



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ de MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION DE LA CONFORMITÉ DE PRESCRIPTION DES
ANTICOAGULANTS ORAUX (AVK, AOD) CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS
PRÉSENTANT UN ANTÉCÉDENT DE FIBRILLATION ATRIALE NON
VALVULAIRE EN HÔPITAL DE JOUR MÉMOIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2023 à 17h30
au Pôle Formation
par **Clara DEL GROSSO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Madame le Docteur Yaohua CHEN

Monsieur le Docteur Nicolas THELLIER

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Dominique HUVENT-GRELLE

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Liste des Abréviations

ADL : Activities Daily Living

AIT : Accidente Ischémique Transitoire

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamines K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DPE : Dénutrition Protéino-Energétique

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

FA : Fibrillation Atriale

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

HDJ : Hôpital De Jour

HSD : Hématome Sous-Dural

HTA : Hyper Tension Artérielle

IA : Intelligence Artificielle

IADL : Instrumentale Activities Daily Living

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IDM : Infarctus Du Myocarde

MMSE : Mini Mental State Examination

TNC : Troubles Neuro Cognitifs

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
II. METHODOLOGIE	10
A. SCHEMA DE L'ETUDE	10
B. SELECTION DE LA POPULATION D'ETUDE	10
C. DONNEES RECUEILLIES	10
D. CARACTERISATION DES DONNEES	14
E. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	16
F. ASPECT ETHIQUE	17
III. RESULTATS	18
A. CARACTERISTIQUES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	18
1. <i>Population d'étude</i>	18
2. <i>Caractéristiques de la population</i>	18
B. ANALYSE UNIVARIEE DES PATIENTS PRESENTANT UN MESUSAGE (TABLEAU 2 P45/46)	23
1. <i>Caractéristiques démographiques des patients atteints de mésusage</i>	23
2. <i>Mésusage et traitement anticoagulant</i>	23
3. <i>Syndromes gériatriques et polyopathie (tableau 2)</i>	24
4. <i>Traitements concomitants et mésusage</i>	25
5. <i>Troubles neuro cognitifs et mésusage</i>	25
C. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NON ANTICOAGULES PAR RAPPORT A CEUX ANTICOAGULES (TABLEAU 4 P48/49)	26
IV. DISCUSSION	27
A. PRINCIPAUX RESULTATS	27
B. FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE	28
1. <i>Limites</i>	28
2. <i>Forces</i>	29
C. CONFORMITE ET MESUSAGE	29
D. MESUSAGE ET SOUS-DOSAGE	31
E. MESUSAGE ET SURDOSAGE	31
F. ENCORE TROP DE PATIENTS NON ANTICOAGULES	32
1. <i>Les raisons de ne pas anti -coaguler les patients</i>	32
2. <i>Les anti-agrégants au profit des anticoagulants</i>	34
G. LIENS ENTRE MESUSAGE ET COMORBIDITES ?	34
H. MOINS BONNE PRISE EN SOINS DES FEMMES ?	36
I. FANV, ANTICOAGULANTS ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS	37
V. CONCLUSION	40
VI. PERSPECTIVES	40
VII. FIGURES ET TABLEAUX	42
VIII. ANNEXES	50
IX. BIBLIOGRAPHIE	53

RÉSUMÉ

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population générale. Elle touche près de 10 % des sujets âgés. La FA est responsable d'environ 1/6 des AVC. L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de la FA. Elle augmente également le risque de troubles neurocognitifs à terme (TNC). Les anticoagulants ont une place majeure dans le traitement de la FA et doivent respecter des règles de prescription précises.

Méthodologie : L'objectif principal de l'étude est d'analyser la conformité des posologies des traitements anticoagulants (AVK ou AOD) chez les sujets âgés souffrant de FA non valvulaire (FANV), accueillis en hôpital de jour mémoire pour bilan entre 2018 et 2021. Les objectifs secondaires sont d'évaluer s'il existe des liens éventuels entre le mésusage observé et le genre, l'existence de TNC ainsi que les comorbidités. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Une analyse univariée a été menée afin d'évaluer la conformité des posologies de traitement anticoagulant.

Résultats : Sur 4 ans, 1191 patients ont consulté dans notre centre. 197 patients avec une FANV ont été inclus, principalement des femmes, d'âge moyen 84,5 ans. Le MMS moyen était à 22/30. Le score de CHA2DS2VASC moyen était de 5. Près de 43 % des patients avaient un antécédent de chute, 23.3% étaient dénutris, 23 % présentaient une insuffisance rénale, plus des 3/4 un antécédent vasculaire. Pour 60% patients anticoagulés, la prescription était conforme aux recommandations. Les patients étaient principalement sous AOD. Le mésusage (39%) concernait surtout les AOD avec principalement des sous-dosages. Les patients souffrant de mésusage étaient significativement plus chuteurs, avaient moins d'antécédents d'AIT, souffraient d'insuffisance rénale modérée, avait des antécédents hémorragiques plus importants et un score MMSE plus faible.

Conclusion : Notre étude a montré que dans notre population âgée souffrant de fibrillation atriale et suivie en HDJ mémoire, 40 % souffraient de mésusage, il s'agissait le plus souvent d'un sous-dosage en anticoagulant. Ces patients présentaient souvent des comorbidités importantes et des TNC plus sévères que les patients normo dosés.

I. Introduction

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente dans le monde (1). Sa prévalence actuelle se situe entre 2 et 4 %, les experts estiment toutefois que cette dernière devrait plus que doubler en lien notamment avec un meilleur diagnostic, une augmentation des facteurs de risque cardio-vasculaires en population générale et une augmentation de l'espérance de vie (1). Ainsi selon les projections actuelles, elle devrait toucher 1,1 à 2 millions de Français en 2050 (2).

La FA est un trouble du rythme supraventriculaire qui se caractérise par une activité auriculaire désorganisée ayant pour conséquence une détérioration de la fonction mécanique des oreillettes. Les effets de ce dysfonctionnement sont importants tant en termes de qualité de vie que de complications potentielles. La FA est reconnue notamment pour être responsable d'1/6 de tous les accidents vasculaires cérébraux d'origine cardio-embolique (1,3). Environ 1/3 des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont ainsi associés à la FA (4–6).

Il existe différents types de FA (paroxystique ou intermittente, persistante et permanente) (5,7,8). Différents mécanismes sont impliqués dans la survenue de la FA: l'hypertension artérielle, la maladie des artères coronaires et les séquelles d'infarctus du myocarde, les maladies du muscle cardiaque, et les anomalies des valves cardiaques. Chez le sujet âgé, la FA survient souvent dans un contexte de comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète) et de cardiopathies sous-jacentes (coronaropathie, valvulopathie, hypertrophie ventriculaire gauche) (1,9–11).

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de FA. Près de 70 % des patients atteints ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans, 17 % après 85 ans (6,12). Il existe également de nombreux autres facteurs de risque associés à la FA et à sa progression chez le sujet âgé avec notamment l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque, la maladie rénale chronique, les pathologies respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil) ou encore l'obésité(13). La FA est aussi plus fréquente chez l'homme (14).

La FA majore le risque de mortalité (1,7,14) . Chez les personnes âgées, la FA est souvent asymptomatique et découverte de façon fortuite. La FA est un facteur de risque majeur d'AVC et de troubles cognitifs (15–18). L'âge représentant aussi un facteur de risque d'apparition de troubles neurocognitifs (TNC) (19). Mais, la littérature insiste également sur le fait que de nombreux autres facteurs peuvent participer à l'apparition de ces derniers. En effet, il est montré que le simple fait de présenter 2 pathologies chroniques à l'âge de 50 ans double le risque ultérieur de souffrir d'une démence (20). Un patient qui souffre de 3 pathologies cardiaques triple quant à lui son risque de développer des TNC majeurs. (21). La FA augmente le risque de survenue d'une démence chez le sujet âgé. (18,21,22). Selon une étude récente de 2023, la FA augmenterait le risque de développer des TNC sévères de 13 % par rapport aux patients sans FA (15). L'enjeu, actuellement est donc de prévenir au mieux l'apparition des maladies cardiovasculaires et notamment des facteurs de risque cardiovasculaires afin de limiter le risque d'apparition de TNC et de démence (23–25).

Pour les patients âgés souffrant de FA, il convient de les prendre en charge médicalement. Afin de les traiter convenablement, les anticoagulants ont une place primordiale notamment dans la prévention de survenue des AVC (26,27). Les

Antivitamines K (AVK) ont été les premiers anticoagulants prescrits au long cours (ils sont sortis en 1988, 2 molécules sont disponibles en France : la FLUINDIONE (PREVISCAN*) et la WARFARINE (COUMADINE*). Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), qui ont une indication dans la prévention d'AVC en cas de Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV), ont été mis sur le marché, plus récemment, en 2008, avec une utilisation qui ne cesse d'augmenter dans le monde (28). En France, 3 molécules sont à disposition : le DABIGATRAN (PRADAXA*), le RIVAROXABAN (XARELTO*) et l'APIXABAN (ELIQUIS*).

Il existe toutefois des règles de prescription de ces molécules. Le non-respect des modalités d'utilisation expose le patient à un risque hémorragique ou thrombotique. La littérature rapporte des cas de non-conformité des posologies dans la population générale. Le mésusage des AOD est estimé selon l'ANSM à 10 % toutes indications confondues (29). Il semble que de nombreux patients notamment âgés sont « sous-traités » (de façon intentionnelle) du fait d'une peur du prescripteur face au risque hémorragique, négligeant ainsi le risque thrombotique (30). Or, pour mémoire, une anti coagulation optimale réduit le risque d'AVC d'origine cardio-embolique puisque rappelons-le, la FA est la première cause d'AVC après 75 ans et la prise d'anticoagulants à posologie adaptée permet d'éviter la majorité des AVC ischémiques (31). Il est possible aussi que les patients soient « surdosés » en anticoagulants, les exposant alors à un risque hémorragique accru, en lien avec un non-respect des règles de prescription, une mauvaise surveillance de la fonction rénale, des difficultés de prise notamment chez les patients âgés souffrant de TNC (on peut signaler que les AOD ne disposent pas d'antidote utilisable en pratique courante). Il paraît donc indispensable d'évaluer la bonne prescription des anticoagulants chez nos sujets âgés

afin de limiter le mésusage au maximum et ses conséquences potentiellement dramatiques.

L'objectif principal de notre étude est ainsi d'analyser la conformité des posologies des traitements anticoagulants (AVK ou AOD) chez les sujets âgés souffrant de FANV, accueillis en Hôpital de jour mémoire pour bilan mémoire, à l'hôpital Les Bateliers de 2018 à 2021. Les objectifs secondaires sont d'évaluer s'il existe des liens éventuels entre le mésusage observé et le genre, l'existence de TNC (étiologie et sévérité) et les comorbidités.

II. Méthodologie

A. *Schéma de l'étude*

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée à partir du registre des patients ayant consulté en hôpital de jour mémoire (HDJ) des Bateliers du CHU de Lille sur 4 ans, entre 2018 et 2021.

B. *Sélection de la population d'étude*

La population sélectionnée pour cette étude correspondait à tous les patients accueillis en HDJ mémoire du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2021 et présentant un antécédent de FANV.

Les patients atteints de fibrillation atriale valvulaire n'étaient donc pas inclus.

C. *Données recueillies*

Nous avons étudié les 45 variables suivantes pour chaque patient à l'aide des données recueillies dans le dossier de chaque patient inclus :

- **Le sexe**
- **L'âge**
- **La situation socio-démographique** que nous avons classée en 3 catégories :
 - Patient isolé socialement : patient vivant seul au domicile, sans famille ou proche à proximité pouvant lui venir en aide.

- Patient vivant au domicile avec un ou une conjointe et donc entouré.
- Patient résidant en EHPAD.
- **La gestion du traitement (3 catégories) :**
 - Le patient gère seul son traitement.
 - Le traitement est géré par le/la conjoint/e ou un proche.
 - Le traitement est administré par un professionnel de santé.
- L'état nutritionnel avec notamment, la présence ou non d'une **dénutrition** en respectant les critères de dénutrition définis par l'HAS (définis ci-après) ainsi que **le poids** du patient en kg et l'**Indice de Masse Corporelle (IMC)**.
- La notion **d'antécédents de chute**.
- L'échelle **ADL** d'autonomie (Activities Daily Living), score sur 6 points, plus le score est bas, plus le patient est dépendant.
- Le score **IADL** qui évalue les fonctions instrumentales. Un score maximal représente une autonomie maximale et plus le score diminue, plus le niveau d'autonomie diminue.
- La détermination du **score de CHARLSON**, outil de mesure de comorbidités (cf. grille en **annexe 1**).
- **Les comorbidités :**

HTA, AVC, AIT, IDM, insuffisance cardiaque, atteinte vasculaire périphérique

Diabète

Antécédents d'anémie, de saignement digestif (ulcère digestif), cérébral (hématome sous-dural).

Insuffisance rénale chronique, avec 3 groupes définis :

- Le premier groupe représente les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min
- Le deuxième groupe représente les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 ml/min.
- Le troisième groupe représente les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min.

Insuffisance hépatique, pulmonaire

Intoxication alcoolique, tabagique

- **Le traitement anticoagulant** consommé par le patient, deux types de traitement possibles :
 - La prise d'anticoagulants oraux directs (AOD) : DABIGATRAN, RIVAROXABAN et APIXABAN (PRADAXA*, XARELTO* et ELIQUIS*)
 - La prise d'antivitamines K (AVK) : FLUINDIONE et WARFARINE (PREVISCAN* ou COUMADINE*)
- La **prise de traitements concomitants** au traitement anticoagulant avec :
 - La prise d'antiagrégants plaquettaires

- La prise d'anti-arythmiques
 - La prise de Bêta-bloquants
 - La prise d'anti-hypertenseurs tels que les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)
 - La prise d'hypolipémiants
 - La prise de diurétiques (de l'anse, thiazidiques ou épargneurs du potassium)
 - La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons
 - La prise de traitements antidiabétiques (insuline ou traitements oraux)
 - Et enfin la prise d'antidépresseurs.
- L'évaluation de la prise du traitement anticoagulant avec la caractérisation de différents sous-groupes : patients **normodosés**, **sous-dosés**, **surdosés** et ceux pour lesquels l'anticoagulation était **contre-indiquée** pour raison médicale justifiée (explications page suivante).
- Le **score CHA2DS2VASC** : outil qui permet d'évaluer le risque d'un patient souffrant de FA sans pathologie valvulaire associée, d'être victime d'un AVC ischémique, autrement dit d'évaluer la nécessité d'un traitement anticoagulant. Ainsi, il est établi que si ce score est supérieur à 1 chez l'homme alors il semble envisageable de débiter une anti coagulation et il en va de même chez la femme si le score est supérieur à 2. (Cf. grille en **annexe 2**).

- Le **score HASBLED** : permet d'estimer le risque hémorragique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale. Il permet d'aider à la décision de prescrire ou pas un traitement anticoagulant. Un score ≥ 3 est considéré comme un risque élevé de saignement (cf. grille en **annexe 3**).
- Enfin, la **présence de troubles neurocognitifs (TNC)**, *diagnostic* (plainte sans trouble, trouble cognitif léger de type MCI (Mild Cognitif Impairment), maladie d'Alzheimer, troubles d'étiologie vasculaire, démence « mixte » (maladie d'Alzheimer avec part cérébro-vasculaire associée) et *sévérité* (scores MMSE et MATTIS).

Pour recueillir les données, il a été nécessaire de consulter les dossiers médicaux de tous les patients inclus initialement et de vérifier la présence ou non de chaque caractéristique. Les données recueillies ont été anonymisées.

D. Caractérisation des données

Certaines notions utilisées pour définir certaines caractéristiques de notre étude nécessitent d'être définies précisément :

- La dénutrition protéino-énergétique était définie selon les critères de l'HAS 2021 : présence d'au moins 1 critère phénotypique et d'un critère étiologique, à partir des données disponibles dans les dossiers.
- Dans cette étude, nous avons défini la sévérité des TNC : mineurs si le MMSE était strictement supérieur à 20 et majeurs avec un MMSE inférieur à 20.

- Concernant les patients non anticoagulés : nous avons validé la mention « contre-indication au traitement » s'il existait dans le dossier la notion de situations à risque hémorragique, HTA maligne (diastolique > 120 mm Hg), antécédents d'hémorragie, accident grave aux anticoagulants, insuffisance hépatique sévère, altération sévère des fonctions supérieures, association médicamenteuse déconseillée (risque d'interactions) ...
- Afin de déterminer si le traitement anticoagulant par **AOD** était normodosé, sous-dosé ou sur-dosé, nous nous sommes basés sur les recommandations de la HAS et du VIDAL :
 1. Ainsi, concernant l'**APIXABAN**, le normo dosage dans le cadre de la FA correspondait à : 5 mg, 1 comprimé deux fois par jour (1 le matin et 1 le soir).
 - Il existe la possibilité d'une réduction de dose à 2,5 mg deux fois par jour, si un patient présente deux des trois critères ci-après :
 - Âge > 80 ans
 - Poids < 60 kg
 - Créatinine > 15 mg/L.
 2. Le **DABIGATRAN** est utilisé à 220 ou 300 mg par jour en deux prises quotidiennes. La plus faible dose est indiquée si le patient est âgé de plus de 80 ans, si co-traitement par vérapamil ou après évaluation du risque thromboembolique et hémorragique pour certains groupes de patients (âgé de 75 à 80 ans, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, insuffisance rénale modérée, autres patients à risque augmenté de saignement). Il est contre-

indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

3. Le **RIVAROXABAN** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en une prise quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 ml/min). Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale.
4. Nous avons considéré que les patients étaient normodosés en **AVK** (FLUINDIONE et WARFARINE) quand l'INR était dans la zone cible fixée, le plus souvent entre 2 et 3.

E. Analyse statistique des données

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviations standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test t de Student pour les variables numériques gaussiennes, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les variables numériques non gaussiennes.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

F. Aspect éthique

Cette étude a été réalisée en accord avec le département de protection des données du CHU de Lille en déclarant le registre des patients ayant été suivis en HDJ mémoire aux Bateliers entre 2018 et 2021. Cette étude a donc obtenu une autorisation : attestation de déclaration du traitement informatique obtenue -référence DEC22-311 (cf. annexe 4)

III. Résultats

A. *Caractéristiques descriptives de la population de l'étude*

1. *Population d'étude*

Dans notre étude, 1 191 patients ont été accueillis en HDJ mémoire entre 2018 et 2021. 968 patients ne présentaient pas de FANV et n'ont ainsi pas été inclus.

Parmi les 223 patients qui présentaient un antécédent de FANV, 26 d'entre eux étaient présents « en doublons », c'est-à-dire qu'ils avaient consulté en HDJ, 2 fois entre 2018 et 2021. Nous n'avons gardé pour notre étude que les données concernant leur première hospitalisation.

Ainsi **197** patients ont pu être inclus dans notre travail. (Cf. figure 1, diagramme de flux p42).

2. *Caractéristiques de la population*

a) *Caractéristiques socio-économiques et antécédents*

(tableau 1 p43/44)

Parmi les 197 patients inclus, d'âge moyen 84,5 ans, 62,4 % étaient des femmes.

La plupart des patients au moment de l'inclusion vivait au domicile (84,3%) et seulement 1,5 % de la population d'étude était isolé sur le plan social.

Les patients présentaient une indépendance fonctionnelle relativement conservée du fait d'un ADL médian de 5 (IQR 4,0 ; 5.5). Leur IADL, témoin d'une autonomie aux activités instrumentale moins préservée, retrouvait un score médian de 1 (IQR 1.0 ; 2.0).

42.6 % des patients avaient un antécédent de chute.

En ce qui concerne la gestion des médicaments : seulement 30% des patients géraient leur traitement. Une grande majorité de nos patients se faisait aider par un proche (16.2%) ou délivrance par un soignant (53.3%).

En ce qui concerne les comorbidités, le score de Charlson moyen était élevé de 6.5.

Ainsi, 26,9 % des patients étaient dénutris selon les recommandations retenues de l'HAS (27,9 % souffraient de diabète).

Les principaux antécédents des patients étaient :

- Cardio-vasculaires avec 73,1 % des patients qui souffraient d'HTA, 22,8 % avaient présenté au moins un AVC et 14,2% un AIT, 13,7 % des patients présentaient une atteinte vasculaire périphérique. 22,8 % des patients avaient déjà présenté un infarctus du myocarde et 27,9 % des patients étaient considérés comme insuffisants cardiaques.
- Les antécédents d'anémie représentaient 13,7 % des patients de l'étude. Certains patients présentaient des antécédents de saignement avec notamment :
 - 3 % de saignement digestif (étiologie précise non indiquée dans le dossier)
 - 4,6 % d'ulcère d'origine digestif

- 4,1 % de saignement cérébral
- 5,1 % d'hématome sous-dural
- Le score de CHA2DS2VASC moyen était de 4.9 (risque d'AVC) et le score d'HASBLED moyen (risque hémorragique) était à 2,6.
- Un petit quart des patients (23,4%) présentait un antécédent d'insuffisance rénale chronique
 - o 17,8 % des patients en insuffisance rénale groupe 1 (clairance comprise entre 30 et 60)
 - o 4,6 % des patients en insuffisance rénale groupe 2 (clairance comprise entre 15 et 30 ml/min)
 - o 1 % des patients en insuffisance rénale groupe 3 (clairance < à 15 ml/min)
- En ce qui concerne les traitements concomitants, une forte majorité de patients recevait des antihypertenseurs et des hypolipémiants. Pres de 30 % de nos patients étaient diabétiques mais seulement 17.8% étaient traités. Un petit tiers était sous Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). On peut aussi remarquer que plus d'un tiers des patients recevait un antidépresseur. (Cf. *tableau 1 p43/44*)

b) Analyse du statut cognitif

La plupart des patients de l'étude présentait un trouble neuro cognitif, (MMS moyen élevé à 21,8/30, score à l'échelle de Mattis moyen 120/144). On remarque que pour 4,6 % des patients, le diagnostic retenu était celui d'une simple plainte mnésique sans

réel trouble cognitif authentifié à l'issu du bilan mémoire réalisé et 26 % des patients étaient diagnostiqués MCI.

Un nombre important de patients souffrait de TNC (137/197, 69.4 %)

22,4 % des patients avaient obtenu le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

10,2 % des patients avaient obtenu le diagnostic de démence vasculaire.

31,6 % des patients avaient obtenu le diagnostic de démence mixte.

Un patient présentait une démence à corps de LEWY.

Deux patients présentaient une démence associée à la maladie de PARKINSON.

Deux patients présentaient des TNC pouvant être associés à une alcoolisation chronique.

Et enfin, 3% des patients présentaient d'autres types de troubles cognitifs (comme une paralysie supra nucléaire progressive, troubles cognitifs en lien avec une hydrocéphalie à pression normale...)

L'ensemble des caractéristiques descriptives des patients décrits à l'inclusion est présenté dans le **Tableau 1**. (p43/44)

**c) Caractéristiques de l'usage des traitements
anticoagulants**

Dans cette étude, sur les 197 patients présentant une FANV, 166 patients (84,3%) étaient traités par anticoagulants. Une part non négligeable de patients (**31, 15.7%**) **n'était pas traitée**.

En analysant nos résultats, nous pouvons signaler cette donnée intéressante : parmi ces 31 patients non anticoagulés, **19 (9,6 %)** des patients étaient sous anti-agrégants plaquettaires. 2 patients n'étaient pas anti-coagulés car ils avaient bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche et n'ont donc pas été intégrés dans le groupe des patients atteints par le mésusage.

Parmi les patients anticoagulés (166), 118 (**71,1 %**) patients étaient sous anticoagulants oraux directs (AOD) : 69 patients étaient sous APIXABAN (35,6 %), 39 sous RIVAROXABAN (20,1%) et 10 sous DABIGATRAN (5,2%).

47 (**28,3%**) étaient traités par AVK : 12,9 % des patients sous COUMADINE et 11,3 % des patients sous FLUINDIONE.

Un patient de l'étude était traité par Héparine de bas poids moléculaire dans le cadre de sa FA.

Parmi les patients anticoagulés (sous AOD ou AVK) 60,2 % étaient normodosés. Le mésusage concernait donc 76 patients avec 21,4 % des patients sous-dosés, une partie minime était surdosée (2,6%) et 15.7 % des patients n'étaient pas anticoagulés.

B. Analyse univariée des patients présentant un mésusage (tableau 2 p45/46)

1. Caractéristiques démographiques des patients atteints de mésusage

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des 76 (39 %) patients qui présentaient un « mésusage » dans leur traitement anticoagulant, c'est-à-dire qu'ils étaient sous-dosés, ou surdosés ou non anticoagulés.

Nous avons ainsi comparé les caractéristiques des patients normodosés (témoins) à celles des patients touchés par le mésusage

Les patients atteints de mésusage étaient principalement des femmes (p à 0,045). Nous pouvons toutefois signaler que notre population était à majorité féminine.

2. Mésusage et traitement anticoagulant

Dans cette étude, 39 % des patients souffraient d'un mésusage. Il s'agissait principalement d'un sous-dosage (21,4 % versus 2,6 % pour le surdosage). 15. 7 % des patients étaient non anti coagulés.

Concernant les AOD, Le traitement le plus souvent touché par le mésusage était l'APIXABAN avec 28,9 % des patients, c'était toutefois le plus utilisé.

Pour les AVK, la répartition est équivalente (tant concernant la prescription que le mésusage, 6 patients au total).

3. *Syndromes gériatriques et polypathologie (tableau 2)*

Il n'est pas apparu de différence significative entre les patients atteints de mésusage et les patients témoins avec un ADL médian de 5 et un IADL médian à 1 (p 0.46). Concernant le score de Charlson, on note une différence significative avec $p=0.030$ avec des patients témoins possédant un score de Charlson médian plus élevé à 7.

Concernant le statut nutritionnel, 26,3 % versus 28 % des patients atteints de mésusage étaient considérés comme dénutris mais cela n'était statistiquement pas significatif.

Concernant les antécédents médicaux :

Les comorbidités les plus représentées chez les patients atteints de mésusage étaient l'hypertension artérielle (73,7 % / 72,9 %, $p=0,90$), l'infarctus du myocarde 27 ;6 % / 20 ;3 %, $p=0.24$ ainsi que le diabète. Cependant, ces antécédents n'étaient pas significativement associés à un risque de mésusage plus important.

Les antécédents d'AIT étaient significativement moins présents chez les patients atteints de mésusage ($p=0.004$).

Si on s'intéresse à la sévérité de l'insuffisance rénale, on peut remarquer une différence significative ($p : 0.005$) entre le groupe de patients témoins et celui atteint par le mésusage.

Les patients atteints de mésusage étaient davantage chuteurs avec 52,6% /35.6 % et $p=0.019$.

Si on examine les risques hémorragiques ou ischémiques, nos données montrent que le score de HASBLED (>3) met en évidence une corrélation significativement

différente entre les 2 groupes ($p=0.016$), ce qui n'est pas le cas pour le score CHA2DS2VASC ($p=0.073$).

4. *Traitements concomitants et mésusage*

Comme les patients témoins, les patients atteints par le mésusage étaient polymédicamentés, sans différence significative entre les 2 groupes.

La prise d'un traitement anti-agrégant apparaissait par contre comme un facteur significativement associé au mésusage avec 31.6 % des patients concernés et un seuil de significativité de $p < 0,001$.

5. *Troubles neuro cognitifs et mésusage*

Un score MMSE plus faible semble être un facteur significativement associé au mésusage ($p = 0.040$) avec un score médian de 21 dans le groupe mésusage et 23 dans le groupe témoin.

Les TNC les plus représentés dans le groupe mésusage étaient les troubles de type démence mixte avec 32 % des patients. Malgré cela, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes avec un $p= 0,89$.

Il semble toutefois lorsque l'on analyse le tableau 2, que la répartition des diagnostics portés à l'issue du bilan mémoire soit équivalente dans les deux groupes (absence de sur ou sous-représentation d'un diagnostic).

Ces résultats sont détaillés dans **les tableaux 2 et 3**. (*p 45/46 et p47*)

C. Comparaison des caractéristiques des patients non anticoagulés par rapport à ceux anticoagulés (tableau 4 p48/49)

Nous avons voulu aussi nous intéresser aux patients non anticoagulés alors qu'ils présentaient une FANV et avaient donc une raison valable de recevoir un traitement anticoagulant.

Parmi les 197 patients, **31** ne recevaient pas de traitement anticoagulant.

Seulement **6** d'entre eux présentaient une contre-indication définie et discutée dans le dossier médical du patient, il s'agissait d'une contre-indication posée soit par le cardiologue ou de façon pluridisciplinaire avec différents professionnels de la santé (souvent médecin gériatre, cardiologue et médecin généraliste).

Si on examine les données du tableau 4, on note que les patients non anticoagulés n'étaient pas plus âgés, n'avaient pas un petit poids, n'étaient pas plus dénutris, avaient un score ADL, IADL identiques. Les comorbidités n'étaient pas réellement différentes. L'évaluation du risque hémorragique, les antécédents de saignements sont identiques dans les deux populations.

Ils étaient toutefois davantage chuteurs (54.8 %/ 40.4 %) avec un score MMS plus bas, en lien avec des TNC plus sévères (mais non significatif, p=0.08).

Si l'on examine les traitements concomitants, on retrouve la prise d'un traitement antiagrégant (61.3 %/ 8.4 %, p < 0.001) en lieu et place probable d'un traitement anticoagulant.

Ces résultats sont détaillés dans le **tableau 4.** (p48/49)

IV. Discussion

A. Principaux résultats

Les principaux résultats mettent en évidence que notre population est à majorité féminine, d'âge moyen 84,5 ans, souffrant d'importantes comorbidités cardiovasculaires et polymédicamentée. Sur les 4 ans de l'étude, plus des 3 / 4 des patients à l'issu du bilan mémoire ont reçu un diagnostic de TNC (minime ou majeur). Sur les 197 patients présentant une FANV, 166 patients (84%) étaient traités par anticoagulants : 118 (71,1 %) patients étaient sous anticoagulants oraux directs et 47 (28,3%) étaient traités par AVK. Une part non négligeable de patients (31, 16%) n'était pas traitée.

Parmi les patients anticoagulés (AOD ou AVK), 60,2 % étaient normodosés, 21,4% étaient sous-dosés, 2,6 % étaient surdosés.

Le mésusage concernait donc 76 patients avec une part prépondérante de patients sous-dosés, une partie minime était surdosée (2,6%) et 29 patients étaient non anticoagulés. **19 (9,6 %)** des patients étaient sous anti-agrégants plaquettaires.

En analyse univariée, (patients normodosés/ patients souffrant de mésusage), nous avons mis en évidence que les patients témoins souffraient davantage d'insuffisance rénale chronique modérée ($p < 0,005$) et présentaient un risque hémorragique supérieur ($p = 0.016$). Les patients souffrant de mésusage étaient quant à eux davantage chuteurs ($p = 0.019$) et plus déments ($p = 0.040$).

Lors de nos analyses concernant les patients non anticoagulés versus ceux bénéficiant d'une anticoagulation, nous avons retenu que les premiers présentaient des TNC plus sévères et bénéficiaient davantage d'une prescription d'antiagrégants plaquettaires (61.3 % / 8.4, $p < 0.01$).

B. Forces et limites de notre étude

1. Limites

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit en effet, d'une étude monocentrique et rétrospective pour laquelle les données ont été recueillies à postériori.

Nous avons étudié la population sur 4 ans mais notre étude reste basée sur de petits échantillons.

Une autre limite qui pourrait être retenue est aussi le fait que nous n'avons pas étudié le mésusage concernant chaque anticoagulant du fait de petits échantillons et du fait aussi de la part prépondérante de prescription de l'APIXABAN.

Par ailleurs, du fait du caractère rétrospectif de notre travail, nous n'avons pas interrogé les patients (et leurs aidants) concernant leurs connaissances sur leur FANV et le traitement associé. Cela aurait permis de connaître l'implication des patients dans ces maladies chroniques. De plus, nous avons décidé dans notre étude de ne pas réévaluer la prescription à 6 mois ou 1 an du fait de difficultés techniques (nécessité de recontacter chaque patient individuellement et de retracer les modifications de posologie, tous les patients n'ont pas été revus en consultation de suivi notamment du fait de la COVID).

2. Forces

Tout d'abord, la principale force de notre travail réside dans le fait que nous avons pris pour étude une population gériatrique, souvent exclue dans les études. De nombreuses études dans la littérature s'intéressent à la problématique de la conformité et du mésusage des traitements anticoagulants dans la FA mais celles concernant la population âgée ne sont pas fréquentes notamment celles faisant le lien avec les TNC. Il n'y avait pour cette étude qu'un seul examinateur permettant une analyse reproductible pour chaque patient et permettant d'éviter au maximum les biais de recueil d'information.

Compte tenu de nos résultats, nous avons choisi de discuter quelques éléments au vu des données de la littérature.

C. Conformité et mésusage

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la conformité des posologies des traitements anticoagulants de nos patients suivis en HDJ mémoire. Cette dernière a été évaluée selon les recommandations de la HAS (32).

Dans notre étude, nous pouvons observer que 60 % de nos patients sont normodosés en ce qui concerne leur traitement anticoagulant ce qui constitue un relatif bon résultat mais qui soulève certaines questions. Un travail de thèse réalisé à l'hôpital de Valenciennes sur cette thématique retrouve ce chiffre (33).

Les patients normodosés sont dans notre étude, principalement des patients de sexe masculin, avec un MMS plus élevé de manière significative. Ils présentaient plus

fréquemment un antécédent d'AIT, ils étaient moins chuteurs, étaient plus souvent atteints d'insuffisance rénale chronique (DFG compris entre 30 et 60) et présentaient moins d'antécédents de saignement cérébral.

Concernant la prescription des médicaments, Les sujets âgés peuvent être victimes d'un mésusage (overuse, d'underuse ou misuse) (34). Concernant la prescription des anticoagulants, le mésusage peut toucher 32 % des patients avec préférentiellement un sous-dosage (patient plus jeune, score CHA2DSVAS2C plus faible, et IMC plus élevé) (35). On peut ici signaler que des travaux sur la fin de vie des patients âgés ont mis en évidence que 1 /3 des malades souffrant de TNC majeurs étaient toujours sous anticoagulants dans les 6 derniers mois de leur vie. Les auteurs ont ainsi montré que ce traitement prolongé augmentait le taux de décès ainsi que le risque d'hémorragies intracrâniennes et ne modifiait pas le risque d'AVC (36–39).

TNC et mésusage (mauvaise observance) peuvent être en lien avec une absence d'accompagnement (40). Dans notre travail, la majorité des patients étaient aidés dans la prise de leur traitement (par un proche ou un soignant). Ce mésusage concerne davantage les AOD que les AVK (une surveillance régulière est possible via le dosage de l'INR).(40) Dans notre étude, les patients souffrant le plus du mésusage étaient les patients sous APIXABAN et RIVAROXABAN, données également retrouvées dans la littérature (30,35,41). On peut signaler une évolution des prescriptions au fil des ans de notre étude : initialement la part des AVK était prépondérante puis la tendance s'est inversée. Les prescripteurs ayant ainsi suivi les nouvelles recommandations (32).

D. Mésusage et sous-dosage...

Dans notre étude, les patients concernés par le mésusage souffraient majoritairement d'un sous-dosage en anticoagulant avec 21,4 % des patients concernés. Les études consultées sont en accord avec nos résultats. En effet, les patients souffrent majoritairement d'un sous-dosage en anticoagulant avec par exemple une estimation d'un mésusage des AOD estimé selon l'ANSM à 10 % toutes indications confondues. (29) Dans notre étude, il ne nous a pas été possible, compte tenu des petits échantillons de définir précisément les caractéristiques des patients sous dosés. Les articles évoquent toutefois les problématiques en lien avec le sous dosage. Il concernerait plutôt les « sujets âgés fragiles » qui ne seraient pas traités ou sous dosés (33). Les patients âgés d'au moins 85 ans, les femmes ou les patients avec des comorbidités (maladies coronariennes, diabète, maladie rénale, antécédents de chute, saignements gastro-intestinaux ou cérébraux) sont clairement à risque de sous-dosage (42,43). La problématique des antécédents de chute, de saignements et de TNC sévères et l'absence d'antidote facile à utiliser en routine semble aussi un frein à la conformité d'une bonne prescription. Or, le sous-dosage en lui-même constitue un facteur de risque majeur de récurrence d'AVC ischémique (30,37,41). Le sous-dosage répond ainsi à une peur du prescripteur concernant des effets indésirables en sous-estimant le risque thrombotique par rapport au risque hémorragique potentiel (44).

E. Mésusage et surdosage...

Le surdosage ne représentait qu'une infime partie de notre population d'étude (2,6%), résultat en accord avec les données de la littérature (35). Ces sujets, bien que non

majoritaires dans le cadre du mésusage, sont toutefois davantage à risque de saignements notamment gastro-intestinaux ou intracérébraux avec des conséquences dramatiques à terme (45–48). Dans notre étude, nos faibles échantillons ne nous ont pas permis d'affiner les résultats. On note toutefois une proportion non négligeable de patients dénutris et ou présentant une insuffisance rénale. Ces paramètres sont essentiels dans la problématique du surdosage (49,50). Les AVK, très longtemps prescrits en première intention, (ils sont apparus avant les AOD) sont toutefois moins efficaces et ont davantage d'effets secondaires surtout s'il existe une problématique de surdosage (47,50,51). Ils sont souvent également sujets au risque de surdosage du fait d'interactions médicamenteuses nombreuses et intervenant rapidement chez nos patients âgés souvent polymédiqués (52).

F. Encore trop de patients non anticoagulés ...

1. Les raisons de ne pas anti-coaguler les patients

Dans notre étude, nous avons montré que 31 patients (15.7 %) étaient non anticoagulés. Parmi, ces 31 patients, seulement 6 patients présentaient une contre-indication réelle. Les patients non anticoagulés étaient principalement des femmes, atteints de TNC, plus sévères avec des antécédents de saignements (digestifs, cérébraux) et étaient des chuteurs. Il semble que comme pour le sous-dosage, les prescripteurs aient évalué la balance bénéfique (prévention du risque thrombotique) - risque (risque hémorragique) en faveur de ce dernier.

Une première hypothèse que l'on peut évoquer est celui des interactions médicamenteuses potentielles avec les anticoagulants : dans notre travail, un petit

tiers des patients sont sous IPP et 67 % des patients sont sous antidépresseurs, et notamment près de 50 % des patients non anticoagulés. En effet, il est connu que la prise concomitante d'un AOD et d'un antidépresseur peut augmenter le risque de saignement, puisque sur le plan purement pharmacodynamique, les antidépresseurs entraînent une altération de l'agrégation plaquettaire et prolongent le temps de saignement (53–55). Les antidépresseurs augmentent même le risque de FA (56). La dépression apparaît également comme un facteur de risque de démence (25). Il s'agit d'une donnée très intéressante car bon nombre de patients âgés souffrent de TNC et de dépression et il est souvent très difficile de les traiter correctement, car leurs symptômes sont souvent négligés (25,53,57).

Si on étudie la littérature, on retrouve des articles intéressants concernant la non prescription. Ainsi le pourcentage de patients en FA sans contre-indication à l'anticoagulation et ne recevant pas d'anticoagulant varie de 23 à 65 % selon les études (58). Cette sous-prescription résulte non seulement de la sous-estimation du risque thromboembolique dans la FA mais aussi de la surestimation du risque hémorragique. Pour s'en convaincre, MAN-SON-HING et al, explique, pour que le risque hémorragique de la warfarine soit supérieur à son bénéfice, (prévention de la thrombose), dans la FA chez une personne âgée, le patient devrait chuter au moins 295 fois par an... (59)

2. Les anti-agrégants au profit des anticoagulants

Nous avons montré que parmi les patients non anticoagulés, 61,3 % étaient sous anti-agrégant plaquettaire (Aspirine et Plavix* notamment). Ce résultat est très intéressant, car l'on peut se demander si un patient sous anti-agrégant (peut-être du fait de comorbidités particulières) est réellement protégé du risque cardio-embolique de la FA. On sait toutefois qu'un traitement par anti-agrégant ne protège pas du risque d'AVC et présente également un risque hémorragique non négligeable (60,61).

Il semble cependant que la prescription d'un anti-agrégant plutôt que celle d'un anticoagulant réside dans la peur du prescripteur des effets indésirables de ces derniers chez des patients âgés souvent plus « fragiles et comorbides » (61).

G. Liens entre mésusage et comorbidités ?

Notre étude a montré que les patients souffrant de mésusage ne présentaient pas forcément plus de comorbidités que les patients bien anticoagulés, il s'agissait souvent du contraire (témoignant là d'une bonne prise en soins). Les patients présentaient la plupart du temps des comorbidités associées à leur FA comme l'HTA, le diabète, l'insuffisance cardiaque ou encore des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Les facteurs de risque vasculaire contribuent au déclin cognitif mais il est possible d'agir sur ces facteurs en traitant correctement le diabète, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies. Les patients non traités pour ces comorbidités présentent en effet un déclin cognitif plus rapide que ceux traités (23,24). Ces facteurs de risque vasculaire ont un lien avec ces pathologies associées. Les patients souffrant de ces pathologies

sont souvent plus difficiles à traiter avec une crainte d'utiliser les AOD (peur du risque hémorragique), une complexité du schéma posologique (nécessité d'adaptation des posologies, contre-indications) et l'absence d'antidote pratique (23).

Les fumeurs et les patients consommant de l'alcool sont également à plus haut risque de démence. La problématique des addictions et de la prescription des anticoagulants chez les patients âgés est peu étudiée dans la littérature. Dans notre étude, 36 patients consommaient de l'alcool et 4 fumaient. Cela constitue de faibles effectifs. Cependant, la littérature illustre bien que le fait de fumer augmente le risque de démence (même s'il est parfois difficile d'établir un lien précis du fait des décès prématurés des patients fumeurs) (62,63). Une meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaire, tabac, FA, ... sont ainsi des éléments à prendre en compte pour prévenir le risque de survenue de démence (25,57).

La problématique des sujets âgés est le fait qu'ils sont polymédiqués avec de nombreuses interactions médicamenteuses ce qui peut rendre le prescripteur plus fébrile face à la prescription des anticoagulants (34).

De nombreux efforts restent à faire sur la bonne prise en charge des comorbidités de nos sujets âgés. La moindre intervention sur les facteurs de risque vasculaire et les comorbidités aura un impact bénéfique sur la prise en charge du déclin cognitif et on pourra ainsi espérer son ralentissement.

H. Moins bonne prise en soins des femmes ?

Dans notre étude, la population était principalement représentée par des femmes (62,4% sur l'ensemble de notre population d'étude). Les femmes étaient également celles qui souffraient le plus de mésusage (70,5 %). Les études concernant les femmes âgées sont rares. Ces dernières participent peu aux protocoles de recherche. Elles représentent toutefois la part prépondérante de la population gériatrique (malgré une prévalence de la FA plus importante chez l'homme (12). Nous n'avons malheureusement pas étudié dans notre étude le profil en particulier des femmes atteintes de mésusage et notamment l'impact sur les TNC. Nous avons toutefois retenu quelques données de la littérature que nous souhaitons citer. En effet, dans une étude publiée en 2022, l'auteur établit un lien entre le déclin cognitif et les facteurs de risque ou comorbidités cardio-vasculaires. Ainsi une femme qui présenterait ces prédispositions, verrait ses performances diminuer de moitié sur les tests cognitifs présentés et l'auteur d'insister sur le fait de développer des biomarqueurs spécifiques aux femmes (64). Selon HUO *et al*, il existe, chez les femmes, une association entre la présence de facteurs de risque vasculaire à la quarantaine et le déclin cognitif ultérieur. Plus encore, cette association est plus importante chez les femmes malgré une prévalence plus importante chez les hommes, soulignant l'extrême importance de la bonne prise en charge de ces facteurs chez ces dernières (65).

Il paraît donc indispensable de développer une prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires (notamment la FA) autant chez la femme que chez l'homme afin de réduire ces différences (64).

I. FANV, anticoagulants et troubles neurocognitifs

Dans notre étude, nous nous intéressons principalement aux patients âgés suivis en HDJ mémoire et atteints de FA. Il est évoqué dans la littérature que certains facteurs de risque sont pourvoyeurs de démence comme notamment, l'hypertension artérielle, le diabète, l'isolement social, la dépression ou encore l'obésité (66). Certaines études montrent même que des facteurs de risque cardiovasculaires présents à l'âge de 45, 50 ans (*midlife*) sont significativement associés à une moins bonne perfusion cérébrale à un âge plus avancé et donc à un risque de TNC plus sévères (67).

On sait aussi maintenant que des facteurs de risque cardio-vasculaires longtemps négligés ont un impact négatif important sur les dépôts amyloïdes (22,68). Ils accélèrent même la maladie d'Alzheimer(22,23). Une meilleure prise en charge de ces facteurs réduit l'incidence, la prévalence et l'évolutivité des démences (17,18,69).

De nombreuses études retrouvent une association significative entre l'existence d'une hypertension artérielle et la survenue de troubles cognitifs et de démences plusieurs années plus tard. (10,69). Or, dans notre étude, on constate que près de 3/4 de notre population d'étude (73,1%) souffre d'HTA et une part très importante d'entre-eux souffre de mésusage quant à la prescription des anticoagulants. Il est indispensable de traiter l'HTA en sus de la FANV du sujet âgé afin d'agir sur les TNC (24).

La FA est désormais connue pour être un facteur de risque d'apparition de TNC (16,18). Selon l'étude de DONGMIN *et al*, le risque de démence est significativement augmenté chez les patients souffrant de FA, en lien avec un risque accru de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire à terme(18)

Il est également démontré que l'utilisation d'une anti coagulation orale est liée à une incidence décroissante de la démence (23). La FA est reconnue comme un facteur accélérant le déclin cognitif et provoquant un plus haut risque de démence, et cela s'expliquant également en partie par l'incidence plus importante des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de FA, D'où l'importante nécessité de la bonne prise en charge de tous ces facteurs (70,71). Cette association est d'autant plus forte que les patients atteints de FA sont jeunes (du fait d'une plus grande période de vie avec la FA et de risque associé) (16).

L'association entre FA et démence est donc bien connue et étudiée dans la littérature mais il reste parfois peu clair de savoir si l'anticoagulation orale offre une réelle protection. Dans une étude suédoise réalisée en 2018, sur 444 106 patients, dans une population de patients ayant eu un diagnostic hospitalier de FA sans diagnostic de démence, les résultats ont montré que les patients qui étaient anticoagulés présentaient un risque 29 % plus faible de présenter une démence ultérieure que les patients sans anticoagulants (72). Ainsi, le risque de survenue de démence est plus important chez les patients souffrant de FA non anticoagulée (73).

Concernant le choix de l'anticoagulant (AVK ou AOD), les études ont montré que les AOD sont plus efficaces que les AVK dans la prévention du MCI et des démences chez les patients souffrant de fibrillation atriale (74,75). Ces résultats de la littérature sont de ce fait tout à fait concordants avec ceux de notre étude puisque nous avons pu constater que les personnes souffrant de mésusage étaient ceux qui présentaient un MMS plus faible et donc avec des TNC plus marqués. Il semble indispensable de

prendre en compte ces résultats afin de mieux anti coaguler la population âgée souffrant de FA et d'agir en conséquence sur le possible développement des TNC.

V. CONCLUSION

Notre étude a donc montré que dans notre population âgée souffrant de fibrillation atriale et suivie en HDJ mémoire, une petite moitié d'entre eux souffrait de mésusage (39%), qu'il s'agisse d'un sous-dosage en anticoagulant (21,4 %), d'un surdosage (2,6%) ou alors d'une absence de traitement anticoagulant injustifiée (15,7%).

Ces patients présentaient souvent des comorbidités importantes et une poly médication jouant un rôle majeur dans le mésusage des anticoagulants ainsi que dans le développement ou l'aggravation potentiel de troubles cognitifs.

Cette étude permet, dans une population de sujets âgés atteints de FA, d'évaluer la conformité de posologies des traitements anticoagulants avec ses facteurs limitants et protecteurs. Il semble absolument nécessaire de mettre en place une meilleure prise en charge des facteurs de risque et comorbidités cardiovasculaires, dont notamment la fibrillation atriale dans cette population à risque de complications sérieuses et aux conséquences potentiellement graves.

VI. PERSPECTIVES

Il est nécessaire pour le praticien en consultation mémoire d'évaluer la prescription des anticoagulants notamment le mésusage chez les patients âgés « fragiles » (chuteurs, dénutris, souffrant de troubles cognitifs, insuffisants rénaux).

L'HDJ mémoire devrait être un bon moyen de faire le point lors de cette journée sur la prise en charge des facteurs de risques vasculaires et les traitements associés.

Il semble nécessaire d'améliorer les connaissances des médecins sur l'utilisation des anticoagulants oraux et de les accompagner dans leur prescription afin de diminuer la peur associée à leur prescription dans notre population de sujets âgés.

Il pourrait être intéressant également au vu de cette étude et des données qui existent, de réfléchir à de futurs essais sur les traitements de la FA (notamment chez la femme âgée) en visant en parallèle à réduire le risque de TNC.

Il est indispensable de définir un parcours de soins précis associant les aidants, les soignants du quotidien du patient, le médecin traitant et le pharmacien à ces évaluations afin d'optimiser la prise en charge. A terme, il pourra être tout à fait intéressant d'impliquer dans le suivi des patients, les infirmier(e)s en pratique avancée. On peut aussi imaginer, même chez les patients âgés, l'utilisation et le développement de la « médecine connectée » et de « l'IA » (applis mobiles pour dépister les FA paroxystiques, alertes si survenue d'une insuffisance rénale, d'interactions médicamenteuses ou si nouvelle prescription associée inappropriée...).

L'enjeu actuel est donc de prévenir l'apparition des maladies cérébro-cardiovasculaires par une meilleure prise en charge des facteurs de risques vasculaires. Ceux-ci accélèrent en effet l'évolution de la maladie d'Alzheimer et restent à ce jour l'un des rares facteurs de risque accessibles à la prévention.

VII. FIGURES et TABLEAUX

Figure 1 : Diagramme de flux

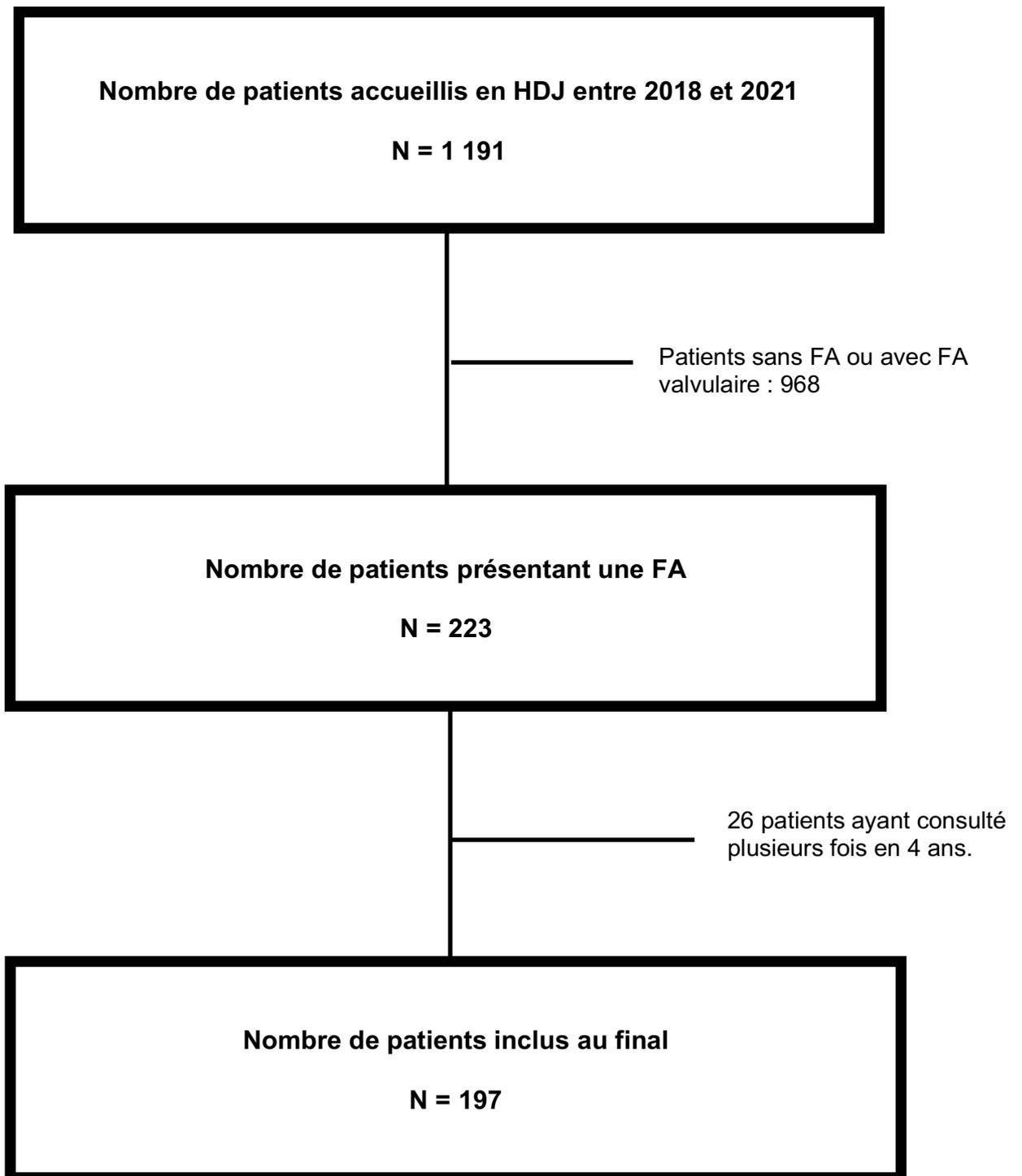


Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude

N = 197 (%)	
Age en années	84,5 ± 5,4
Sexe	
Masculin	74 (37,6)
Féminin	123 (62,4)
Situation socio-démographique	
• Patient isolé	3 (1,5)
• Domicile + conjoint...	166 (84,3)
• Institution	28 (14,2)
Données anthropométriques	
• Poids (moy, DS)	71,4 (16)
• IMC (moy, DS)	27 (5,4)
• Dénutrition	53 (26,9)
Gestion du traitement	
• Par le patient	60 (30,5)
• Par le conjoint, la famille	32 (16,2)
• Par un soignant	105 (53,3)
Autonomie	
• ADL médian (Q1 ; Q3)	5 (4.0 ; 5,5)
• IADL médian (Q1 ; Q3)	1 (1.0 ; 2.0)
Comorbidités	
• HTA	144 (73,1)
• IDM	45 (22,8)
• Insuffisance cardiaque	55 (27,9)
• Atteinte vasculaire périphérique	27 (13,7)
• Diabète	55 (27,9)
• AVC	45 (22,8)
• AIT	28 (14,2)
• Antécédents de saignement	
• Saignement digestif	6 (3)
• Ulcère	9 (4,6)
• Saignement cérébral	8 (4,1)
• HSD	10 (5,1)
• Anémie	27 (13,7)
• Insuffisance rénale chronique :	46, (23,4)
• IRC stade 1	35 (17,8)
• IRC stade 2	9 (4,6)
• IRC stade 3	2 (1)
• Insuffisance hépatique	2 (1)
• Insuffisance pulmonaire	18 (9,1)
• Antécédents de chute	84 (42,6)
• Intoxication	
• Alcool	36 (18,3)
• Tabac	4 (2)
• Score de Charlson	6,5 ± 1,9
Pas de traitement anticoagulant	31 (15,7)

Traitement anticoagulant	N = 166 (84%)
• AOD	N = 118 (71,1)
• APIXABAN	69 (35,6)
• PRADAXA	10 (5,2)
• RIVAROXABAN	39 (20,1)
• AVK	N = 47 (28,3)
• FLUINDIONE	22 (11,3)
• WARFARINE	25 (12,9)
• Autre traitement anticoagulant :	
• HBPM	1 (0,6)
Conformité du traitement anticoagulant	N= 166 (%)
• Normodosage	118 (60,2)
• Sous-dosage	42 (21,4)
• Surdosage	5 (2,6)
• Donnée manquante (pas de posologie)	1
Traitements concomitant	N = 197(%)
• AAG	33 (16,8)
• Antiarythmique	60 (30,5)
• Bêtabloquant	119 (60,7)
• Inhibiteur calcique	49 (24,9)
• IEC	48 (24,4)
• ARA II	34 (17,3)
• Hypolipémiant	85 (43,1)
• Diurétiques	97 (49,2)
• IPP	62 (31,5)
• Anti-diabétique	35 (17,8)
• Anti-dépresseur	67 (34)
Scores de risque	
• CHA2DS2VASC (moy,DS)	4,9 (1,5)
• HASBLED (moy,DS)	2,6 (1,5)
Statut cognitif	N= 197 (%)
• MMSE, (moy,DS)	21,8 (4,4)
• ≥ 20, N (%)	140 (71,1)
• < 20, N (%)	57 (28,9)
• MATTIS (moy, DS)	120,1 (13,4)
• Diagnostic mnésique	
• Plainte sans trouble	9 (4,6)
• MCI	51 (26)
• Alzheimer	44 (22,4)
• Vasculaire	20 (10,2)
• Mixte	62 (31,6)
• Lewy	1 (0,5)
• Parkinson	2 (1)
• Alcool	2 (1)
• Autres	6 (3)

Tableau 2 : Comparaison des patients normodosés (témoins) à ceux concernés par le mésusage (patients sous ou surdosés, ou non anticoagulés). Analyses univariées.

	Patients témoins (N=118)	Mésusage (N=76)	P value
Age	85.0 [5.8]	83.8 [4.7]	0.11
Sexe			
Masculin	51 (43.2%)	22 (28.9%)	0.045
Féminin	67 (56.8%)	54 (71.1%)	
Poids	71.6 [16.3]	71.3 [15.6]	0.88
Type de traitement anticoagulant utilisé			
Apixaban	47 (39.8%)	22 (28.9%)	
Dabigatran	8 (6.8%)	2 (2.6%)	
Rivaroxaban	22 (18.6%)	16 (21.1%)	
Fluindione	19 (16.1%)	3 (3.9%)	
Warfarine	22 (18.6%)	3 (3.9%)	
Comorbidités			
HTA	86 (72.9%)	56 (73.7%)	0.90
DIABETE	36 (30.5%)	19 (25%)	0.41
AVC	30 (25.4%)	14 (18,4%)	0.26
AIT	24 (20.3%)	4 (5.3%)	0.004
IDM	24 (20.3%)	21 (27,6%)	0.24
IC	39 (33.1%)	16 (21.5%)	0.07
CHARLSON	7.0 [5.0 ; 8.0]	6.0 [5.0 ; 7.0]	0.030
Patients chuteurs	42 (35.6%)	40 (52.6%)	0.019
Délivrance du traitement			
Le patient	38 (32.2%)	22 (28.9%)	0.60
Aidant familial	20 (16.9%)	10 (13.2%)	
Soignant	60 (50.8%)	44 (57.9%)	
Dénutrition	33 (28.0%)	20 (26.3%)	0.60
Autonomie			
ADL	5.0 [4.5 ; 5.5]	5.0 [3.8 ; 6.0]	0.55
IADL	1.0 [1.0 ; 3.0]	1.0 [0.0 ; 2.0]	0.46
Diagnostic sur le plan cognitif			
Plainte sans trouble	6 (5.1%)	3 (4.0%)	0.89
MCI	28 (23.7%)	23 (30.7%)	
Maladie d'ALZHEIMER	26 (22.0%)	16 (21.3%)	
Démence vasculaire	13 (11.0%)	6 (8.0%)	
Démence mixte	38 (32.2%)	24 (32%)	
Autres types de démence	7 (5.9%)	3 (4.0%)	
MMSE	23.0 [20.0 ; 26.0]	21.0 [17.0 ; 24.0]	0.040

Si Insuffisance rénale chronique			
Insuffisance rénale chronique avec clairance < 60 ml/min	28 (23.7%)	6 (7.9%)	0.005
Insuffisance rénale chronique avec clairance > 15 ml/min mais < 30 ml/min	5 (4.2%)	4 (5.3%)	0.74
Insuffisance rénale chronique avec clairance < 15 ml/min	1 (0.8%)	1 (1.3%)	NA
Traitements concomitants			
Traitement anti-agrégant	7 (5.9%)	24 (31.6%)	<.001
Traitement antiarythmique	37 (31.4%)	23 (30.3%)	0.87
Traitement par Bêta-bloquant	73 (61.9%)	44 (58.7%)	0.66
Traitement par Inhibiteur calcique	25 (21.2%)	23 (30.3%)	0.15
Traitement par Inhibiteur de l'enzyme de conversion	26 (22.0%)	21 (27,6%)	0.37
Traitement par Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II	24 (20.3%)	10 (13.2%)	0.20
Traitement Hypolipémiant	51 (43.2%)	33 (43.4%)	0.98
Traitement diurétique	60 (50.8%)	36 (47.4%)	0.64
Traitement par Inhibiteurs de la pompe à protons	33 (28.0%)	27 (35.5%)	0.27
Traitement antidiabétique	25 (21.2%)	10 (13.2%)	0.16
Traitement antidépresseur	40 (33.9%)	26 (34.2%)	0.96
Antécédents de saignements			
Saignement digestif	2 (1.7%)	4 (5.1%)	NA
Ulcère digestif	3 (2.5%)	6 (7.9%)	0.16
Saignement cérébral	2 (1.7%)	5 (6.6%)	0.061
Hématome sous-dural	4 (3.4%)	5 (6.6%)	0.32
Risque hémorragique			
HASBLED	3.0 [2.0 ; 3.0]	2.0 [2.0 ; 3.0]	0.17
>= 3	72 (61.0%)	33(43.4%)	0.016
Risque d'AVC			
CHA2DS2VASC	5.0 [4.0 ; 6.0]	5.0 [4.0 ; 6.0]	0.073
>= 5	74 (62.7%)	41 (52.6%)	0.16

Tableau 3 : Focus : Facteurs associés au mésusage en analyse univariée

Facteurs	Valeurs	p-value
MMSE	21 (17.0 ; 24.0)	0,004
AIT	4 (5,3)	0,004
CHARLSON	6.0 (5.0 ; 7.0)	0,030
Patients chuteurs	40 (52,6)	0,019
Insuffisance rénale chronique avec clairance < 60 ml/min	6 (7,9)	0,005
Traitement anti-agrégant	24 (31,6)	< 0,001
HAS BLED > 3	33 (43,4)	0,016

Tableau 4 : Comparaison des résultats concernant les patients sans traitement anticoagulant versus ceux sous traitement anticoagulant

Variables	Patients non anticoagulés (N=31)	Patients anticoagulés (N=166)	P value
Age moy (DS)	84.0 [4.0]	84.6 [5.6]	0.45
Sexe			
Masculin	11 (35.5%)	63 (38.0%)	0.79
Féminin	20 (64.5%)	103 (62.0%)	
Poids moy (DS)	72.5 [18.7]	71.3 [15.5]	0.69
Dénutrition	5 (16.1%)	48 (28.9%)	0.14
Comorbidités			
HTA	22 (71.0%)	122 (73.5%)	0.77
DIABETE	12 (38.7%)	43 (25.9%)	0.14
AVC	5 (16.1%)	40 (24.1%)	0.33
AIT	2 (6.5%)	26 (15.7%)	0.26
IDM	9 (29.0%)	36 (21.7%)	0.37
IC	5 (16.1%)	50 (30.1%)	0.11
Patients chuteurs	17 (54.8%)	67 (40.4%)	0.13
Autonomie			
ADL	5.0 [4.0 ; 5.5]	5.0 [4.0 ; 6.0]	0.65
IADL	1.0 [0.0 ; 3.0]	1.0 [1.0 ; 2.0]	0.50
Observance du traitement			
Le patient	9 (29.0%)	51 (30.7%)	0.98
Aidant familial	5 (16.1%)	27 (16.3%)	
Soignant	17 (54.8%)	88 (53.0%)	
Traitements concomitants			
Traitement anti-agrégant	19 (61.3%)	14 (8.4%)	<.001
Traitement antiarythmique	5 (16.1%)	55 (33.1%)	0.059
Traitement par Bêta-bloquants	18 (58.1%)	101 (61.2%)	0.74
Traitement par Inhibiteur calcique	11 (35.5%)	38 (22.9%)	0.14
Traitement par Inhibiteur de l'enzyme de conversion	7 (22.6%)	41 (24.7%)	0.80
Traitement par Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II	5 (16.1%)	29 (17.5%)	0.86

Traitement Hypolipémiant	13 (41.9%)	72 (43.4%)	0.88
Traitement diurétique	12 (38.7%)	85 (51.2%)	0.20
Traitement par Inhibiteurs de la pompe à protons	12 (38.7%)	50 (30.1%)	0.34
Traitement antidépresseur	15 (48.4%)	52 (31.3%)	0.066
Traitement antidiabétique	4 (12.9%)	31 (18.7%)	0.44
Diagnostic cognitif			
Plainte sans trouble	0 (0.0%)	9 (5.5%)	.
MCI	13 (41.9%)	38 (23.0%)	
Maladie d'ALZHEIMER	7 (22.6%)	37 (22.4%)	
Démence vasculaire	3 (9.7%)	17 (10.3%)	
Démence mixte	7 (22.6%)	55 (33.3%)	
Autres types de démence	1 (3.2%)	9 (5.5%)	
Démence sévère (MMSE < 20)	13 (41.9%)	44 (26.5%)	0.082
Antécédents de saignements			
Saignement digestif	3 (9.7%)	3 (1.8%)	NA
Ulcère digestif	5 (16.1%)	4 (2.4%)	0.006
Saignement cérébral	4 (12.9%)	4 (2.4%)	0.023
Hématome sous-dural	5 (16.1%)	5 (3.0%)	0.010
HASBLED	3.0 [2.0 ; 4.0]	3.0 [2.0 ; 3.0]	0.23

VIII. Annexes

Annexe 1 : Score de Comorbidité de Charlson

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplegie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodénal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplegie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non métastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
	Total points	30

Observatoire du FROG 2013 : Définitions et scores

Annexe 2 : Score de CHA₂DS₂VASC

Fibrillation atriale Score CHA₂DS₂VASC



Score CHA ₂ DS ₂ VASC	points
C Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
H Hypertension artérielle	1
A₂ Age ≥ 75 ans	2
D Diabète	1
S₂ AVC/AIT/événement embolique	2
V Pathologie vasculaire (coronaropathie, infarctus, artériopathie périphérique ou plaque aortique)	1
A Age 65-74 ans	1
Sc Sex category (féminin)	1

Lip GY et al. Chest 2010

Annexe 3 : Score HAS-BLED

Fibrillation atriale Score HAS-BLED



Score HAS-BLED	points
H ypertension (non contrôlée, ≥ 160 mm Hg)	1
A bnormal renal and liver function (Fonction hépatique ou rénale altérée, (créat. > 200 mmol/l))	1 ou 2
S troke (antécédent AVC, surtout lacune)	1
B leeding (antécédent de saignement ou risque de*)	1
L abile INR (INR instable)	1
E lderly (personne âgée, ex. > 65 ans)	1
D rugs/alcohol (médicaments à risque hémorragique/alcool et toxiques)	1 ou 2

HAS-BLED : littéralement « a saigné » ; *risque de saignement comme une tumeur maligne, une thrombopénie, une anémie, une prédisposition aux chutes... (Pisters et al. Chest 2010)

Annexe 4 : Autorisation



DIRECTION GENERALE
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC22-311

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur BOUZIDI Anthony, en qualité de Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Sujet de thèse: Prescription des anticoagulants chez les patients atteints de FA évalués en HDJ mémoire entre 2018 et 2021**, mis en œuvre en 2018, a bien été déclaré par Clara Del grosso.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 29/11/2022



**Délégué à la protection
des données**

BOUZIDI Anthony
03.20.44.41.00

Centre Hospitalier Universitaire de Lille
2 avenue Oscar Lambret – 59037 Lille Cedex
www.chu-lille.fr



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Object object. Epidemiology of atrial fibrillation. [cité 14 mars 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/185505691?utm_source=linkout
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
3. Choi SE, Sagris D, Hill A, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. janv 2023;21(1):35-56.
4. Wu J, Alsaeed ES, Barrett J, Hall M, Cowan C, Gale CP. Prescription of oral anticoagulants and antiplatelets for stroke prophylaxis in atrial fibrillation: nationwide time series ecological analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1 sept 2020;22(9):1311-9.
5. référentiel cardiologie. fibrillation atriale. In: Médecine cardiovasculaire. elsevier. 2019. (Elsevier Masson).
6. Cardiologie Pratique [Internet]. 2012 [cité 13 août 2023]. Le traitement anticoagulant de la fibrillation auriculaire du sujet âgé - Le point de vue du gériatre. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/009331-therapeutique-situations-cliniques-le-traitement-anticoagulant-de-la>
7. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primer*. 7 avr 2022;8(1):1-23.
8. Lip GYH, Apostolakis S. Atrial fibrillation (acute onset). *BMJ Clin Evid*. 27 nov 2014;2014:0210.
9. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 21 déc 2021;23(1):6.
10. Gawalko M, Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 2023;80(3):523-33.
11. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 27 août 2019;74(8):1107-15.
12. 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]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. juin 2013;11(2):117-43.
13. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol*. oct 2021;37(10):1607-18.
14. SPF. Épidémiologie de la fibrillation atriale en France. Incidence des patients nouvellement traités par un anticoagulant oral, évolutions temporelles et disparités territoriales [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-la-fibrillation-atriale-en-france.-incidence-des-patients-nouvellement-traites-par-un-anticoagulant-oral-evolutions-temporelles-e>
15. Bansal N, Zelnick LR, An J, Harrison TN, Lee M, Singer DE, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Dementia in a Diverse, Community-Based Population. *J Am Heart Assoc*. 21 mars 2023;12(6):e028290.
16. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al.

- Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol.* nov 2015;72(11):1288-94.
17. Johansen MC, Wang W, Zhang M, Knopman DS, Ndumele C, Mosley TH, et al. Risk of Dementia Associated With Atrial Cardiopathy: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 16 août 2022;11(16):e025646.
 18. Kim D, Yang PS, Yu HT, Kim TH, Jang E, Sung JH, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J.* 21 juill 2019;40(28):2313-23.
 19. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients.* 15 nov 2021;13(11):4080.
 20. Ben Hassen C, Fayosse A, Landré B, Raggi M, Bloomberg M, Sabia S, et al. Association between age at onset of multimorbidity and incidence of dementia: 30 year follow-up in Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2 févr 2022;376:e068005.
 21. Tai XY, Veldsman M, Lyall DM, Littlejohns TJ, Langa KM, Husain M, et al. Cardiometabolic multimorbidity, genetic risk, and dementia: a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 1 juin 2022;3(6):e428-36.
 22. Wagen AZ, Coath W, Keshavan A, James SN, Parker TD, Lane CA, et al. Life course, genetic, and neuropathological associations with brain age in the 1946 British Birth Cohort: a population-based study. *Lancet Healthy Longev.* sept 2022;3(9):e607-16.
 23. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 1 sept 2009;73(9):674-80.
 24. Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood Pressure and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke.* avr 2022;53(4):1104-13.
 25. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet.* 8 août 2020;396(10248):413-46.
 26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 août 2023]. Les anticoagulants oraux. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
 27. Haute autorité de santé. Bon usage du médicament. 2013.
 28. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* 15 févr 2017;103(4):307-14.
 29. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. nov 2017;
 30. Vallakati A, Lewis WR. Underuse of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med.* 2016;128(2):191-200.
 31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
 32. Haute autorité de santé. Recommandations HAS.
 33. Cavillon Decaestecker M, Ferret L, Decaestecker K, Gautier S, Verdun S, Tsogli ES. Direct Oral Anticoagulants and Non-valvular Atrial Fibrillation: Compliance with Dose Level Guidelines in Patients Aged 80 Years and Over. *Drugs Aging.* oct 2021;38(10):939-50.
 34. Andro M, Estivin S, Gentric A. [Medicinal prescriptions in geriatrics: overuse, misuse, underuse. Qualitative analysis from the prescriptions of 200 patients admitted in an acute care geriatric unit]. *Rev Med Interne.* mars 2012;33(3):122-7.
 35. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice:

- prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 oct 2018;20(10):1577-83.
36. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 15 oct 2009;361(16):1529-38.
 37. Bahri O, Roca F, Lechani T, Druesne L, Jouanny P, Serot JM, 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.* janv 2015;63(1):71-6.
 38. Huisman BAA, Geijteman ECT, Arevalo JJ, Dees MK, van Zuylen L, Szadek KM, et al. Use of antithrombotics at the end of life: an in-depth chart review study. *BMC Palliat Care.* 16 juill 2021;20(1):110.
 39. Ouellet GM, O'Leary JR, Leggett CG, Skinner J, Tinetti ME, Cohen AB. Benefits and harms of oral anticoagulants for atrial fibrillation in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc.* févr 2023;71(2):561-8.
 40. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm.* mai 2018;24(5):440-8.
 41. Hsu JC, Freeman JV. Underuse of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Contemporary Review. *Clin Pharmacol Ther.* août 2018;104(2):301-10.
 42. Munir MB, Hlavacek P, Keshishian A, Guo JD, Mallampati R, Ferri M, et al. Oral anticoagulant underutilization among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the United States Medicare database. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* avr 2023;66(3):771-82.
 43. Rodríguez-Bernal CL, Sanchez-Saez F, Bejarano-Quisoboni D, Riera-Arnau J, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I. Real-World Management and Clinical Outcomes of Stroke Survivors With Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort in Spain. *Front Pharmacol.* 2021;12:789783.
 44. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* juin 2018;27(6):1546-51.
 45. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 13 janv 2015;131(2):157-64.
 46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
 47. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, Orvoën G, David JP, Chaussade E, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* sept 2021;107(17):1376-82.
 48. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) - PubMed [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315894/>
 49. Hanon O, Jeandel C, Jouanny P, Paccalin M, Puisieux F, Krolak-Salmon P, et al. Anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a position paper. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 déc 2019;17(4):341-54.

50. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 8 juill 2014;130(2):138-46.
51. Kumazawa R, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Direct oral anticoagulants versus warfarin for secondary prevention of cerebral infarction and bleeding in older adults with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc*. juill 2022;70(7):2029-39.
52. Lefebvre MCD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. févr 2016;32(2):169-76.
53. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):47-59.
54. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
55. Shao IY, Claxton JS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Association of Type of Antidepressant Initiation with Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Taking Oral Anticoagulants. *Drugs - Real World Outcomes*. sept 2021;8(3):383-91.
56. Fenger-Grøn M, Vestergaard M, Pedersen HS, Frost L, Parner ET, Ribe AR, et al. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. janv 2019;26(2):187-95.
57. Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, Krokstad S, Håberg AK, Strand BH, et al. Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;66(2):825-33.
58. Doucet J, Gréboval-Furstenfeld E, Tavildari A, M'belo L, Delaunay O, Pesqué T, et al. Which parameters differ in very old patients with chronic atrial fibrillation treated by anticoagulant or aspirin? Antithrombotic treatment of atrial fibrillation in the elderly. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2008;22(5):569-74.
59. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 12 avr 1999;159(7):677-85.
60. 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*. mars 2007;36(2):151-6.
61. Averlant L, Ficheur G, Ferret L, Boulé S, Puisieux F, Luyckx M, et al. Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging*. sept 2017;34(9):701-10.
62. Debanne SM, Bielefeld RA, Cheruvu VK, Fritsch T, Rowland DY. Alzheimer's disease and smoking: bias in cohort studies. *J Alzheimers Dis JAD*. juin 2007;11(3):313-21.
63. Smoking, death, and Alzheimer disease: a case of competing risks - PubMed [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22185783/>
64. Mielke MM, Aggarwal NT, Vila-Castelar C, Agarwal P, Arenaza-Urquijo EM, Brett B, et al. Consideration of sex and gender in Alzheimer's disease and related disorders from a global perspective. *Alzheimers Dement*. 2022;18(12):2707-24.
65. Huo N, Vemuri P, Graff-Radford J, Syrjanen J, Machulda M, Knopman DS, et al. Sex Differences in the Association Between Midlife Cardiovascular Conditions or Risk Factors With Midlife Cognitive Decline. *Neurology*. 8 févr 2022;98(6):e623-32.
66. Schott JM. How preventable is dementia? *Pract Neurol*. déc 2022;22(6):446-7.

67. Suri S, Topiwala A, Chappell MA, Okell TW, Zsoldos E, Singh-Manoux A, et al. Association of Midlife Cardiovascular Risk Profiles With Cerebral Perfusion at Older Ages. *JAMA Netw Open*. 5 juin 2019;2(6):e195776.
68. Ihara M, Washida K. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(1):61-72.
69. Hanon O. Hypertension artérielle et troubles cognitifs. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 nov 2015;2015(242):2-7.
70. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 7 sept 2017;38(34):2612-8.
71. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Kosior D, Jaskulska-Niedziela E, Maroszyńska-Dmoch E, Włosowicz M. Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. mai 2009;67(5):487-93.
72. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging | *Neurology* [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/91/19/e1732>
73. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 févr 2018;39(6):453-60.
74. Cadogan SL, Powell E, Wing K, Wong AY, Smeeth L, Warren-Gash C. Anticoagulant prescribing for atrial fibrillation and risk of incident dementia. *Heart Br Card Soc*. déc 2021;107(23):1898-904.
75. Silverio A, Di Maio M, Prota C, De Angelis E, Radano I, Citro R, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 9 avr 2021;7(FI1):f20-9.

AUTEURE : Nom : DEL GROSSO

Prénom : Clara

Date de soutenance : 29 septembre 2023

Titre de la thèse : Évaluation de la conformité de prescription des anticoagulants oraux (AVK, AOD) chez des patients âgés présentant un antécédent de fibrillation atriale non valvulaire en hôpital de jour mémoire.

Thèse - Médecine – Lille- 2023

Cadre de classement : Gériatrie

DES + FST/option : Gériatrie

Mots-clés : Fibrillation atriale non valvulaire, Anticoagulants oraux, troubles neurocognitifs, mésusage.

Résumé :

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population générale. Elle touche près de 10 % des sujets âgés. La FA est responsable d'environ 1/6 des AVC. L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de la FA. Elle augmente également le risque de troubles cognitifs à terme. Les anticoagulants ont une place majeure dans le traitement de la FA et doivent respecter des règles de prescription précises.

Méthodologie : L'objectif principal de l'étude est d'analyser la conformité des posologies des traitements anticoagulants (AVK ou AOD) chez les sujets âgés souffrant de FA non valvulaire (FAVN), accueillis en hôpital de jour mémoire pour bilan entre 2018 et 2021. Les objectifs secondaires sont d'évaluer s'il existe des liens éventuels entre le mésusage observé et le genre, l'existence de troubles cognitifs ainsi que les comorbidités. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Une analyse univariée a été menée afin d'évaluer la conformité des posologies de traitement anticoagulant.

Résultats : Sur 4 ans, 1191 patients ont consulté dans notre centre. 197 patients avec une FANV ont été inclus, principalement des femmes, d'âge moyen 84,5 ans. Le MMS moyen était à 22/30. Le score de CHA2DS2VASC moyen était de 5. Près de 43 % des patients avaient un antécédent de chute, 23.3% étaient dénutris, 23 % présentaient une insuffisance rénale, plus des 3/4 un antécédent vasculaire. Pour 60% patients anticoagulés, la prescription était conforme aux recommandations. Les patients étaient principalement sous AOD. Le mésusage (39%) concernait surtout les AOD avec principalement des sous-dosages. Les patients souffrant de mésusage étaient significativement plus chuteurs, avaient moins d'antécédents d'AIT, souffraient d'insuffisance rénale modérée, avait des antécédents hémorragiques plus importants et un score MMSE plus faible.

Conclusion : Notre étude a montré que dans notre population âgée souffrant de fibrillation atriale et suivie en HDJ mémoire, 40 % souffraient de mésusage, il s'agissait le plus souvent d'un sous-dosage en anticoagulant. Ces patients présentaient souvent des comorbidités importantes et des troubles neurocognitifs plus sévères que les patients normo dosés.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs : Madame le Docteur Yaohua CHEN, Monsieur le Docteur Nicolas THELLIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Dominique HUVENT-GRELLE