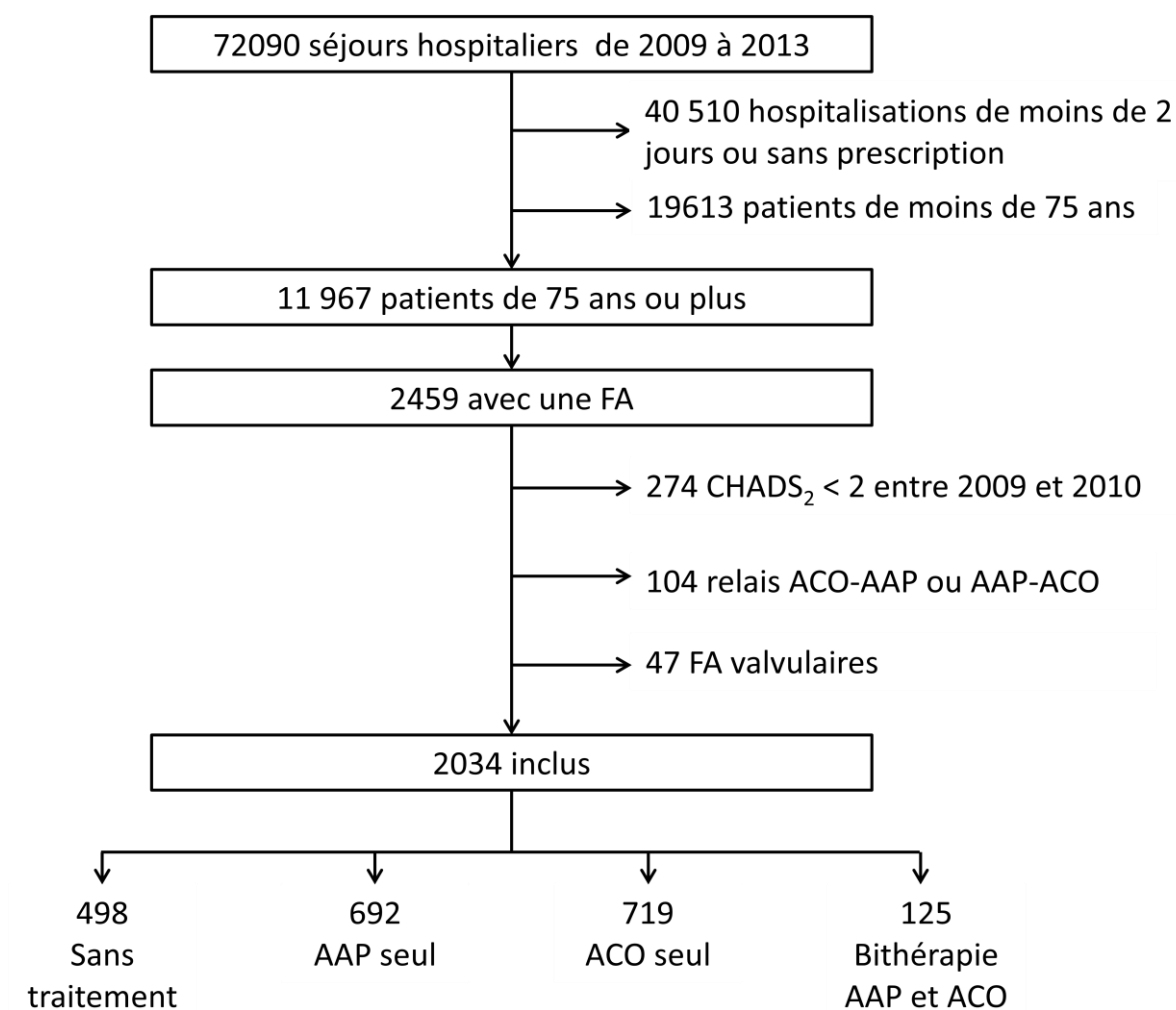
Figure 17 : Diagramme de flux

Tableau 1, Descriptif de la population de l'étude (N=2034)

	Séjours (N = 2034)	Données manquantes
<i>Caractéristiques démographiques et comorbidités</i>		
Age, années [Moyenne (DS)]	84,26 (5,2)	0
Sexe masculin, N (%)	661 (32,5)	0
Décès intra hospitalier, N (%)	161 (7,9)	0
Durée d'hospitalisation, jours [Moyenne (DS)]	10,9 (7,7)	0
Adressé par urgences, N (%)	1808 (88,9)	0
CHARLSON, [Moyenne (DS)]	1,83 (1,6)	0
AVC ischémique ou AIT, N (%)	326 (16)	0
Hémorragie intracrânienne, N (%)	326 (16)	0
<i>Traitement anti-thrombotique</i>		
Anticoagulants oraux, N (%)	844 (41,5) **	0
Anti vitamine K, N (%)	788 (38,7)	0
Anticoagulants oraux directs, N (%)	63 (3,1)	0
Antiagrégants plaquettaires, N (%)	817 (40,2) **	0
Aspirine, N (%)	724 (35,6)	0
Autres AAP, N (%)	183 (9)	0
Aucun traitement	498 (24,5)	0
<i>Pathologies athéromateuses</i>		
Pathologies athéromateuses, N (%)	526 (25,9)	0
Coronaropathie, N (%)	432 (21,2)	0
Athérome carotidien, N (%)	20 (1)	0
AOMI, N (%)	119 (5,8)	0
Revascularisation artérielle autre, N(%)	39 (1,9)	0
<i>Score de risque embolique et de risque hémorragique</i>		
CHA ₂ DS ₂ -VASc, [Moyenne (DS)]	4,29 (1,2)	0
Cardiopathie, N (%)	571 (28,1)	0
Hypertension artérielle, N (%)	930 (45,7)	0
Diabète, N (%)	587 (28,9)	0
AVC ischémique ou AIT, N (%)	326 (16)	0
Pathologie vasculaire, N (%)	544 (26,7)	0
Sexe féminin, N (%)	1373 (67,5)	0
HEMORR ₂ HAGES, [Moyenne (DS)]	2,76 (1,3)	0
HEMORR ₂ HAGES sans AAP, [Moyenne (DS)]	2,36 (1,2)	0
Insuffisance hépatique ou rénale, N (%)	187 (9,2)	0
Exogénose, N (%)	78 (3,8)	0
Néoplasie, N (%)	166 (8,2)	0
Antécédent hémorragique, N (%)	418 (20,5)	0
Thrombopénie et AAP, N (%)	828 (40,7)	0
Thrombopénie, N (%)	16 (0,8)	0
Anémie, N (%)	277 (13,6)	0
Antécédent de chute, N (%)	269 (13,2)	0

*Abréviations : DS, Déviation standard ; AVC, Accident vasculaire ; AIT, Accident ischémique transitoire ; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AAP, Antiagrégant plaquettaire ; ACO, Anticoagulants oraux.*Inclusion des bithérapies et relais*

**Inclusion bithérapie et relais AAP-AAP (ex : Aspirine-Clopidogrel) ou ACO-ACO (ex : AVK – ACO direct)*

II. Analyse du lien entre prescription d'ACO, prescription d'AAP et pathologies athéromateuses

Les patients sans ACO étaient significativement plus âgés (85,1 *versus* 83,1 ; $P < 0,001$) et avaient un taux de décès deux fois plus important que les patients sous ACO (10% *versus* 5% ; $P < 0,001$). Le score de Charlson et la prévalence des AVC ischémiques, AIT et hémorragies intracrâniennes étaient similaires dans les deux groupes. Les scores CHA₂DS₂-VASc et HEMORR₂HAGES modifié (sans AAP) étaient légèrement différents entre les deux groupes (respectivement $P = 0,05$ et $P = 0,02$).

Un quart (25,9%) des patients avait au moins une pathologie athéromateuse. La prévalence des pathologies athéromateuses était similaire entre les deux groupes ACO et absence d'ACO. (25% *versus* 26% ; $P = 0,66$). Cependant, la prescription d'AAP était beaucoup plus fréquente chez les patients sans ACO que chez les patients avec ACO (58% *versus* 15%, $P < 0,001$).

Tableau 2, Stratification selon le traitement ACO

	Absence d'ACO (N = 1190)	ACO (N = 844)	P
<i>Caractéristiques démographiques et comorbidités</i>			
N (%)	1190 (58,5)	844 (41,5)	-
Age, années [moyenne, (DS)]	85,1 (5,4)	83,1 (4,7)	< 0,001
Sexe masculin, N (%)	380 (32)	281 (33)	0,52
Décès intra hospitalier, N (%)	121 (10)	40 (5)	< 0,001
CHARLSON, [Moyenne (DS)]	1,84 (1,7)	1,81 (1,5)	0,68
AVC ischémique ou AIT, N (%)	199 (17)	127 (15)	0,31
Hémorragie intracrânienne, N (%)	199 (17)	127 (15)	0,31
<i>Score de risque thrombotique et hémorragique</i>			
CHA ₂ DS ₂ -VASc, [moyenne, (DS)]	4,24 (1,2)	4,35 (1,2)	0,05
HEMORR ₂ HAGES, [moyenne, (DS)]	2,99 (1,3)	2,43 (1,2)	< 0,001
HEMORR ₂ HAGES sans AAP, [moyenne, (DS)]	2,41 (1,3)	2,28 (1,1)	0,02
<i>Pathologies athéromateuses et AAP</i>			
Pathologies athéromateuses, N (%)	312 (26)	214 (25)	0,66
AAP, N (%)	692 (58)	125 (15)	< 0,001

Abréviations : AAP, antiagrégant plaquettaire ; ACO, Anticoagulants oraux ; AVC, Accident vasculaire cérébral ; AIT, Accident ischémique transitoire.

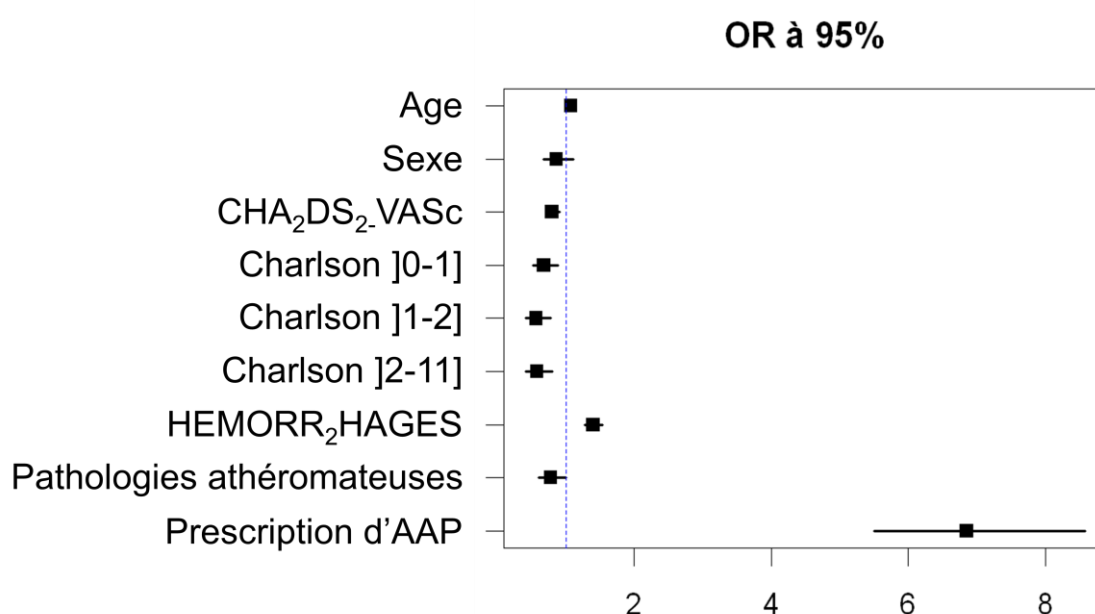
Ce résultat était confirmé par l'analyse multivariable, dont les résultats sont présentés dans le tableau 3. La prescription d'AAP était un facteur de risque de non prescription d'ACO indépendamment des autres covariables, notamment de la présence d'une pathologie athéromateuse.

Tableau 3 : Analyse multivariée de l'absence de traitement ACO

	Absence d'ACO	
	OR	IC 95%
Age	1,08	(1,05-1,1)
Sexe féminin	0,86	(0,67-1,11)
Score de comorbidités de Charlson		
0	1	
1	0,68	(0,52-0,89)
2	0,57	(0,42-0,78)
> 2	0,58	(0,42-0,81)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,8	(0,71-0,91)
HEMORR ₂ HAGES	1,4	(1,28-1,54)
Pathologies athéromateuses	0,78	(0,6-1,01)
Prescription d'AAP	6,85	(5,5-8,58)

Abréviations : AC, Anticoagulants oraux ; OR, Odds Ratio ; IC, Intervalle de confiance.

Figure 18 : Analyse multivariée de l'absence de traitement ACO



III. Dissociation entre la prévalence de pathologies athéromateuses et la prescription d'AAP

La répartition entre les indications aux AAP et leur prescription chez les patients âgés ayant une FA est présentée en détail dans le tableau 4. Seulement 34% des patients avec AAP seuls avaient une pathologie athéromateuse, suggérant que la prescription d'AAP était faite pour la FA dans les deux tiers restants. Concernant les séjours avec une association AAP et ACO, 42% n'avaient aucune pathologie athéromateuse pouvant éventuellement justifier l'association. Par ailleurs, 16% des séjours sans traitement anti-thrombotique avaient à la fois une indication à un traitement par AAP et par ACO.

Tableau 4, Stratification selon les traitements anti thrombotiques

	Aucun	AAP seul	ACO seul	AAP + ACO
N (%)	498 (24,5)	692 (34)	719 (35,3)	125 (6,1)
Décès, N (%)	68 (14)	53 (8)	39 (5)	1 (1)
Indication AAP, N (%)	80 (16)	232 (34)	142 (20)	72 (58)
Coronaropathie, N (%)	67 (13)	186 (27)	117 (16)	62 (50)
Athérome carotidien, N (%)	3 (1)	6 (1)	4 (1)	7 (6)
AOMI, N (%)	14 (3)	57 (8)	30 (4)	18 (14)
Revascularisation artérielle, N (%)	3 (1)	16 (2)	11 (2)	9 (7)

Abréviations : AAP, antiagrégant plaquettaire ; ACO, Anticoagulants oraux ; AVC, Accident vasculaire cérébral ischémique ; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ;

DISCUSSION

Notre étude confirme que la sous-utilisation des ACO est fréquente dans la FA chez les patients de 75 ans et plus, et qu'elle est fortement liée à la prescription d'AAP. En effet, une absence d'ACO était observée dans 58,5% des FA détectées et la présence d'une prescription d'AAP multipliait le risque de ne pas bénéficier d'un ACO par 6,85 (IC 95% 5,5-8,58). Cette sur-prescription d'AAP n'était pas expliquée par une prévalence plus élevée de pathologies athéromateuses. Notre étude a mis ainsi en évidence une dissociation entre l'indication aux AAP et la prescription d'AAP chez les patients âgés ayant une FA.

De nombreuses études ont montré que l'utilisation des AC est insuffisante chez les patients âgés ayant une FA, allant de 37,5% à 58,5% (52–57). Les caractéristiques influençant la sous-prescription d'ACO restent mal déterminées. Plusieurs études ont mis en avant un lien entre un risque hémorragique plus élevé ou un risque thrombotique plus faible avec la sous-utilisation d'ACO dans la FA. Cependant, les différences de risque entre les groupes de traitement sont peu importantes, comme dans notre étude (52,54,56,67).

L'utilisation d'AAP a été récemment associée à un risque élevé de sous-prescription d'ACO (52). Ce point est important car la prescription d'AAP est fréquente, rapportée entre 30 et 34% des patients âgés ayant une FA (52,54,56). Notre étude confirme et approfondit ce résultat. En effet, l'utilisation des AAP était retrouvée dans 40,2% des séjours analysés et il existait un lien fort entre la prescription d'AAP et une absence de prescription d'ACO. Par contre, la présence de pathologies athéromateuses n'était pas associée à une baisse de l'utilisation des ACO. Au final, deux tiers des prescriptions d'AAP seuls étaient réalisées pour la prévention des complications thromboemboliques de la FA. Ce type de prescription est inapproprié car les AAP sont peu efficaces pour la prévention de l'AVC mais augmentent le risque hémorragique de manière importante (42,43,52,53,55,56,64–67).

Les raisons motivant le choix pour un traitement par AAP dans la FA n'ont pas pu être explorées dans cette étude. Il est possible d'évoquer plusieurs causes, comme une mauvaise connaissance des recommandations, une surestimation du risque hémorragique et une sous-estimation du risque embolique chez le sujet âgé, ou une gestion des traitements par ACO plus complexe que chez le sujet jeune. Une étude qualitative récente réalisée en France suggère que les raisons sont souvent multiples mais non basées sur l'évidence (93). Ces constatations suggèrent que des moyens devraient être mis en œuvre pour améliorer la qualité des prescriptions chez les patients âgés en FA, comme une information spécifique sur les AAP dans la FA ou l'utilisation d'outils d'aide à la décision (94,95).

Nos résultats doivent être vus en termes de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et le terme *potentiellement* est important. En effet, toutes les données prises en compte lors de la prescription n'étaient pas disponibles dans notre étude rétrospective sur données informatisées. Certains éléments non mesurés peuvent motiver le praticien à s'écarter des recommandations habituelles après une évaluation personnalisée, comme des situations d'inobservance thérapeutique, de refus, de chutes graves, ou de fin de vie. Cette hypothèse est corroborée par un taux de décès intra hospitalier beaucoup plus important dans les séjours sans aucun traitement par rapport aux autres séjours (14% *versus* 8%, 5% et 1% - Tableau 4). Une étude récente sur un outil d'aide à la prescription suggère qu'avec cet outil une abstention thérapeutique serait proposée chez 25,8% des patients et un traitement par AAP chez 3,6% chez des patients en FA (94).

Notre étude propose une détection automatique des pathologies athéromateuses basées sur les codes CIM-10 et les données de la littérature (80–87). La VPP de cet outil de détection automatique de pathologie athéromateuse était satisfaisante. Cette approche innovante nous a permis de mieux décrire les prescriptions d'anti thrombotiques dans la FA. Nous avons ainsi pu montrer que 66% des patients sous AAP seuls et 42% des patients sous bithérapie AAP-ACO n'avaient pas d'indication à un traitement par AAP. De nombreuses études utilisent les données administratives et les codes CIM-10 pour décrire et analyser la FA dans diverses populations (54,57,80,89,91,96). La liste des codes utilisés est fournie en

annexe et notre approche pourrait être réutilisée par d'autres auteurs pour confirmer ou moduler nos résultats.

Les principales forces de notre étude sont : un nombre élevé de patients âgés de 75 ans et plus; le calcul automatique des scores thrombotique et hémorragique; la détection automatique des pathologies athéromateuses avec une VPP élevée. Notre approche a l'intérêt d'être automatisable selon les codes fournis en Annexe. La population de ce travail incluait des patients âgés hospitalisés, de prédominance féminine, ayant un score de risque thrombotique élevé avec un CHA₂DS₂VASc moyen à 4,29 et un score de risque hémorragique modéré avec un HEMORR₂HAGES moyen à 2,76. Ces caractéristiques sont similaires à celles de cohortes de sujets âgés ayant une FA (52,55–57,67,92,97,98).

Cependant, certaines limites doivent être soulignées. Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono-centrique sur des patients uniquement hospitalisés. Nos résultats sont donc peut-être spécifiques des habitudes de prescriptions locales ou françaises. D'autres études dans d'autres contextes sont nécessaires pour contrôler nos résultats. Une autre limite est que cette étude a été réalisée sur données informatisées. Cependant, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité de cette approche (54–57,65,89–92). Par ailleurs, nous avons croisé plusieurs sources de codages pour le calcul des scores CHA₂DS₂VASc et HEMORR₂HAGES et utilisé une validation interne à la détection des pathologies athéromateuses.

Conclusion

La sous-utilisation des ACO est fortement liée à la prescription d'AAP, indépendamment de la présence d'une pathologie athéromateuse chez les personnes âgées en FA. Nos résultats suggèrent que les AAP sont ainsi souvent prescrits en lieu et place des ACO, ce qui constitue une prescription inappropriée.

Notre étude montre que la détection des pathologies athéromateuses peut être automatisable et que cette approche permet de mieux analyser les prescriptions potentiellement inappropriées chez les sujets âgés en FA.

Fin de la rédaction sous forme d'article

PERSPECTIVES DE CE TRAVAIL

Notre travail montre qu'il est possible de décrire de manière efficace les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) dans la FA du sujet âgé de 75 ans et plus. L'automatisation de la détection des pathologies athéromateuses dans cette population pourrait permettre de mieux appréhender de manière générale les PPI de traitements anti thrombotiques. A la lumière des recommandations et des avis d'experts actuels, nous avons identifié les différentes situations de PPI selon la présence ou non de pathologies athéromateuses indiquant un traitement par AAP en plus d'un ACO pour la FA (Tableau 5).

Nous avons appliqué ces recommandations et ces avis d'experts, et nous les avons associés à la détection automatisée des pathologies athéromateuses sur les données de l'étude. Trois catégories de prescriptions étaient identifiées (Figure 19).

La première catégorie était celle des prescriptions appropriées d'ACO seul chez les patients en FA sans indication aux AAP. Cette catégorie représentait un quart des séjours (28,4%).

La deuxième catégorie était celle des PPI d'anti-thrombotique. Elle inclut les séjours sans indication à un traitement AAP qui étaient : sans traitement (underuse), avec AAP seuls (underuse), ou avec l'association AAP+ACO (overuse). Cette catégorie (PPI) inclut également les séjours ayant une double indication aux ACO pour la FA et aux AAP pour une pathologie athéromateuse mais qui étaient sans traitement (underuse) ou avec AAP seuls (underuse). Au final, la catégorie de PPI d'anti-thrombotique représentait plus de la moitié des séjours (61,1%)

La troisième catégorie était celle des prescriptions d'anti thrombotiques potentiellement complexes (10,5%). Elle correspondait aux séjours ayant une double indication aux ACO pour la FA et aux AAP pour une pathologie athéromateuse et ayant un traitement ACO seul ou en association avec un AAP. Un avis cardiologique

pourrait être utile afin de déterminer la pertinence et la durée de l'association AAP+ACO. En effet, il est actuellement admis que chez les patients avec une cardiopathie ischémique (avec angioplastie ou non) stable depuis plus d'un an, un traitement AC seul puisse suffire. Récemment, certains praticiens étendent cette réflexion à toute pathologie athéromateuse stable. La récente réévaluation des critères START and STOPP de Gallagher et al. (99) propose l'item STOPP suivant : arrêter un traitement AAP chez les patients sous ACO au long cours avec une pathologie coronarienne ou cérébro-vasculaire ou artérielle périphérique stable.

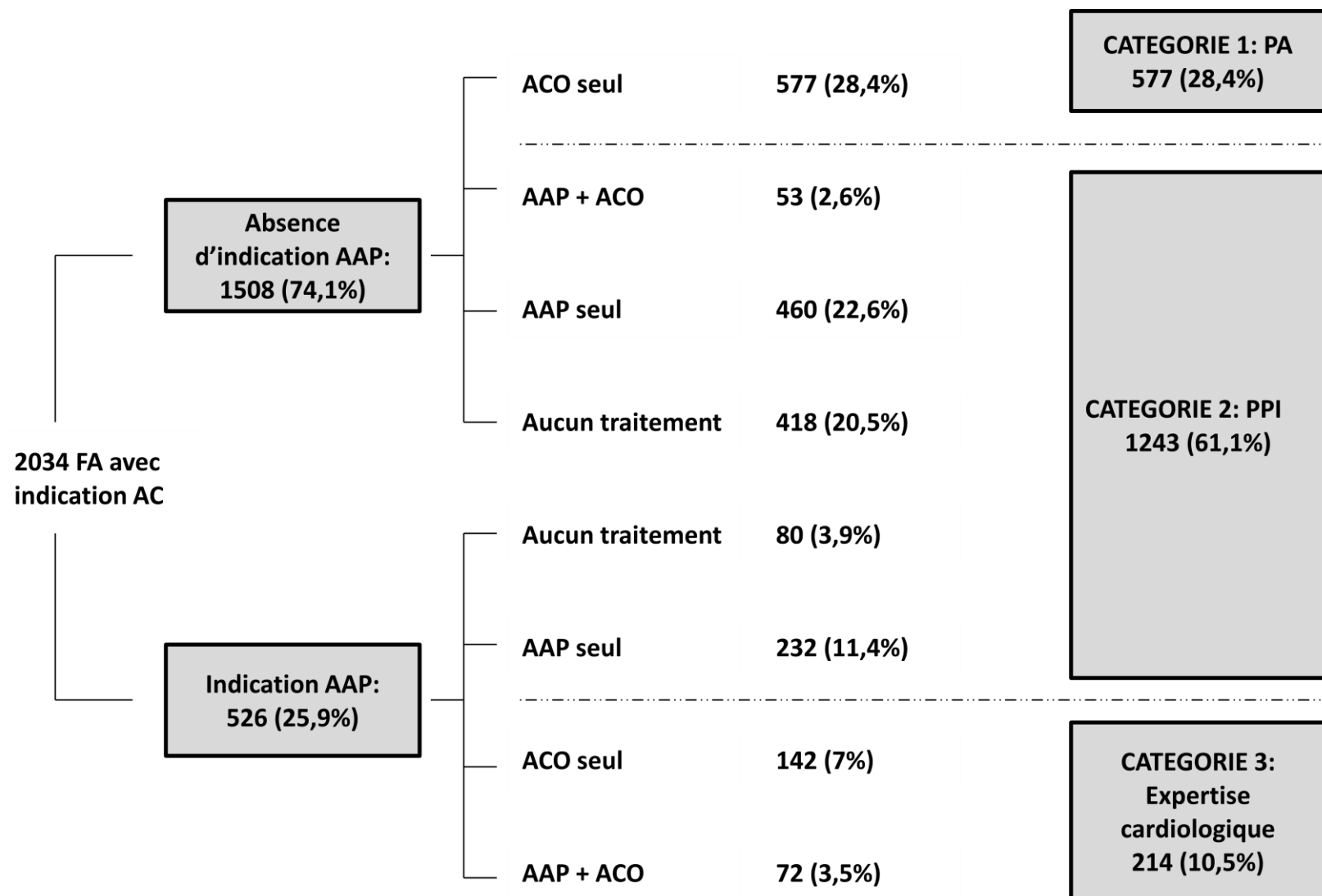
Ainsi, cette stratification pourrait être une piste d'amélioration des pratiques en orientant la décision thérapeutique dans le choix des traitements anti thrombotiques dans la FA du sujet âgé. Elle permettrait de sensibiliser les prescripteurs sur les traitements de la FA et de les alerter sur les situations où un avis cardiologique et/ou gériatrique pourrait être pertinent. Cette approche nous semble prometteuse et a l'avantage d'être automatisable.

Tableau 5 : Prescriptions potentiellement inappropriées de traitements anti thrombotiques dans la FA du sujet âgé de 75 ans et plus

Pathologies athéromateuses	Traitements anti thrombotiques	Prescription Appropriée (PA)	Prescription Potentiellement Inappropriée (PPI)		Références
			Sur Utilisation	Sous utilisation	
Absence	Aucun			×	(1,2)
	ACO seul	×			(1,2)
	AAP seul			×	(1,2,68,69)
	AAP et ACO		×		(1,2,68,69)
Présence	Aucun			×	(1,2,68,69)
	ACO seul	?			(1,2,5,99–104)
	AAP seul			×	(1,2,5,99–104)
	AAP et ACO	?			(1,2,5,99–104)

Abréviations : ACO, anticoagulants oraux ; AAP, antiagrégants plaquettaires.

Figure 19: Stratification des prescriptions inappropriées selon la présence d'une pathologie athéromateuse



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (ehra) D with the special contribution of the EHRA, (eacts) E by the EA for C-TS, Members AF, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010 Oct 1;31(19):2369–429.
2. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719–47.
3. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Feb;104(2):115–24.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–5.
5. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. [Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people]. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Jun;11(2):117–43.
6. Heeringa J, Kuip DAM van der, Hofman A, Kors JA, Herpen G van, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr 1;27(8):949–53.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001 Nov 1;86(5):516–21.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042–6.
9. Le Heuzey J-Y, Piziaud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):121–6.
10. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Pizarro G, Murillo M, Cabrera JA. Triggers and Anatomical Substrates in the Genesis and Perpetuation of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Nov;8(4):310–26.

11. Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*. 1977 Jul;41(1):9–18.
12. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659–66.
13. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Apr 4;101(13):1503–5.
14. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2281–9.
15. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002 May 1;54(2):230–46.
16. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*. 1998 Aug 18;98(7):719–27.
17. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68.
18. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996 Oct;7(10):999–1007.
19. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2753–9.
20. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Europace*. 2007 Jun 1;9(6):335–79.
21. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France The ALFA Study. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):3028–35.
22. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005 Nov 1;26(22):2422–34.
23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920–5.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ*. 1991 Aug;22(8):983–8.

25. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl*. 1987 Mar 7;1(8532):526–9.
26. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1303–9.
27. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Lüderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 2001 Feb;85(2):216–7.
28. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):e101–98.
29. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiol Camb Mass*. 2003 Nov;14(6):666–72.
30. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 Through 1999 Implications for Primary Prevention. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):711–6.
31. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. *Eur Heart J*. 2001 Apr;22(8):693–701.
32. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840–4.
33. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995 May;98(5):476–84.
34. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 4;84(9A):131R – 138R.
35. 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 Sep 8;98(10):946–52.
36. Bilato C, Corti M-C, Baggio G, Rampazzo D, Cutolo A, Iliceto S, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol*. 2009 Oct 15;104(8):1092–7.
37. 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. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2125–32.

38. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke J Cereb Circ.* 1997 Feb;28(2):316–21.
39. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338–46.
40. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):653–61.
41. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857–67.
42. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, 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. *The Lancet.* 2007 Aug 17;370(9586):493–503.
43. 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 Mar;36(2):151–6.
44. Wolff A, Shantsila E, Lip GYH, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing.* 2015 Jun 16;
45. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 24;166(8):853–9.
46. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):675–83.
47. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tositto A, Ageno W, Palareti G, et al. 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 Aug 16;124(7):824–9.
48. 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 May 29;115(21):2689–96.
49. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin.* 2008 May;26(2):157–67, v.
50. 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 Jul 11;165(13):1527–32.

51. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066–78.
52. Dalleur O, Wouters D, Spinewine A, Boland B, Maes F, Scavee C, et al. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging*. 2014 Jul;1091.
53. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, Caterina RD, Heuzey J-YL, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan 1;16(1):6–14.
54. Forslund T, Wettermark B, Wändell P, von Euler M, Hasselström J, Hjemdahl P. Risks for stroke and bleeding with warfarin or aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA(2)DS(2)VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;70(12):1477–85.
55. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500–10.
56. Marcucci M, Nobili A, Tettamanti M, Iorio A, Pasina L, Djade CD, et al. Joint use of cardio-embolic and bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2013 Dec;24(8):800–6.
57. Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B, Chalissey G, Reynolds MW, Sander SD, et al. Cost Efficiency of Anticoagulation With Warfarin to Prevent Stroke in Medicare Beneficiaries With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2011 Jan 1;42(1):112–8.
58. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Nov 1;40(6):675–83.
59. Anderson N, Fuller R, Dudley N. “Rules of thumb” or reflective practice? Understanding senior physicians’ decision-making about anti-thrombotic usage in atrial fibrillation. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2007 May;100(5):263–9.
60. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Marengoni A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2010 Dec;21(6):516–23.
61. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2012 Feb 3;13:5.
62. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J*. 2006 Aug 1;27(16):1954–64.

63. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2298–307.
64. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: Rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011 Oct;162(4):606–12.e1.
65. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in “real world” patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011 Aug 1;9(8):1460–7.
66. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Oct;8(10):602–6.
67. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011 Oct;106(4):739–49.
68. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851–906.
69. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug;19(4):585–667.
70. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013 Aug 13;128(7):721–8.
71. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. “Real-world” antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med*. 2014 Jun;127(6):519–29.e1.
72. Beuscart R, McNair P, Brender J, PSIP consortium. Patient safety through intelligent procedures in medication: the PSIP project. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:6–13.

73. World Health Organization | International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. WHO. [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
74. World Health Organization - Anatomical and Therapeutical Classification [Internet]. [cited 2015 Aug 25]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
75. IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry. [Internet]. [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.iupac.org/>
76. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf.* 2014 Apr;83(4):303–12.
77. Li B, Evans D, Faris P, Dean S, Quan H. Risk adjustment performance of Charlson and Elixhauser comorbidities in ICD-9 and ICD-10 administrative databases. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:12.
78. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005 Nov;43(11):1130–9.
79. Sundararajan V, Quan H, Halfon P, Fushimi K, Luthi J-C, Burnand B, et al. Cross-national comparative performance of three versions of the ICD-10 Charlson index. *Med Care.* 2007 Dec;45(12):1210–5.
80. Gardner C, Rankin JM, Geelhoed E, Nguyen M, Newman M, Cutlip D, et al. Evaluation of long-term clinical and health service outcomes following coronary artery revascularisation in Western Australia (WACARP): a population-based cohort study protocol. *BMJ Open.* 2014 Oct 1;4(10):e006337.
81. Park H-K, Yoon S-J, Ahn H-S, Ahn LS, Seo H-J, Lee S-I, et al. Comparison of risk-adjustment models using administrative or clinical data for outcome prediction in patients after myocardial infarction or coronary bypass surgery in Korea. *Int J Clin Pract.* 2007 Jul 1;61(7):1086–90.
82. Margolis J, Barron JJ, Grochulski WD. Health care resources and costs for treating peripheral artery disease in a managed care population: results from analysis of administrative claims data. *J Manag Care Pharm JMCP.* 2005 Dec;11(9):727–34.
83. Taljaard M, Tuna M, Bennett C, Perez R, Rosella L, Tu JV, et al. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPeRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting. A study protocol. *BMJ Open.* 2014;4(10):e006701.
84. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of Myocardial Infarction Diagnoses in Administrative Databases: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2014 Mar 28;9(3):e92286.
85. Monesi L, Tettamanti M, Cortesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, et al. Elevated risk of death and major cardiovascular events in subjects with newly diagnosed diabetes: Findings from an administrative database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Mar;24(3):263–70.

86. Fan J, Arruda-Olson AM, Leibson CL, Smith C, Liu G, Bailey KR, et al. Billing code algorithms to identify cases of peripheral artery disease from administrative data. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2013 Dec;20(e2):e349–54.
87. Van de Steeg-van Gompel CHPA, Wensing M, Braspenning J, De Smet PAGM. The usefulness of antiplatelet prescriptions for the identification of patients with atherothrombosis in primary care: a Dutch cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2012 Aug;18(4):866–71.
88. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform*. 2011;166:169–79.
89. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864–70.
90. 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 J*. 2010 Feb 1;137(2):263–72.
91. Rothendler JA, Rose AJ, Reisman JI, Berlowitz DR, Kazis LE. Choices in the use of ICD-9 codes to identify stroke risk factors can affect the apparent population-level risk factor prevalence and distribution of CHADS2 scores. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):184.
92. 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 Mar;151(3):713–9.
93. Fuchs P, Vogel T, Lang P-O. [Anticoagulation in the aged patient with atrial fibrillation: What are prescribing cardiologists, geriatricians and general practitioners?]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2015 Aug;36(8):509–15.
94. Deitelzweig SB, Jing Y, Swindle JP, Makenbaeva D. Reviewing a clinical decision aid for the selection of anticoagulation treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation: applications in a US managed care health plan database. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1566–73.e3.
95. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2015 Jan;65(630):e16–23.
96. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79 884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011 Jan 1;9(1):39–48.
97. Bahri O, Roca F, Lechani T, Druésne L, Jouanny P, Serot J-M, et al. Underuse of Oral Anticoagulation for Individuals with Atrial Fibrillation in a Nursing Home

Setting in France: Comparisons of Resident Characteristics and Physician Attitude. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan 1;63(1):71–6.

98. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, et al. The Predictive Ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores for Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: The MAQI(2) Experience. *Thromb Res.* 2014 Jun 2;

99. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213–8.

100. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014 Dec 1;35(45):3155–79.

101. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2014 Apr 15;129(15):1577–85.

102. Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Atrial fibrillation and vascular disease--a bad combination. *Clin Cardiol.* 2012 Jan;35 Suppl 1:15–20.

103. Chou AY, Mancini GBJ. Warfarin Monotherapy in Atrial Fibrillation Patients With Stable Coronary Disease One Year After Myocardial Infarction/Stent: Two Birds With One Stone? *Can J Cardiol.* 2015 Aug;31(8):1070–2.

104. Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015 Aug 29;

ANNEXES

Annexe 1 : Codes CIM-10 et CCAM des FA valvulaires (critères d'exclusion)

Items	Codes CIM-10	Codes CCAM
Sténose mitrale	I05.0, I05.2, I34.2, Q23.2	
Remplacement valvulaire	Z95.3, Z95.2, Z954, T820, T826	DBKA004, DBKA008, DBKA007, DBKA012, DBKA010, DBKA005, DBKA002, DBKA006, DBKA003, DBKA001, DBKA011, DBKA009, DBLF009, DBLF001, DBLA004, DBMA002, DBMA003, DBMA008, DBMA011, DBMA012.

Annexe 2 : Liste codes CIM-10 et CCAM pour les pathologies vasculaires périphériques qui sont une indication aux AAP

Items	Codes CIM-10	Codes CCAM
Coronaropathie, angioplastie coronarienne, pontage aorto-coronarien	I20 à I25, Z95.1, Z95.5	DDMA025, DDMA015, DDMA023, DDMA017, DDMA032, DDMA011, DDMA029, DDMA018, DDMA038, DDMA021, DDMA026, DDMA020, DDMA031, DDMA006, DDMA033, DDMA008, DDMA022, DDMA005, DDMA034, DDMA009, DDMA030, DDMA003, DDMA035, DDMA013, DDMA036, DDMA012, DDMA028, DDMA007, DDMA024, DDMA019, DDMA027, DDMA016, DDMA037, DDMA004, DDAF001, DDAF003, DDAF004, DDAF006, DDAF007, DDAF008, DDAF009, DDAF010, DDPF002, DDFF002, DDFF001, DDAA002
Athérome carotidien	I65.2	
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	I70.2, I73.9	
Accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire	I63 (sauf I63.6), G45 (sauf G45.3 et G45.4), I69.3	
Angioplastie, endartériectomie, pontage artériel périphérique	Z95.8, Z95.9	DGAF001, DGAF007, DGLF003, EBFA004, ECFA001, ECLF004, EBAF004, EBAF010, EBFA005, ECAF003, ECAF004, EBFA003, EBFA010, EBCA015, EBCA004, EBCA008, EBCA001, EBCA017, EBFA005, EBFA003, DGCA011, DGCA013, DGCA032, EBAF009, EBAF011, EBAA002, EBFA012, EBFA006, EBFA016, EBFA002, EBFA008, EBFA015, EBAF003, EBAF001, EBAF005, EBAF006, EAAF002, EAAF004, EAAF900, EAAF901, EBCA010, EBCA011, EBCA002, EBCA013, EBFA009, DGAF008, DGAF005, EDAF002, EDAF003, DGPf001, DGPf002, EDPF008, EDPF009, EDPF006, DGFA010, DGFA004, DGFA005, DGFA012, DGFA011, DGFA001, DGFA009, DGFA003, DGFA007, DGFA008, EDFA006, EDFA003, EDFA007, DGFA002, DGCA012, DGCA007, DGCA005, DGCA016, DGCA014, DGCA018, DGCA024, DGCA021, DGCA019, DGCA009, DGCA026, DGCA022, DGCA010, DGCA004, DGCA030, DGCA020, DGCA029, EDCA003, DGCA003, DGPA017, DGPA005, DGPA008, DGPA012, DGPA013, DGPA010, DGPA018, DGPA001, DGPA016, EDPA005, EDPA001, DGLF012, DGLF005, DGLF002, DGLF001, EDLF005, EDLF004, EEAf003, EEAf004, EEAf005, EEAf002, EEAf001, EEAf006, EEAA002, EELF002, EENF002, EENF001, EEPF002, EEPF001, EEJF001, EEFA004, EEFA002, EEFA001, EEFA003, EECA007, EECA006, EDCA005, EDCA004, EECA002, EECA001, EECA003, EECA008, EECA010, EECA005, EECA012, ENAF002, ENAF001, ENNF001, ENFF001, ENFA006, ENFA001, ENFA004, ENFA005, EAAF902, EAAF903, EAFA001, EBAF013, EBAF014, EBCA005, EBCA014, EBFA013, EBFA017, ECAF001, ECAF002, ECCA002, ECCA003, ECCA007, ECCA009, ECFA002, ECFA003, ECFA004, ECJF001, ECLF003, ECPF001, ECPF002, ECPF005, ECPF003, ECPF004, EDAF005, EDAF008, EDFA002, EDFA005, EDLF006, EDLF008, EDPF004, EDPF003, EDAA002, EDAF001, EDAF007, EDAF009, EDAF010, EDFA001, EDFA004, EDFA008, EDLF013, EDPF002, EDPF005, EDAF004, EDAF006, EDEA001, EDPF001, EDPF007, EDLF007.

Annexe 3 : Codes CIM-10 et CCAM des scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc

Items	Codes CIM-10	Codes CCAM
Cardiopathie	I50, I11.0, I13.0, I13.2	
Hypertension artérielle	I10 à I15, I67.4	
Diabète	E10 à E14	
Accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire	I63 (sauf I63.6), G45 (sauf G45.3 et G45.4), I69.3	
Pathologies vasculaires périphériques Coronaropathie, angioplastie coronarienne, pontage aorto-coronarien	I20 à I25, Z95.1, Z95.5	DDMA025, DDMA015, DDMA023, DDMA017, DDMA032, DDMA011, DDMA029, DDMA018, DDMA038, DDMA021, DDMA026, DDMA020, DDMA031, DDMA006, DDMA033, DDMA008, DDMA022, DDMA005, DDMA034, DDMA009, DDMA030, DDMA003, DDMA035, DDMA013, DDMA036, DDMA012, DDMA028, DDMA007, DDMA024, DDMA019, DDMA027, DDMA016, DDMA037, DDMA004, DDAF001, DDAF003, DDAF004, DDAF006, DDAF007, DDAF008, DDAF009, DDAF010, DDPF002, DDFF002, DDFF001, DDAA002
Athérome périphérique	I70, I65, I66, I672, I74, I771	
Angioplastie, endartériectomie, pontage artériel périphérique	Z95.8, Z95.9	DGAF001, DGAF007, DGLF003, EBFA004, ECFA001, ECLF004, EBAF004, EBAF010, EBFA005, ECAF003, ECAF004, EBFA003, EBFA010, EBCA015, EBCA004, EBCA008, EBCA001, EBCA017, EBFA005, EBFA003, DGCA011, DGCA013, DGCA032, EBAF009, EBAF011, EBAA002, EBFA012, EBFA006, EBFA016, EBFA002, EBFA008, EBFA015, EBAF003, EBAF001, EBAF005, EBAF006, EAAF002, EAAF004, EAAF900, EAAF901, EBCA010, EBCA011, EBCA002, EBCA013, EBFA009, DGAF008, DGAF005, EDAF002, EDAF003, DGPF001, DGPF002, EDPF008, EDPF009, EDPF006, DGFA010, DGFA004, DGFA005, DGFA012, DGFA011, DGFA001, DGFA009, DGFA003, DGFA007, DGFA008, EDFA006, EDFA003, EDFA007, DGFA002, DGCA012, DGCA007, DGCA005, DGCA016, DGCA014, DGCA018, DGCA024, DGCA021, DGCA019, DGCA009, DGCA026, DGCA022, DGCA010, DGCA004, DGCA030, DGCA020, DGCA029, EDCA003, DGCA003, DGPA017, DGPA005, DGPA008, DGPA012, DGPA013, DGPA010, DGPA018, DGPA001, DGPA016, EDPA005, EDPA001, DGLF012, DGLF005, DGLF002, DGLF001, EDLF005, EDLF004, EEAF003, EEAF004, EEAF005, EEAF002, EEAF001, EEAF006, EEAA002, EELF002, EENF002, EENF001, EEPF002, EEPF001, EEJF001, EEFA004, EEFA002, EEFA001, EEFA003, EECA007, EECA006, EDCA005, EDCA004, EECA002, EECA001, EECA003, EECA008, EECA010, EECA005, EECA012, ENAF002, ENAF001, ENNF001, ENFF001, ENFA006, ENFA001, ENFA004, ENFA005, EAAF902, EAAF903, EAFA001, EBAF013, EBAF014, EBCA005, EBCA014, EBFA013, EBFA017, ECAF001, ECAF002, ECCA002, ECCA003, ECCA007, ECCA009, ECFA002, ECFA003, ECFA004, ECJF001, ECLF003, ECPF001, ECPF002, ECPF005, ECPF003, ECPF004, EDAF005, EDAF008, EDFA002, EDFA005, EDLF006, EDLF008, EDPF004, EDPF003, EDAA002, EDAF001, EDAF007, EDAF009, EDAF010, EDFA001, EDFA004, EDFA008, EDLF013, EDPF002, EDPF005, EDAF004, EDAF006, EDEA001, EDPF001, EDPF007, EDLF007.

Annexe 4 : Codes CIM-10 et CCAM pour score HEMORR₂HAGES

Items	Codes CIM-10	Codes CCAM
Insuffisance rénale ou hépatique	K70 à K77, N18	
Exogénose	F10, K70, K29.2, E24.4, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, R78.0, K86.0, X45, Y45, Z50.2, Z71.4, Z71.1	
Néoplasie	C00 à C97	
Thrombopénie	D69	
Antécédents hémorragiques	I60 à I62, I69, S06.4 à S06.6, K25 à K 28 (uniquement 0,2,4,6), K62.5, K92.2, I85.0, K92.0, K92.1, I98.20, D62, R04 (0,1,2,8,9), R31	
Hypertension artérielle	I10 à I15, I67.4	
Anémie	D50-64, D460, D461, D462, D463, D464, D465	
Antécédents de chute	W00-19, R2680, R296	

AUTEUR : Nom : AVERLANT Prénom : Lorette

Date de Soutenance : 12 octobre 2015 à 14H00

Titre de la Thèse : Prescription inappropriée d'antiagrégants plaquettaires dans la fibrillation atriale des sujets âgés de 75 ans et plus

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Gériatrie

DES : Médecine interne

Mots-clés : Antiagrégants plaquettaires, pathologies athéromateuses, fibrillation atriale, sujet âgé.

Introduction : Les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires (AAP) favorisent la sous-utilisation des anticoagulants oraux (ACO) dans la fibrillation atriale (FA) chez les patients âgés de 75 ans et plus. Les AAP sont peut-être prescrits pour une pathologie athéromateuse. L'objectif était de déterminer si les patients âgés en FA sans ACO avaient une prévalence de pathologies athéromateuses et de prescriptions d'AAP plus élevée que les patients avec ACO.

Méthodes : Cette étude était rétrospective, observationnelle, monocentrique de 2009 à 2013. Les patients de 75 ans et plus ayant une FA non valvulaire ont été identifiés parmi 72090 séjours hospitaliers. Les prescriptions de traitements anti thrombotiques et leurs liens avec la présence de pathologies athéromateuses ont été évalués.

Résultats : 2034 séjours hospitaliers étaient inclus avec un âge moyen de 84 ans. Un ACO était prescrit dans 41,5% des séjours, un AAP seul dans 34% des séjours. La prévalence de pathologies athéromateuses était de 25,9%. La prescription d'AAP était plus fréquente chez les patients sans ACO que chez ceux avec ACO (58% *versus* 15%) alors que la prévalence des pathologies athéromateuses était similaire (26% *versus* 25%). Dans l'analyse multivariée, la prescription d'AAP augmentait le risque de ne pas avoir un ACO (OR [IC95%] : 6,85 [5,50-8,58]) indépendamment de la présence d'une pathologie athéromateuse.

Conclusion : La sous-utilisation des ACO est fortement liée à la prescription d'AAP, indépendamment de la présence d'une pathologie athéromateuse chez les personnes âgées en FA. Nos résultats suggèrent que les AAP sont souvent prescrits en lieu et place des ACO.

Composition du Jury :

Président : Pr François PUISIEUX

Assesseurs : Pr Eric BOULANGER, Pr Marc LAMBERT, Dr Stéphane BOULE,

Directeur de thèse : Dr BEUSCART Jean-Baptiste