



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Lorraine KROPKA-DUMEL

Le 13 septembre 2011

**Etude rétrospective de l'estimation des risques
ischémiques et hémorragiques par les scores CHADS₂
et HEMORR₂HAGES comparée au choix du traitement
AVK ou antiplaquettaire chez des patients
hospitalisés présentant une fibrillation auriculaire.**

Examineurs de la thèse :

M. de KORWIN Jean Dominique

Professeur

Président

M. de CHILLOU Christian

Professeur

Juge

Mme PERRET- GUILLAUME Christine

Professeur

Juge

M. MAIGNAN Michel

Docteur en médecine

Juge

Mme GEHIN Mathilde

Docteur en médecine

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX
Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert ERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET
Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

– Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie ; cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto(JAPON)

REMERCIEMENTS

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur de KORWIN, professeur de Médecine Interne

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider mon jury, votre disponibilité et vos précieux conseils m'ont aidé et guidé tout au long de ce travail.

J'ai également eu le plaisir d'apprendre à vos côtés lors de mon cursus universitaire, vous avez toujours été à l'écoute, présent et soucieux de transmettre votre savoir, et je voulais très humblement vous en remercier.

Veillez trouver ici l'expression de ma considération et de ma reconnaissance.

A nos membres du jury,

A monsieur le professeur de CHILLOU, professeur de Cardiologie

Monsieur, vous m'avez fait l'honneur de faire partie de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A madame le professeur PERRET-GUILLAUME, professeur de Gériatrie

Madame, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A monsieur le docteur MAIGNAN,

Directeur de thèse

Monsieur, vous m'avez fait le plaisir d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je vous remercie également d'avoir été le directeur de ma thèse, je vous suis reconnaissante pour votre aide et votre patience. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le docteur GEHIN,

Madame, vous m'avez fait le plaisir d'accepter de juger mon travail, j'ai apprécié le temps passé à vos côtés pendant mon cursus universitaire et vous remercie pour votre aide et votre sympathie tout au long de ces années. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma famille

A Matthieu, mon mari, mon amour

Un grand merci pour ton amour, ta présence et surtout ta patience tout au long de ces années, parfois difficiles. Tu as toujours été là, bienveillant, au dessus de mon épaule. Ton excellence dans le domaine de l'informatique m'a également été d'un grand secours....

Merci de faire partie de ma vie.

A mes parents, Claude et Nicole

Pour votre amour, votre soutien. Vous êtes mes guides, mes anges gardiens. Merci de m'avoir permis de faire ces études, sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui, j'espère que vous êtes autant fier de moi que je suis fière de vous.

A mes sœurs, Nelly et Emeline

Pour toutes ces années de mon enfance et encore aujourd'hui, remplies d'anecdotes et de fous rires !! Pour votre présence dans les moments difficiles, mes grandes sœurs ! Pour votre patience à l'égard de cette grande stressée que je suis...! Je suis fière de vous avoir comme sœurs (mais je n'autorise toujours pas votre fameux droit d'aînesse, non mais...) !... et n'oublions pas **mes beaux frères**, Guillaume et Jeff et **mes petits amours** Enguerrand et Göery.

A mes beaux parents

Pour votre accueil dans votre famille, votre gentillesse, mais aussi pour avoir engendré un si merveilleux fils, que dis je... deux merveilleux fils !! Jean Baptiste, je ne t'oublie pas...

A mes oncles et tantes, parrains et marraines : Yolande et Roger, Arsène et Françoise, Jacky et Françoise, Huguette et Marcel, Guy.

A mes nombreux cousins et cousines : Xavier, Doriane, Agnès, Emmanuel, Anne-Laure et Virginie.

A Mamy Ginette et à ceux que je n'oublie pas : Mémé, Pépé et papy Paul.

A mes amis

A ma Mélo : pour toutes ces années passées ensemble...10 ans ! Aïe !! Pour nos souvenirs inoubliables, ton soutien, ta présence, merci juste d'être Ma Mélo !!

A Maryline : pour ton « N'essayes même pas !! » légendaire ! Pour nos fous rires, tous nos bons souvenirs, et d'être toujours là, à mes cotés !

A Fanny : pour ta douceur et ta sagesse, tes mots réconfortants, pour ces souvenirs de faluche... entres autres !! Et d'avoir fait honneur à notre ZIA, devenu un très très gros chat, heureuse, en bonne santé et vive (enfin juste sur la terre ferme !)

A Laure : pour ces soirées petit rené, cuba, arquebuse....pour ces longs moments à refaire le monde autour d'un long Island, d'être là toujours après tant d'années.

A Marie : ma voisine d'exams depuis le début !! On a tremblé ensemble et aujourd'hui, toujours ensemble.... !

A Elodie, Claire, Donia pour tous ces bons moments.

A Adrien : mon ami, toujours là, pour m'écouter ou me faire rire, tellement de souvenirs, de choses à dire !!

A Maz, Nadia, Vinz, Alix, Eve, Maud, Dave, Choupie, Olivier, Laurie...
merci d'être mes potes !!

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION	18
1) Problématique	20
2) La Fibrillation atriale	21
2.1) Définition.....	21
2.2) Epidémiologie	21
2.3) Classification de la fibrillation atriale	22
2.4) Recommandations pour la prise en charge d'une fibrillation atriale	23
2.4.1) Définir la sévérité des symptômes liés à la FA	23
2.4.2) Définir le risque thromboembolique	24
2.4.3) Prévenir les risques thromboemboliques.....	26
2.4.4) Traitement du trouble du rythme	26
2.4.5) Education du patient	27
3) Stratification du risque thromboembolique dans la FA	28
3.1) Le score CHADS ₂	28
3.2) Score CHADS ₂ et risque thromboembolique	29
3.3) Les recommandations	30
4) Stratification du risque hémorragique	31
4.1) Score de Kuijer et al. (33)	31
4.2) Score de Beyth et al. (34)	31
4.3) Score de Kearon et al. (35).....	32
4.4) Score HEMORR ₂ HAGES (14)	32
III) ETUDE OBSERVATIONELLE RETROSPECTIVE : PRISE EN COMPTE DU RISQUE ISCHEMIQUE ET HEMORRAGIQUE POUR LE CHOIX ENTRE ANTIVITAMINE K ET ANTI PLAQUETTAIRE DANS LA PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBO EMBOLIQUES DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....	35
1) Objectifs de l'étude	35
2) Patients et méthodes	35
2.1) Sélection des patients	35
2.1.1) Critères d'inclusion de l'étude.....	36
2.1.2) Critères d'exclusion de l'étude	36
2.2) Paramètres recueillis dans les dossiers.....	36
2.3) Scores de risque	37

2.3.1) Score CHADS ₂	37
2.3.2) Score HEMORR ₂ HAGES	38
2.4) Analyse statistique.....	39
3) Résultats	40
3.1) Caractéristiques de la population	40
3.2) Motifs d'hospitalisation	40
3.3) Répartition du score CHADS ₂	40
3.4) Répartition du score HEMORR ₂ HAGES	41
3.5) Traitement à l'entrée des patients	43
3.6) Traitement à la sortie des patients.....	43
3.7) Corrélation entre le traitement de sortie et le score CHADS ₂	44
3.7.1) Corrélation entre le score CHADS ₂ et le traitement par AVK.....	44
3.7.2) Corrélation entre le score CHADS ₂ et le traitement par antiplaquettaires.....	45
3.7.3) Corrélation entre le score CHADS ₂ et les différents traitements à la sortie du patient	46
3.8) Corrélation entre le traitement de sortie et le score HEMORR ₂ HAGES.....	47
3.8.1) Corrélation entre le score HEMORR ₂ HAGES et le traitement par AVK.....	47
3.8.2) Corrélation entre le score HEMORR ₂ HAGES et le traitement par antiplaquettaires	48
3.8.3) Corrélation entre le score HEMORR ₂ HAGES et les différents traitements à la sortie du patient	49
3.9) Corrélation entre la décision du clinicien d'arrêter un traitement par AVK avec les scores CHADS ₂ et HEMORR ₂ HAGES	50
3.9.1) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AVK au cours de l'hospitalisation du patient avec le score HEMORR ₂ HAGES	50
3.9.2) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AVK au cours de l'hospitalisation du patient et la valeur du score CHADS ₂	51
3.10) Corrélation entre la décision du clinicien d'arrêter un traitement par antiplaquettaires et les scores CHADS ₂ et HEMORR ₂ HAGES.....	53
3.10.1) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AP et le score HEMORR ₂ HAGES	53
3.10.2) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AP et le score CHADS ₂	54
3.11) Corrélation entre la décision du clinicien de prescription d'un traitement AP et les scores CHADS ₂ ou HEMORR ₂ HAGES	55
3.11.1) Corrélation entre la prescription d'un AP et le score HEMORR ₂ HAGES	55
3.11.2) Corrélation entre la prescription d'un AP et le score CHADS ₂	57
3.12) Corrélation entre la décision de prescription d'un traitement par AVK avec les scores HEMORR ₂ HAGES et CHADS ₂	58
3.12.1) Corrélation entre la prescription d'un traitement par AVK et le score HEMORR ₂ HAGES	58
3.12.2) Corrélation entre la prescription d'un traitement AVK et le score CHADS ₂	59
3.13) Corrélation entre le score HEMORR ₂ HAGES et le score CHADS ₂	60
4) Résumé et interprétation des résultats	61

5) Limites de l'étude	62
IV) DISCUSSION	63
1) A propos de l'étude et revue de la littérature.....	63
2) Rapport bénéfice / risque des traitements antithrombotiques et revue de la littérature. _	64
2.1) Analyse de l'efficacité des antithrombotiques actuels dans la prévention du risque thromboembolique	64
2.1.1) Warfarine versus placebo	64
2.1.2) Antiagrégants plaquettaires versus placebo.....	65
2.1.3) Warfarine versus antiagrégants plaquettaires.....	66
2.1.4) Warfarine versus Clopidogrel plus Aspirine.....	67
2.2) Analyse du risque hémorragique chez les patients sous antithrombotiques	69
2.2.1) La méta analyse de Hart et al. de 1999 (7).....	69
2.2.2) L'étude SPAF II (47).....	70
2.2.3) L'étude Johnson et al. (15).....	70
2.2.4) L'étude RELY (52)	70
2.3) Critiques de la littérature	70
3) Rapport bénéfice / risque d'un traitement anticoagulant dans une population âgée de plus de 80 ans.....	73
3.1) L'étude BAFTA (56)	73
3.2) L'étude WASPO (57)	73
4) La sous prescription des anticoagulants.....	74
5) Le score HEMORR ₂ HAGES	75
5.1) Ses items	75
5.2) Limites du score HEMORR ₂ HAGES	77
6) Le score CHADS ₂	78
7) A propos de la balance bénéfice/risque.....	79
V) PERSPECTIVES.....	81
1) Un nouveau score du risque hémorragique : le score HAS-BLED (66).....	81
2) Un nouveau score du risque thromboembolique : le score CHA ₂ DS ₂ -VASc (68).....	84
3) Les nouveaux antithrombotiques	86
CONCLUSION	90
BIBLIOGRAPHIE	91

Liste des Abréviations

AAP : antiagrégant plaquettaire

AP : antiplaquettaire

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

AIT : accident ischémique transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamines K

FA : fibrillation atriale

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

INR : international normalized ratio

OR: odds ratio

TAA : traitement anti arythmique

I) INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est une arythmie supra ventriculaire qui touche aujourd'hui près de 1 à 2 % de la population mondiale (1, 2). Sa prévalence tend à s'accroître, liée non seulement au vieillissement global de la population, mais également à l'augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires que l'on peut observer dans nos pays développés.

La FA est un facteur de risque indépendant dans la morbi-mortalité cardiovasculaire (3). Elle multiplie par 2 le risque de décès, augmente le risque et la sévérité des accidents vasculaires cérébraux, elle peut détériorer la fonction ventriculaire gauche, augmente le nombre d'hospitalisation et diminue la qualité de vie (4, 5).

On estime qu'environ 15% à 20% des accidents vasculaires cérébraux seraient imputables à la FA (4). La prévention du risque thrombo embolique est donc une priorité. Le traitement par antivitamines K (AVK) réduit ce risque thromboembolique (6) et est recommandé chez les patients à haut risque ischémique, mais il augmente parallèlement le risque hémorragique (7).

La décision thérapeutique prise par le clinicien doit tenir compte de ce double risque.

Il existe des recommandations internationales (8, 9) et des outils d'aide à la décision thérapeutique pour prévenir les accidents thromboemboliques chez les patients en FA, mais plusieurs études (10, 11) montrent une sous utilisation des AVK, principalement chez les personnes âgées, et ce malgré les recommandations en vigueur. Les principales raisons évoquées sont l'estimation d'un risque hémorragique trop grand, l'âge, et la fibrillation atriale paroxystique (12).

Le choix du traitement préventif des accidents thromboemboliques d'un patient en fibrillation atriale réside donc dans cette balance risque ischémique / risque hémorragique.

Au moment où cette étude a été mise en place en 2009, le score CHADS₂ (13) était un score prédictif du risque thromboembolique d'un patient en FA non valvulaire validé. Il a fait l'objet de recommandations dans le choix thérapeutique d'un patient en FA en fonction de la valeur de ce score. Le score HEMORR₂HAGES (14), paru dans la littérature plus récemment était un score prédictif du risque hémorragique d'un patient sous anticoagulant validé, mais n'a pas fait pas l'objet de recommandations.

L'objectif de ce travail était de comparer rétrospectivement la décision du clinicien hospitalier non cardiologue dans le choix du maintien ou non des AVK ou AP chez un patient en FA, à l'occasion d'une hospitalisation en service de médecine interne, avec les outils d'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique, représentés respectivement par les scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES.

II) GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE

1) Problématique

On estime que 15% à 20% des AVC seraient imputables à la FA (4). Les études épidémiologiques estiment que le risque d'accidents thromboemboliques, en particulier des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, est cinq fois plus important chez les patients en FA que ceux en rythme sinusal (3).

Les AVK réduisent globalement de 64% les risques thromboemboliques soit une diminution de 3.1% par an (6). Mais ce traitement augmente le risque hémorragique majeur qui selon les études varient de 2.4% à 10% par an (7, 15). Les antiplaquettaires sont une alternative thérapeutique dans la prévention des accidents thromboemboliques mais avec une efficacité moins importante (6, 7).

Le principal problème réside donc dans la pertinence de mise en place d'un traitement anticoagulant chez un patient en FA, en tenant compte non seulement de ses facteurs de risques cardiovasculaires à haut potentiel embolique, mais aussi de ses facteurs de risques hémorragiques.

L'environnement, la compréhension du traitement et de sa surveillance, mais aussi la motivation du patient sont également des critères à ne pas négliger pour une approche globale afin de permettre une décision thérapeutique optimale.

2) La Fibrillation atriale

2.1) Définition

Il s'agit d'un trouble du rythme supra ventriculaire défini par la perte d'une activité atriale organisée, caractérisée par une activité électrique irrégulière et rapide qui entraîne une inefficacité hémodynamique. Elle entraîne une activité ventriculaire irrégulière.

Sur le plan électrophysiologique, la FA est due à une dépolarisation anarchique de cellules ou groupes de cellules myocardiques, des foyers d'hyperexcitabilité donneraient naissance à des dépolarisations prématurées.

Son diagnostic est affirmé par l'électrocardiogramme et se caractérise par :

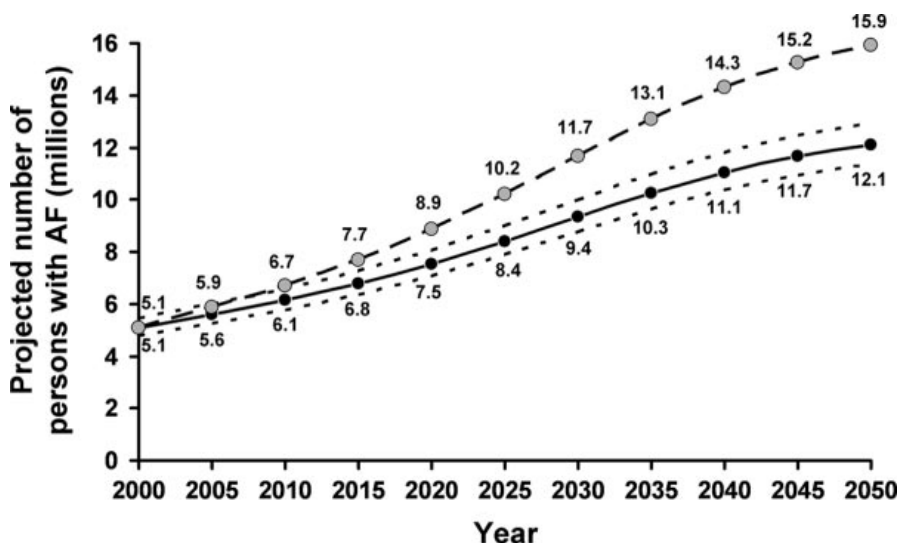
- l'absence d'onde *p* avec trémulation polymorphe de la ligne iso électrique ou oscillations rapides appelées aussi ondes *f* d'une fréquence de 400 à 600 par minute.
- un intervalle RR irrégulier et parfois rapide.

2.2) Epidémiologie

La FA est la plus commune des arythmies cardiaques et on estime qu'elle touche aujourd'hui 1 à 2% de la population générale (1, 2).

Sa prévalence devrait doubler dans les cinquante prochaines années liées notamment au vieillissement de la population (16).

Tableau illustrant les perspectives de la prévalence de la fibrillation atriale (FA) à l'horizon 2050 aux Etats-Unis (16). (Hommes : points gris, femmes : points noirs, exprimée en millions de personnes)



Le nombre d'européens touchés par cette pathologie est estimé à 6 millions.

La prévalence de la FA s'accroît également avec l'âge, elle est estimée à environ 0,5 % chez les personnes âgées de 40 à 50 ans et 5 à 15% chez les patients de 80 ans ou plus (16 - 19).

2.3) Classification de la fibrillation atriale

- Classification de la FA selon la HAS 2007 (8) :

La FA paroxystique récidivante : se terminant spontanément en moins de 7 jours, souvent en moins de 48h, avec des récurrences entrecoupées de rythme sinusal.

La FA persistante : nécessitant un choc électrique ou un traitement pharmacologique pour être réduite, avec des récurrences supérieures à 7 jours, entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal.

La FA permanente : cardioversion non envisagée ou inefficace.

- Nouvelle classification proposée lors du congrès 2010 de la Société Européenne de Cardiologie, European Society of Cardiology (ESC) (20) :

5 types de fibrillation atriale sont cliniquement identifiés :

FA nouvellement diagnostiquée : sans tenir compte de la durée ou de la sévérité des symptômes liés à l'arythmie.

FA paroxystique : se terminant spontanément dans les 7 jours, le plus souvent dans les 48h.

FA persistante : qui dure plus de 7 jours ou qui doit être corrigée par cardioversion pharmacologique ou électrique.

FA persistante prolongée : qui dure depuis plus d'un an et pour laquelle une stratégie de contrôle du rythme doit être envisagée.

FA permanente : acceptée par le patient et le médecin, les stratégies de contrôle du rythme sont suspendues.

2.4) Recommandations pour la prise en charge d'une fibrillation atriale

D'après les recommandations de la HAS de 2007, devant un premier épisode de FA, il faut :

- Confirmer la FA, son type, sa sévérité
- Rechercher une cardiopathie sous-jacente (intérêt de l'échocardiographie)
- Evaluer le risque thromboembolique
- Définir une stratégie thérapeutique

La prise en charge de la FA repose donc sur plusieurs versants : la prise en charge du trouble rythmique et la prévention du risque thromboembolique.

Les objectifs de prise en charge sont donc :

- Définir et prévenir le risque thromboembolique et discuter la mise en place d'un traitement antithrombotique (anticoagulant ou antiplaquettaire).
- Définir une stratégie rythmologique (contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque).
- Définir une stratégie thérapeutique pour éviter les récives.
- Eduquer le patient.

2.4.1) Définir la sévérité des symptômes liés à la FA

En ce qui concerne l'évaluation clinique et le suivi des patients en FA, l'utilisation du score EHRA (European Heart Rythm Association) est recommandée (20) pour apprécier et quantifier la sévérité des symptômes liés à la FA.

- EHRA I : pas de symptômes
- EHRA II : symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne
- EHRA III : symptômes sévères affectant la vie quotidienne
- EHRA IV : symptômes invalidants nécessitant une interruption de la vie quotidienne

2.4.2) Définir le risque thromboembolique

Stratification des facteurs de risques.

Les facteurs de risque reconnus dans la FA et validés dans les recommandations de la HAS en 2007 sont :

- Facteurs à haut risque thromboembolique : antécédents d'AVC ou d'AIT ou embolie systémique, valvulopathies (rétrécissement mitral ou prothèse valvulaire mécanique).
- Les facteurs de risque modéré : âge supérieur à 75 ans, HTA, insuffisance cardiaque (antécédent de décompensation cardiaque ou FEVG < à 35%), diabète.

Ces facteurs de risques ont été définis par différentes études : le groupe investigateur Atrial Fibrillation Investigator (AFI) (21), le groupe investigateur de SPAF (22). La plupart de ces résultats ont été confirmés dans la cohorte de l'étude ATRIA de 2001 (2). Dans ces études, le sexe féminin et la cardiopathie ischémique sont considérés comme des facteurs de risque thromboembolique mais la HAS n'a pas pris en compte ces items en 2007.

Chacun d'entre eux sont repris ci-dessous :

Antécédent d'AVC ou d'AIT

C'est un facteur de risque majeur avec un risque relatif de 2,5 à 2,9 en fonction des études avec 6,4 à 11,9% d'accidents thromboemboliques par an.

L'âge

C'est un facteur de risque intermédiaire.

Au delà de 75 ans, le risque absolu est de 10,4% par an d'accidents thromboemboliques, on observe une augmentation linéaire du risque au-delà de ce seuil avec un risque relatif de 1,4 à 1,8 par décennie.

L'hypertension artérielle

C'est un facteur de risque intermédiaire avec un risque relatif de 1,6 à 2,2 selon les études et l'importance de l'hypertension, le risque d'accident thromboembolique par an était de 5,6 à 8%.

L'augmentation du risque est donc linéaire avec l'augmentation des chiffres tensionnels, comme tend à le confirmer les travaux de Wang et al. (23).

Le diabète

En fonction des études, le risque relatif varie de 1,4 à 1,7 avec 8,6% par an d'accidents thromboemboliques.

Il est stratifié en risque intermédiaire par la HAS en 2007.

L'insuffisance cardiaque

On note beaucoup de disparités entre les études, notamment sur la définition, ce critère pouvant être retenu sur des données uniquement cliniques ou échographiques dans des études plus récentes. Le risque relatif varie de 1,4 à 1,8 en fonction des études.

La HAS retient comme facteur de risque modéré une insuffisance cardiaque avérée cliniquement ou une FEVG inférieure à 35%.

Le sexe féminin

Le risque relatif est de 1,6. Le sexe féminin apparaît comme un facteur de risque indépendant dans ces études.

L'impact du sexe féminin sur le risque thromboembolique a plus récemment été confirmé par l'étude de Lip et al. (24) avec un risque relatif pouvant aller jusqu'à 2,5 en fonction des populations étudiées.

Cardiopathie ischémique

L'apparition d'une FA sur une cardiopathie ischémique, ou inversement, greffe une lourde morbi mortalité supplémentaire.

Un antécédent d'infarctus du myocarde augmente le risque relatif d'accident thromboembolique de 1,2 selon ces études.

Des études plus récentes (25, 26) confirment l'impact d'une pathologie vasculaire et en particulier de l'infarctus du myocarde sur le risque thromboembolique. L'apparition d'une fibrillation atriale compliquerait de 2,3 à 21% le post infarctus du myocarde.

Selon plusieurs autres études (27, 28), les pathologies vasculaires au sens large seraient un facteur de risque thromboembolique chez les patients en FA.

Tous ces facteurs de risques ont été repris et confirmés par deux grandes études de revues systématiques en 2007 et 2008 (29, 30).

2.4.3) Prévenir les risques thromboemboliques

Selon les recommandations de la HAS de 2007, la mise en place d'un traitement anticoagulant par antivitamines K est recommandée chez les patients présentant un facteur de risque élevé ou plusieurs facteurs de risque modérés.

Chez les patients présentant un facteur de risque modéré, le choix entre la mise en place d'un traitement AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) ou antiagrégant plaquettaire (Aspirine 75 à 325mg/j) se discute.

En l'absence de facteur de risque, un traitement AAP seul est recommandé.

Tableau récapitulatif des traitements recommandés par la HAS en 2007 dans la prévention du risque thromboembolique des patients en FA (8).

Facteurs de risque	Traitement recommandé
Pas de facteur de risque	AAP (75 à 325 mg/j)
1 facteur de risque modéré	AAP (75 à 325 mg/jour) ou AVK
1 facteur de risque élevé ou plusieurs facteurs de risque modéré	AVK (INR entre 2 et 3)

2.4.4) Traitement du trouble du rythme

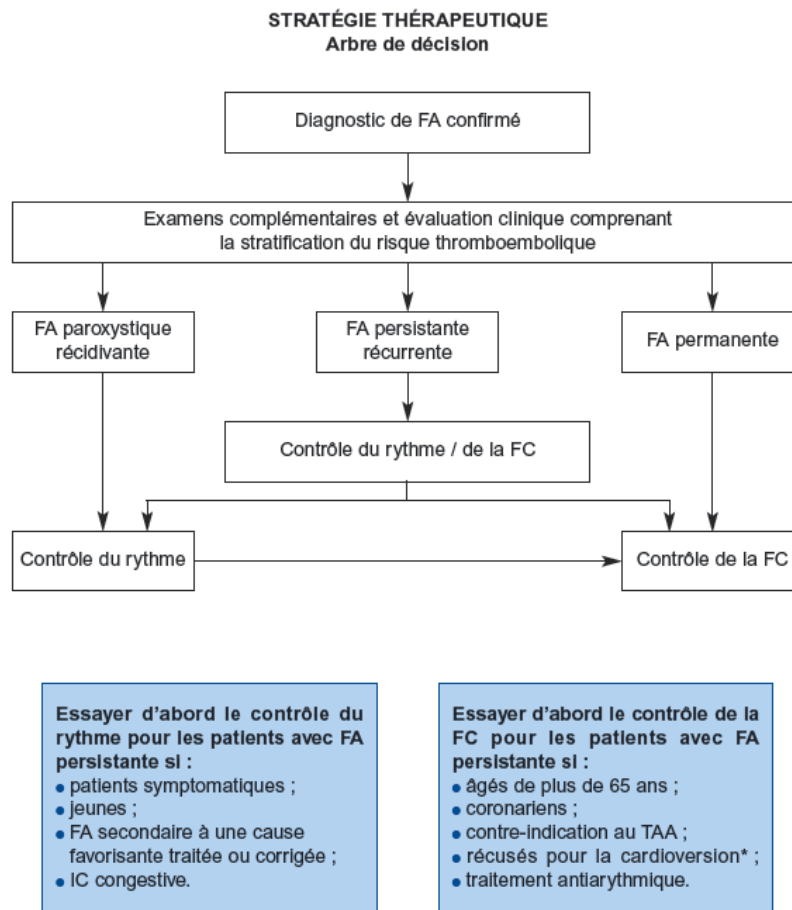
La principale ligne de conduite de la prise en charge de la FA est le contrôle du rythme et/ou de la fréquence cardiaque, en fonction du profil du patient, de la classification de la FA et de la sévérité et de la tolérance de ces symptômes.

- Le contrôle de la fréquence cardiaque peut se faire par traitements médicamenteux, plusieurs agents pharmacologiques peuvent être utilisés (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, digitaliques).

En cas d'échec, l'ablation du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque peut être proposé.

- Le contrôle du rythme cardiaque peut être effectué par cardioversion médicamenteuse (amiodarone, flecaïnide, sotalol...) ou par cardioversion électrique par choc électrique externe.

Arbre décisionnel proposé par la HAS en 2007:



2.4.5) Education du patient

L'éducation du patient repose sur plusieurs axes :

- La bonne compréhension par le patient de sa maladie, de son traitement et des mesures de surveillance.
- Le contrôle des autres facteurs de risque cardio vasculaire.

En effet, la mise en placement d'un traitement anticoagulant dans le cadre de la prévention des accidents thromboemboliques chez un patient en FA impose une bonne éducation et compréhension du patient sur la surveillance d'un tel traitement.

Elle est principalement basée sur le dosage de l'INR, mais aussi sur la connaissance des situations exposant à un risque de déséquilibre du traitement et la connaissance des signes de surdosage. La zone d'efficacité thérapeutique d'un traitement AVK se situe pour un INR entre 2 et 3.

Le mauvais contrôle de ce traitement peut aboutir, soit à une inefficacité thérapeutique avec risque d'ischémie chez les patients sous traités avec un INR inférieur à 2, soit au contraire à un surdosage en AVK avec risque hémorragique si l'INR est supérieur à 3-3,5.

Une étude effectuée en 2004 (31), avec suivi des patients sous AVK pendant 3 ans, a mis en évidence que plus l'information est de qualité, plus l'INR est stable et dans la zone thérapeutique, et moins on observe d'hémorragies. Les principales causes d'évènements hémorragiques graves retrouvées ont été : une information insuffisante (OR : 8,83), une poly médication (OR : 6,14), et un INR > à 3 (OR : 1,08).

La prévention et le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires sont primordiaux chez les patients en FA afin de prévenir au mieux la survenue de complications.

Ce contrôle des facteurs de risques reposent sur l'arrêt d'une intoxication tabagique, le contrôle d'une hypertension artérielle avec maintien des chiffres tensionnels inférieurs à 14/8 cmHg (13/8 cmHg chez le diabétique non compliqué ou 125/75 mmHg en cas de néphropathie diabétique), l'équilibre d'un diabète avec HBA1C inférieur à 6,5%, la prise en charge optimal d'une hypercholestérolémie avec un objectif LDL inférieur à 1g/l ; prise en charge également d'une obésité avec application des règles hygiéno-diététiques, reprise d'une activité physique régulière et limitation des boissons alcoolisées.

3) Stratification du risque thromboembolique dans la FA

3.1) Le score CHADS₂

De nombreux scores permettant d'évaluer le risque ischémique ont été publiés, mais cinq sont plus fréquemment cités: AFI (21), SPAF (22), CHADS₂ (13), score Framingham (23) et celui de l'ACCP guidelines 2004 (32).

Le plus connu et le plus simple à utiliser est le score CHADS₂, publié en 2001 à la suite des travaux de GAGE (13), reprenant les cohortes d'AFI (21) et de SPAF (22).

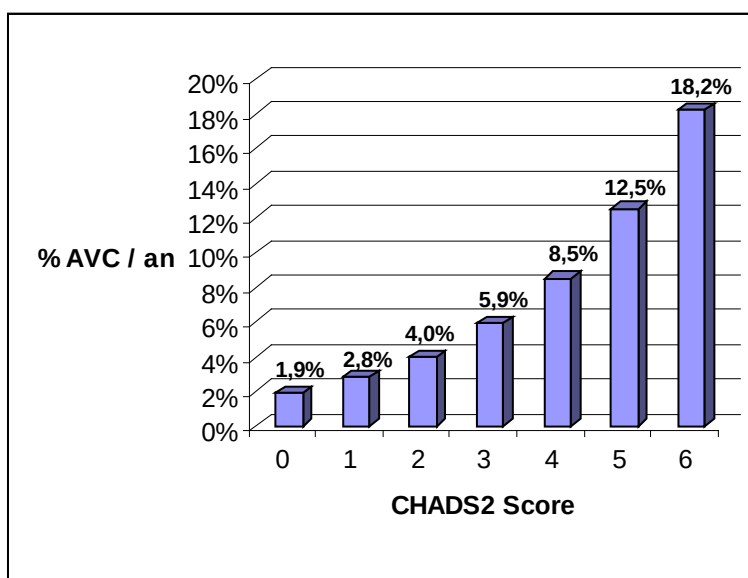
Ce dernier estime le risque thromboembolique, il comporte 5 critères pour un total de 6 points. Il se calcule par l'addition des facteurs de risques suivants : insuffisance cardiaque, diabète, hypertension artérielle, âge supérieur ou égal à 75 ans valent 1 points chacun, un antécédent d'AVC ou AIT en vaut 2.

Tableau résumant les critères du score CHADS₂ :

Facteurs de risques	Points
Insuffisance Cardiaque	1
Hypertension Artérielle	1
Âge $\geq$ 75 ans	1
Diabète	1
Antécédent d'AVC ou AIT	2

3.2) Score CHADS₂ et risque thromboembolique

Plus le score augmente, plus le risque thromboembolique est important. Il varie en taux d'accidents thromboemboliques annuels de 1,9% à 18,2% en fonction de la valeur du score CHADS₂.



Graphique 1 : Relation entre le score CHADS2 et le risque thromboembolique (13).

Ce score a été stratifié en 3 niveaux de risque qui varient selon les écrits :

Par rapport aux travaux de GAGE (13), un score CHADS₂ à 0 ou 1 est considéré à faible risque thromboembolique, un score égal à 2 ou 3 à risque intermédiaire, supérieur à 3 à haut risque.

Cependant, plus récemment les recommandations de la HAS (8), et les recommandations internationales (9), reclassent ce score à faible risque pour un score CHADS₂ à 0, intermédiaire pour un score à 1, et à haut risque pour un total supérieur ou égal à 2.

3.3) Les recommandations

Les recommandations établies en août 2006 par la société américaine de cardiologie (9) puis diffusées en 2007 par la HAS (8) préconisent de mettre les patients en FA sous AVK pour un score CHADS₂ supérieur ou égal à 2 avec un INR entre 2 et 3.

Rappelons que les facteurs de risque thromboembolique identifiés par la HAS sont stratifiés en degré de sévérité :

Parmi les facteurs de risque modéré, on retrouve : l'âge supérieur ou égal à 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et le diabète.

Les facteurs de risque identifiés comme élevés sont : Antécédent d'AVC ou d'AIT ou embolie systémique, valvulopathie (sténose mitrale, prothèse cardiaque valvulaire mécanique).

Le score CHADS₂ reprend les facteurs de risque thromboembolique identifiés par la HAS en 2007 mais ce score ne s'applique qu'au FA non valvulaire car les items de ce score ne comprennent pas les valvulopathies ou embolies systémiques.

Le score CHADS₂ concerne donc les patients en FA non valvulaire.

Tableau récapitulatif des recommandations de la HAS appliquées au score CHADS₂

Score CHADS ₂	Niveau de risque	Facteurs de risque	Traitement recommandé
0	Faible	Pas de facteur de risque	AAP (75 à 325 mg/j)
1	Intermédiaire	1 facteur de risque modéré	AAP (75 à 325 mg/jour) ou AVK (INR entre 2 et 3)
Supérieur ou égal à 2	Elevé	1 facteur de risque élevé ou > à 1 facteur de risque modéré	AVK (INR entre 2 et 3)

4) Stratification du risque hémorragique

Il existe plusieurs scores parus dans la littérature pour évaluer le risque hémorragique.

4.1) Score de Kuijer et al. (33)

Ce score prédictif hémorragique a été établi chez 241 patients d'âge moyen de 60 ans atteints **de thrombose veineuse profonde**.

Les facteurs de risque retenus dans cette étude sont l'âge supérieur à 60 ans (1,6 points), le sexe féminin (1,3 points), et l'existence d'un cancer (2,2 points).

Ce score classe les patients en trois niveaux de risque hémorragique :

Score 0 : risque faible

Score de 1 à 3 : risque intermédiaire

Score supérieur à 3 : risque élevé

Ce score a été validé sur une cohorte de 780 patients, l'incidence des hémorragies totales (mineures et majeures) à 3 mois varie de 4 à 17% en fonction du score.

Score (points)	Niveau de risque	Taux d'hémorragies totales
0	Faible (n=170)	4%
1 à 3	Intermédiaire (n=460)	8%
> 3	Elevé (n=150)	17%

4.2) Score de Beyth et al. (34)

Appelé aussi score OBRI (Outpatient Bleeding Risk Index).

Ce score a été établi par une étude de cohorte de 556 patients hospitalisés débutant la Warfarine, **quelque soit le motif**.

Il a été ensuite validé par une étude prospective de 264 patients.

Ce score inclut 4 facteurs de risque qui valent un point chacun :

-Age supérieur ou égal à 65 ans

-Antécédent d'hémorragie digestive

-Antécédent d'AVC

-Existence d'au moins une de ces quatre co-morbidités : antécédent d'infarctus du myocarde, anémie (hématocrite < 30%), insuffisance rénale (créatinémie >15 mg/l), diabète.

Ce score est stratifié en 3 niveaux de risque :

Score à 0 : faible risque

Score à 1 ou 2 : risque intermédiaire

Score à 3 ou 4 : risque élevé

L'incidence d'hémorragie à 1 an en fonction du score varie de 3% à 48 % dans la cohorte de 556 patients et de 3 à 30% dans l'étude prospective de 264 patients.

Score (points)	Niveau de risque	Taux d'hémorragies totales
0	Faible	3%
1 ou 2	Intermédiaire	12%
3 ou 4	Elevé	48%

4.3) Score de Kearon et al. (35)

Ce score est basé sur une étude comportant 738 patients sous Warfarine pour prévenir une thrombose veineuse, avec un suivi moyen de 2,4 ans.

Les facteurs de risque hémorragique mis en évidence étaient :

Age supérieur ou égal à 65 ans, antécédent d'AVC, antécédent d'ulcère peptique, antécédent d'hémorragie intestinale, insuffisance rénale, anémie, thrombocytopénie ou sous antiplaquettaires, insuffisance hépatique, diabète.

Cette étude a mis en évidence une augmentation du pourcentage d'hémorragies majeures corrélée au nombre de facteurs de risques présents sus cités. Le risque augmentait de 1,7 à chaque addition de facteurs de risques.

4.4) Score HEMORR₂HAGES (14)

Le score HEMORR₂HAGES est un combiné de plusieurs scores hémorragiques existants (Landefeld and Goldman and Beyth et al, Kuijer et al, Kearon et al)

Cependant, l'âge retenu comme facteur de risque hémorragique a été de 75 ans ou plus, car selon plusieurs études, l'augmentation du risque hémorragique est important dans cette classe d'âge, c'est aussi l'âge médian de la FA.

Il reprend les facteurs de risque hémorragique identifiés et se présente sous la forme de 11 items pour un total de 12 points.

Il se calcule par l'addition des facteurs de risque qui composent le score.

Sont cotés un point : âge supérieur ou égal à 75 ans, insuffisance hépatique sévère ou rénale sévère, éthylisme chronique, hypertension artérielle mal contrôlée, anémie, excès de risque de chute, thrombopénie, thrombopathie ou traitement antiplaquettaire, cancer, antécédent d'AVC ischémique, présence de facteurs génétiques.

Seul l'item antécédent d'accident hémorragique vaut deux points.

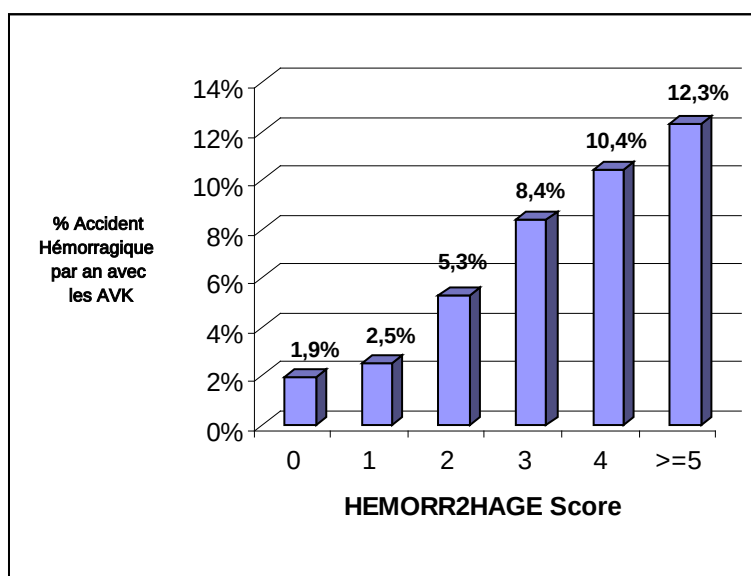
Tableau reprenant les items du score HEMORR₂HAGES :

Facteurs de risques	Points
Âge >= 75 ans	1
Insuffisance Hépatique sévère ou rénale sévère	1
Ethylisme Chronique	1
Hypertension Artérielle mal contrôlée	1
Anémie	1
Excès de risque de chute	1
Thrombopénie ou traitement antiplaquettaire (aspirine ou clopidogrel) ou thrombopathie	1
Facteur Génétique	1
Cancer	1
Antécédent d'AVC Ischémique	1
Antécédent d'accident Hémorragique	2

Ce score a été testé sur une cohorte de 3791 patients atteints de FA, d'âge moyen de 80 ans, dont 1604 étaient sous Warfarine (14).

Dans cette étude a été mis en évidence une corrélation entre l'augmentation du risque hémorragique des patients sous Warfarine et la valeur du score Hemorr₂hages.

Le taux d'hémorragie des patients sous Warfarine en pourcentage année variait donc de 1,9% pour un score HEMORR₂HAGES à 0 à 12,3% pour un score supérieur ou égal à 5.



Graphique 2 : Relation entre le score HEMORR₂HAGES et pourcentage d'accidents Hémorragiques (14).

Pour les besoins de cette étude, le score HEMORR₂HAGES a été stratifié en 3 niveaux de risque :

Score HEMORR₂HAGES à 0 ou 1 pour faible risque hémorragique, score à 2 ou 3 pour risque intermédiaire, haut risque pour un score supérieur ou égal à 4.

Cette étude a également validé les 3 autres scores : Landefeld and Beyth et al. Kuijer et al. et Kearon et al.

Mais le score HEMORR₂HAGES s'est avéré être le plus discriminant dans la prédiction du risque hémorragique et ce, peu importe le type d'anticoagulant mis en place. Le c indice correspond à la force prédictive du score.

Tableau récapitulatif des résultats

Score	C Indice (SD), en fonction des traitements		
	Warfarin (n=1604)	Aspirin (n=660)	Pas de traitement (n=1527)
Landefeld and Goldman and Beyth et al	0,65 (0,03)	0,69 (0,05)	0,65 (0,03)
Kuijer et al	0,58 (0,03)	0,58 (0,05)	0,47 (0,03)
Kearon et al	0,66 (0,03)	0,64 (0,05)	0,66 (0,04)
HEMORR2HAGES+	0,67 (0,04)	0,72 (0,05)	0,66 (0,04)

On note que dans le groupe Warfarine, le c indice du score Hemorr₂hages était de 0,67, ainsi 33% des patients à risque hémorragique ne seront pas détectés par ce score.

III) ETUDE OBSERVATIONELLE RETROSPECTIVE : PRISE EN COMPTE DU RISQUE ISCHEMIQUE ET HEMORRAGIQUE POUR LE CHOIX ENTRE ANTIVITAMINE K ET ANTI PLAQUETTAIRE DANS LA PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBO EMBOLIQUES DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

1) Objectifs de l'étude

Il existe des recommandations internationales sur la prévention des risques thromboemboliques chez les patients en FA qui reposent essentiellement sur la mise en place d'un traitement anticoagulant ou anti plaquettaire. Cependant, plusieurs études mettent en évidence une sous utilisation des antivitamines K liée en général à l'estimation d'un risque hémorragique trop grand. Des outils d'estimation du risque hémorragique validés existent comme le score HEMORR₂HAGES mais ne font pas l'objet de recommandations internationales.

L'intérêt de cette étude est de comparer a posteriori le choix du clinicien de laisser un traitement par AVK ou anti plaquettaire chez un patient en FA lors d'une réévaluation de ses facteurs de risque au décours d'une hospitalisation, avec les scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES qui estiment respectivement le risque ischémique et hémorragique.

2) Patients et méthodes

2.1) Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée chez des patients hospitalisés dans le service de médecine interne - médecine générale du CHU de NANCY au cours de l'année 2009. Les patients ont été sélectionnés grâce à un outil de recherche informatique par mots clefs dans le fichier des courriers de sortie d'hospitalisation du service de médecine interne.

2.1.1) Critères d'inclusion de l'étude

- Patients hospitalisés dans le service de médecine interne quelque soit l'âge, le motif d'hospitalisation et l'état des fonctions supérieures.
- Patients sous AVK ou aspirine, à l'entrée ou à la sortie de l'hospitalisation, pour une FA non valvulaire chronique ou paroxystique, associée ou non à une autre indication de l'aspirine.

2.1.2) Critères d'exclusion de l'étude

- Patients sous AVK à l'entrée de l'hospitalisation pour une autre indication : maladie thrombo embolique veineuse, valves mécaniques cardiaques ou valvulopathies, syndrome coronarien, avec ou sans FA associée.
- Impossibilité de recueillir les données nécessaires au calcul des scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES.

2.2) Paramètres recueillis dans les dossiers

Pour chaque patient entrant dans les critères d'inclusion, une fiche a été saisie avec plusieurs paramètres à renseigner.

- Identification des patients : nom, prénom, date de naissance, âge, sexe.
- Motifs d'hospitalisations : qu'ils soient liés à la FA ou à son traitement : accident hémorragique, surdosage en AVK, AVC ischémique, décompensation cardiaque, autres : chute, syndrome infectieux.
- Paramètres biologiques : créatinémie avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault, concentration en hémoglobine en g/dl, numération plaquettaire par mm³, valeur de l'INR à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation.
- Traitements par AVK ou AP à l'entrée de l'hospitalisation du patient : préviscan®, coumadine®, sintrom® ou minisintrom®, aspirine (75 mg, 160 mg ou 300 mg), ou plavix®.

- Indication du traitement par AVK ou AP à l'entrée de l'hospitalisation : pour une FA ou une autre indication à préciser.
- Traitements par AVK ou AP à la sortie de l'hospitalisation du patient : préviscan®, coumadine®, sintrom® ou minisintrom®, aspirine (75 mg, 160 mg, ou 300 mg), ou plavix®.
- Indication du traitement par AVK ou AP à la sortie de l'hospitalisation : pour une FA ou une autre indication à préciser.
- Valeur du score CHADS₂ sur 6 points calculé rétrospectivement à la sortie des patients à partir des données du dossier d'hospitalisation.
- Valeur du score HEMORR₂HAGES sur 12 points, calculé rétrospectivement à la sortie des patients à partir des données du dossier d'hospitalisation.

2.3) Scores de risque

2.3.1) Score CHADS₂

Le score CHADS2 a été calculé a posteriori pour chaque patient. Les items du score CHADS2 ont été définis pour les besoins de l'étude.

- L'insuffisance cardiaque a été cotée un point si antécédent connu de décompensation cardiaque ou FEVG inférieure à 35 % à l'échographie cardiaque.
- L'hypertension artérielle a été cotée un point si le patient était sous traitement antihypertenseur avec tension équilibrée ou non au cours de l'hospitalisation, ou si hypertension clinique avérée lors de l'hospitalisation (TA > 140/90 mmHg)
- Le diabète a été coté un point si le patient était diabétique de type 1 ou 2, équilibré ou pas sous traitement.
- L'âge supérieur ou égal à 75 ans coté un point.

- Un antécédent d'AVC (ou d'AIT) avec ou sans séquelles coté 2 points.

Les patients ont été classés par niveau de risque en fonction de la valeur du score. Un score CHADS₂ à 0 équivaut à un risque thromboembolique faible, un score CHADS₂ à 1 à un risque intermédiaire, et un score CHADS₂ supérieur ou égal à 2 à un risque thromboembolique élevé.

2.3.2) Score HEMORR₂HAGES

Le score HEMORR₂HAGES a été calculé a posteriori pour chaque patient. Les items du score ont été définis pour les besoins de l'étude.

- L'insuffisance hépatique sévère a été cotée un point si le patient présente un score CHILD PUGH calculé à B ou C. L'insuffisance rénale sévère est cotée un point pour une clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 ml/min.
- L'éthylisme chronique a été coté un point si la notion d'éthylisme chronique était consignée dans le dossier ou si la consommation éthylique estimée était signalée supérieure à 14 verres par semaine chez la femme et 21 verres par semaine chez l'homme.
- L'hypertension artérielle mal contrôlée a été cotée un point pour une pression systolique supérieure à 160 mmHg et/ou diastolique supérieure à 90 mmHg.
- L'excès de risque de chute a été coté un point si notion d'antécédents de chutes à répétition ou si présence d'une maladie neuro dégénérative ou si le motif d'hospitalisation était une chute.
- L'anémie a été cotée un point si la valeur de l'hémoglobine était inférieure à 12g/dl chez la femme et à 13g/dl chez l'homme.
- La thrombopénie a été cotée un point si le nombre de plaquettes est inférieur à 150000/mm³, ou si thrombopathie connu, ou si le patient était sous antiagrégants plaquettaires.

- Le cancer a été coté un point chez les patients ayant un cancer en cours, sous traitement ou toujours sous surveillance.
- L'antécédent d'AVC est coté un point pour tout AVC ou AIT avec séquelles ou non.
- L'antécédent d'accident hémorragique a été coté deux points pour toute hémorragie ayant nécessité une hospitalisation.
- L'âge a été coté un point chez les patients de 75 ans ou plus.
- L'item facteur génétique n'a pas été retenu dans le calcul du score HEMORR₂HAGES car non évaluable dans notre étude. **Le score maximal ici est donc de 11 points.**

Les patients ont été classés par niveaux de risque hémorragique en fonction de la valeur du score. Un score à 0 ou 1 pour risque hémorragique faible, un score à 2 ou 3 pour risque intermédiaire, un score supérieur ou égal à 4 pour risque hémorragique élevé.

Les traitements par AVK ou AP reçus par les patients dans la prévention des accidents thromboemboliques de la FA, ont été analysés suivant les recommandations de la HAS 2007.

2.4) Analyse statistique

Les résultats de l'analyse descriptive sont exprimés par la moyenne pour les données quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives. Le test de Fisher a été utilisé pour la comparaison de pourcentage, le test de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison de moyenne. La régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée.

Le seuil de significativité retenu est de 0.05. Le logiciel utilisé : R.

3) Résultats

3.1) Caractéristiques de la population

Sur 74 patients sélectionnés par outil informatique :

11 patients ont été exclus de l'étude :

- 3 pour manque d'informations ne permettant pas de renseigner les scores.
- 8 pour indications multiples d'un traitement par AVK.

Pour cette étude, nous avons donc au total **63 patients**.

L'âge moyen était de 82 ans (56 ans à 95 ans), avec 33 femmes (52%) et 30 hommes (48%). Les co-morbidités associés chez ces patients : insuffisance cardiaque : n=29 (46%), HTA : n=49 (78%) dont 10% mal contrôlée, diabète : n=16 (25%), antécédent d'AVC : n=18 (28%), insuffisance hépatique ou rénale : n=16 (25%), éthylisme chronique : n=6 (10%), anémie : n=51 (81%), antécédent de chute : n=34 (54%), thrombopénie : n=30 (48%), cancer : n=6 (10%), antécédent d'accident hémorragique : n=10 (16%).

3.2) Motifs d'hospitalisation

Pour chaque patient, un ou plusieurs motifs d'hospitalisation, énumérés ci-dessous :

7 (11%) ont été hospitalisés pour accident hémorragique, 18 (29%) pour syndrome infectieux, 7 (11%) pour chute, 9 (14%) pour surdosage en AVK, 5 (8%) pour AVC ischémique, 14 (22%) pour décompensation cardiaque, 21 (33%) pour d'autres raisons (altération de l'état général, découverte d'une ACFA, déshydratation sur gastro entérite aigue, hémochromatose, cirrhose décompensée, etc).

3.3) Répartition du score CHADS₂

Sur les 63 patients, le score CHADS₂ moyen était de 3. La population est donc à haut risque thromboembolique.

Tableau de répartition du score CHADS₂

Score CHADS2	0	1	2	3	4	5	6
Nombres de patients	0	9	17	15	14	8	0
Pourcentage	0%	14%	27%	24%	22%	13%	0%

On note que 54 patients sur 63, soit 86%, sont à haut risque thromboembolique (score CHADS₂ $\geq$ à 2).

Tableau de répartition du score CHADS₂ par niveau de risque

Niveaux de risque	Nombre de patients
Faible	0 (0%)
Intermédiaire	9 (14%)
Elevé	54 (86%)

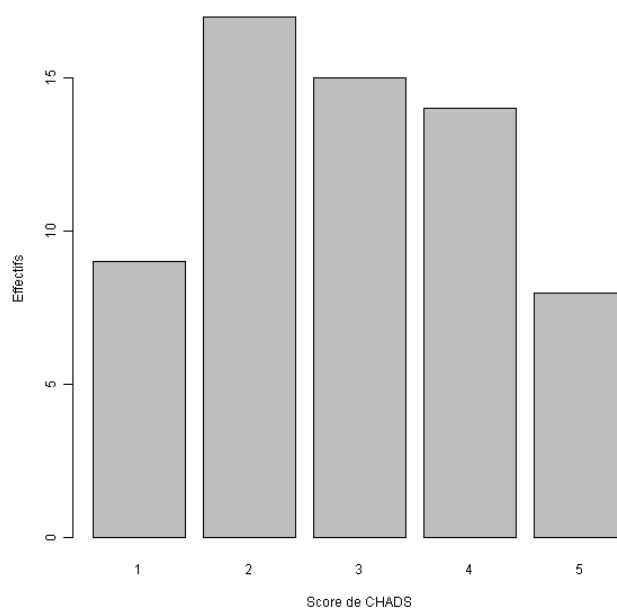


Diagramme de répartition du score CHADS₂ dans la population étudiée.

3.4) Répartition du score HEMORR₂HAGES

La moyenne du score est de 3.8, les patients sont donc à risque intermédiaire, voir à haut risque hémorragique.

Tableau de répartition du score HEMORR₂HAGES.

Score HEMORR ₂ HAGES	0	1	2	3	4	5	6	7	>7
Nombres de patients	1	5	8	13	14	12	5	5	0
Pourcentage	2%	8%	13%	21%	22%	19%	8%	8%	0%

On note que 36 patients sur 63 sont à haut risque hémorragique soit 57% (score HEMORR₂HAGES $\geq$ à 4).

Tableau récapitulatif du score HEMORR₂HAGES par niveaux de risque

Niveaux de risque	Nombre de patients
Faible	6 (10%)
Intermédiaire	21 (33%)
Elevé	36 (57%)

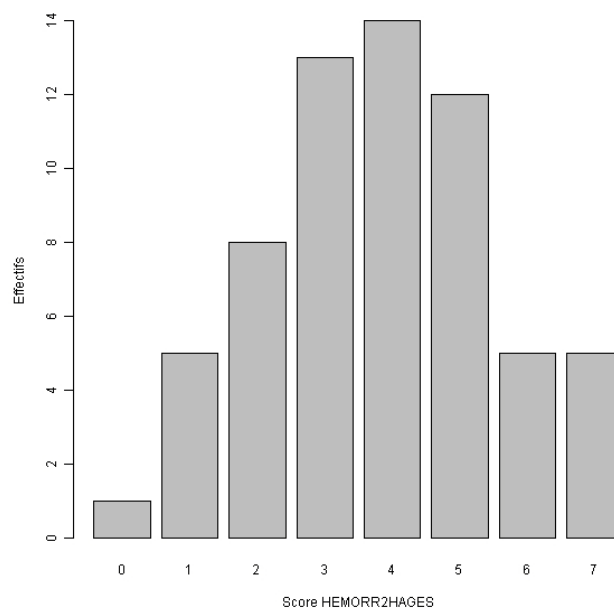


Diagramme de répartition du score HEMORR₂HAGES dans la population étudiée

3.5) Traitement à l'entrée des patients

A l'entrée, 46 patients (73%) étaient sous AVK (38 sous préviscan®, 6 sous coumadine®, 1 sous sintrom® et 1 sous minisintrom®), 22 patients (35%) étaient sous aspirine et 2 patients (3%) sous clopidogrel. 6 patients (9%) n'avaient pas de traitements AVK ou AP. L'INR moyen à l'entrée était de 2,8 (compris entre 1 et 10).

Tableau récapitulatif de la répartition des traitements à l'entrée.

Traitements à l'entrée	AVK	Aspirine	AVK+aspirine	Clopidogrel+aspirine	AVK+Aspirine+Clopidogrel	Rien
Nombres de patients	35	10	10	1	1	6
Pourcentage	55%	16%	16%	2%	2%	9%

3.6) Traitement à la sortie des patients

A la sortie, 39 patients (62%) étaient sous AVK (28 sous previscan®, 11 sous coumadine®), avec un INR de sortie moyen à 2,1 (compris entre 1 et 4,6) ; 27 patients (43%) étaient sous AP (aspirine ou clopidogrel), 7 patients (11%) étaient sous AVK et AP dont 1 sous AVK, aspirine et clopidogrel, 4 patients (6%) n'avaient ni traitement AVK ni AAP.

Les modifications du traitement préventif des accidents thromboemboliques dans la FA se sont faits par décision collégiale entre les médecins du service de médecine interne, le médecin traitant du patient, son cardiologue ou le cardiologue rattaché au service de l'équipe de gériatrie de liaison, en fonction de l'état clinique au moment de l'hospitalisation du patient.

Tableau récapitulatif de la répartition des traitements de sortie.

Traitements à la sortie	AVK	AP	AVK+AP	rien
Nombres de patients	32	20	7	4
Pourcentage	51%	32%	11%	6%

L'association chez certains patients d'un AVK et d'un AP s'expliquait pour chacun d'entre eux par la présence d'une coronaropathie associée ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Le patient qui était sous AVK, aspirine et plavix® présentait également une coronaropathie associée.

3.7) Corrélation entre le traitement de sortie et le score CHADS₂

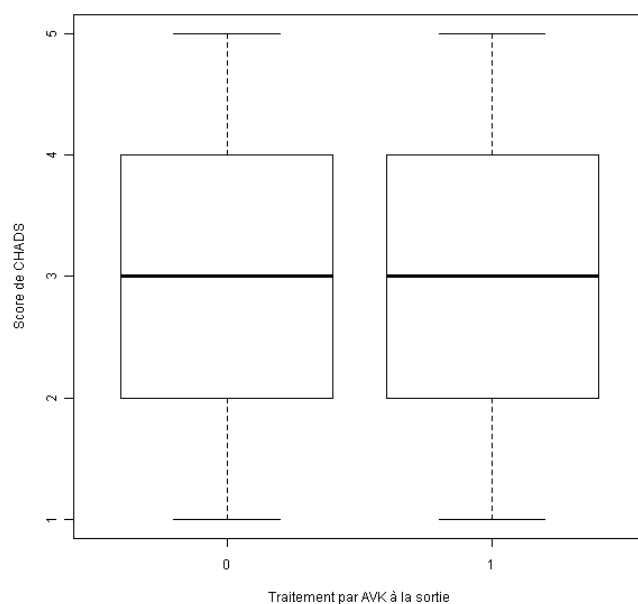
3.7.1) Corrélation entre le score CHADS₂ et le traitement par AVK

Tableau récapitulatif du nombre de patients sous AVK à la sortie en fonction du score CHADS₂.

Risque thromboembolique (n= nombre de patients)	Pas d'AVK à la sortie	AVK à la sortie
Faible (n=0)	0	0
Intermédiaire (n=9)	2 (22%)	7 (78%)
Elevé (n=54)	22 (41%)	32 (59%)

On note que seul 32 patients sur les 54 (59%) à haut risque thromboembolique étaient effectivement sous AVK à la sortie et que 22 patients sur 54 (41%) n'étaient donc pas traités selon les recommandations de la HAS 2007.

Chez les 9 patients à risque thromboembolique intermédiaire ou le choix entre AAP et AVK est libre, 7 d'entre eux (78%) étaient sous AVK.



Graphique représentant la corrélation entre le score CHADS₂ et le traitement par AVK=1

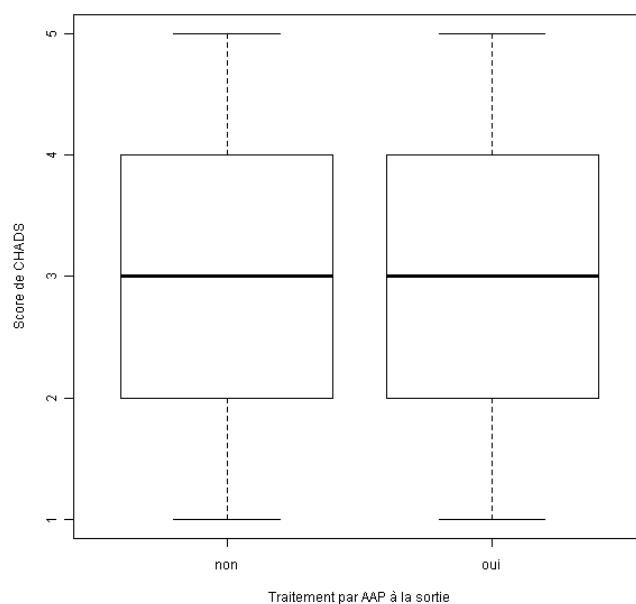
Selon le test de Fischer, il n'y a pas de lien significatif entre la valeur du score CHADS₂ et la présence d'un traitement AVK avec $p=0,4625$.

3.7.2) Corrélation entre le score CHADS₂ et le traitement par antiplaquettaires

On met en évidence que 24 patients sur 54 (44%) présentant un score CHADS₂ à haut risque thromboembolique étaient sous antiplaquettaires. En risque intermédiaire, 3 patients sur 9 (33%) sont sous AP.

Tableau récapitulatif du nombre de patients sous AP en fonction du score CHADS₂.

Risque thromboembolique (n=nombre de patients)	Pas d'AP à la sortie	AP à la sortie
Faible (n=0)	0	0
Intermédiaire (n=9)	6 (67%)	3 (33%)
Elevé (n=54)	30 (56%)	24 (44%)



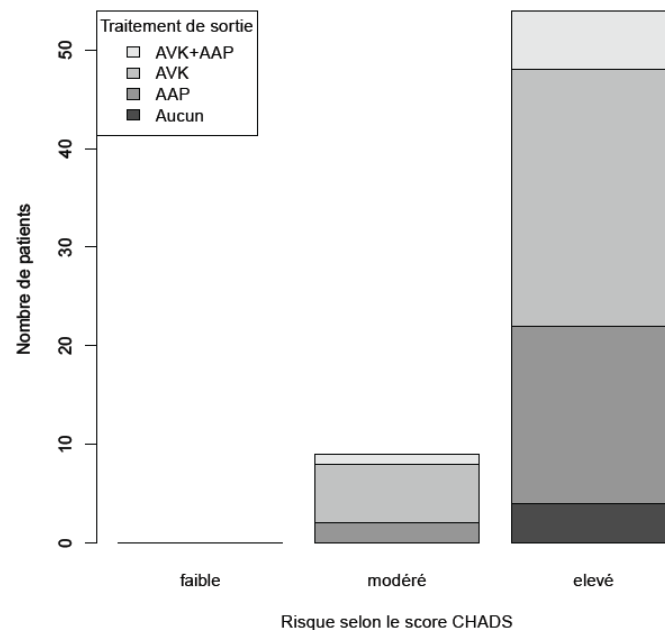
Graphique représentant la corrélation entre le score CHADS₂ et le traitement par AP.

Selon le test de Fischer, la corrélation entre la valeur du score CHADS₂ et la présence d'un antiplaquettaire n'est pas significatif avec un $p=0,7205$

3.7.3) Corrélation entre le score CHADS₂ et les différents traitements à la sortie du patient

Tableau récapitulatif des traitements de sortie en fonction du score CHADS₂.

Niveaux de risque thromboembolique	Traitement à la sortie			
	Rien	AP	AVK	AVK+AP
Faible (n=0)	0	0	0	0
Modéré (n=9)	0	2 (22%)	6 (67%)	1 (11%)
Elevé (n=54)	4 (7%)	18 (33%)	26 (48%)	6 (11%)



Graphique représentant la corrélation entre le score CHADS₂ et les différents traitements antithrombotique à la sortie du patient.

Selon le test de Fischer, il n'y a pas de lien significatif entre la valeur du score CHADS₂ et le traitement de sortie avec $p=0,8806$.

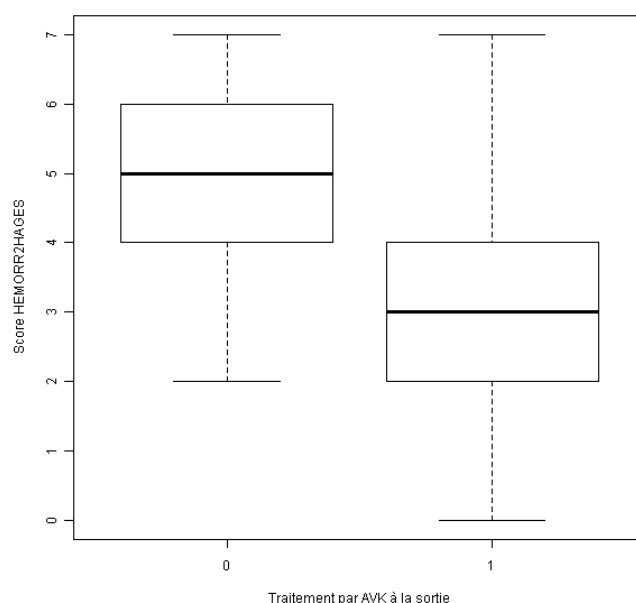
3.8) Corrélation entre le traitement de sortie et le score HEMORR₂HAGES

3.8.1) Corrélation entre le score HEMORR₂HAGES et le traitement par AVK

Tableau récapitulatif du nombre de patients sous AVK à la sortie en fonction de la valeur du score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique (n=nombre de patients)	Pas d'AVK à la sortie	AVK à la sortie
Faible (n=6)	0	6 (100%)
Intermédiaire (n=21)	4 (19%)	17 (81%)
Élevé (n=36)	20 (56%)	16 (44%)

On met en évidence que 16 patients sur 36 (44%) en risque hémorragique élevé étaient sous AVK. En risque intermédiaire, 17 patients sur 21 (78%) étaient sous AVK.



Graphique représentant le lien entre la valeur du score HEMORR₂HAGES et le traitement par AVK.

L'absence de traitement est symbolisée par 0 sur le graphique, sa présence par 1.

Selon le test de Fischer, il existe un lien statistique entre la valeur du score HEMORR₂HAGES et le traitement par AVK avec $p=0,0023$.

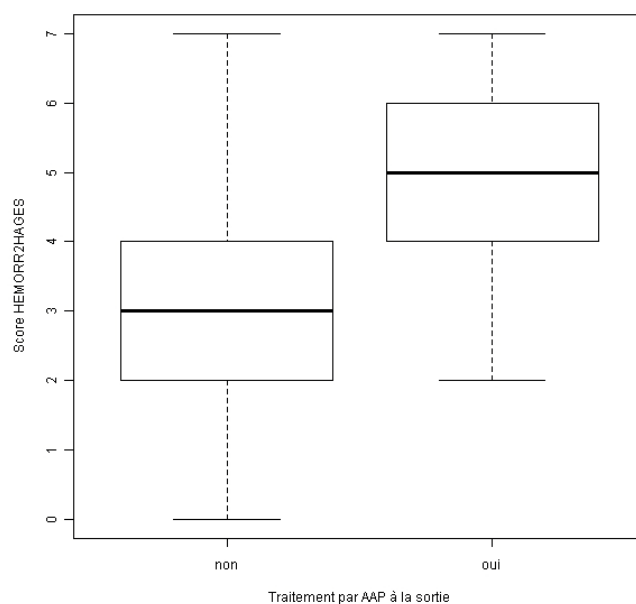
Plus le score HEMORR₂HAGES est élevé, moins il y a de patients sous AVK.

3.8.2) Corrélation entre le score HEMORR₂HAGES et le traitement par antiplaquettaires

On met en évidence que 23 patients sur 36 ayant un risque hémorragique élevé étaient sous antiplaquettaires soit 64%.

Tableau récapitulatif du nombre de patients sous AP en fonction de la valeur du score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique (n=nombre de patients)	Pas d'AP à la sortie	AP à la sortie
Faible (n=6)	6 (100%)	0
Intermédiaire (n=21)	17 (81%)	4 (19%)
Élevé (n=36)	13 (36%)	23 (64%)



Graphique représentant le lien entre le score HEMORR₂HAGES et le traitement AAP.

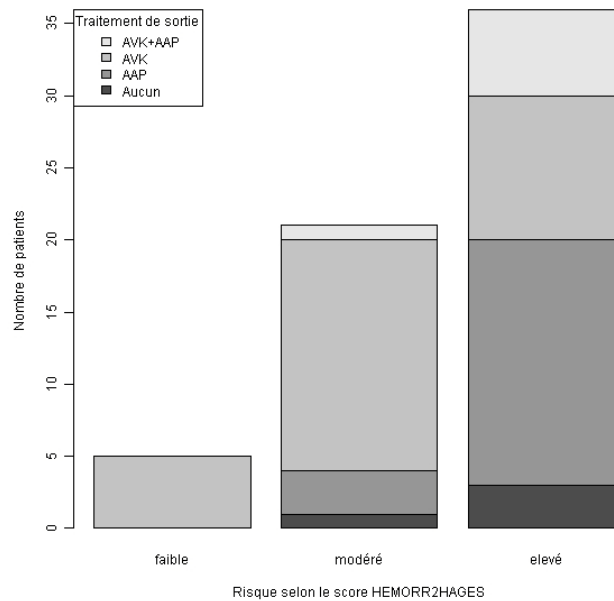
Selon le test de Fischer, il existe un lien significatif entre le score HEMORR₂HAGES et le traitement antiplaquettaire avec $p=0,0002$

On met ainsi en évidence que plus le score HEMORR₂HAGES est haut, plus les patients sont sous antiplaquettaires.

3.8.3) Corrélation entre le score HEMORR₂HAGES et les différents traitements à la sortie du patient

Tableau récapitulatif des traitements à la sortie en fonction de la valeur du score HEMORR₂HAGES.

Niveaux de risque Hémorragique	Traitement à la sortie			
	Rien	AP	AVK	AVK+AP
Faible (n=6)	0	0	6 (100%)	0
Modéré (n=21)	1 (5%)	3 (14%)	16 (76%)	1 (5%)
Elevé (n=36)	3 (8%)	17 (47%)	10 (28%)	6 (17%)



Graphique représentant la corrélation entre le score HEMORR₂HAGES et les différents traitements antithrombotique à la sortie du patient.

Selon le test de Fischer, il existe un lien significatif entre le score HEMORR₂HAGES et le choix du traitement à la sortie du patient avec $p = 0,0023$.

Plus le risque hémorragique augmente, plus le patient est sous antiplaquettaires et moins il est sous AVK.

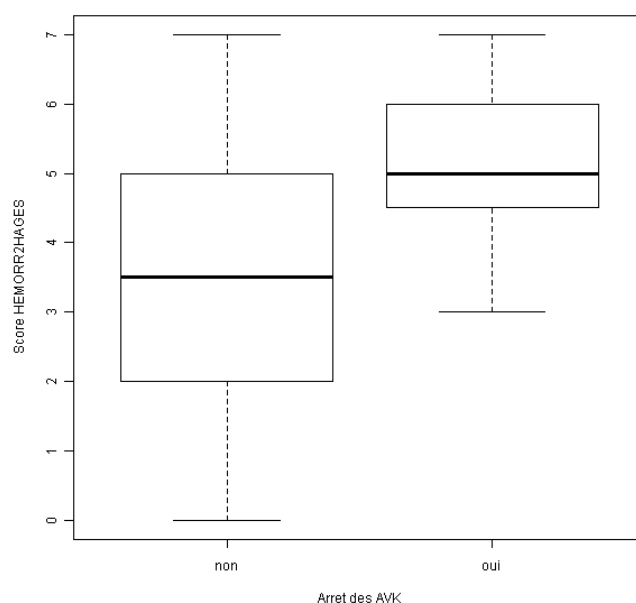
3.9) Corrélation entre la décision du clinicien d'arrêter un traitement par AVK avec les scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES

3.9.1) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AVK au cours de l'hospitalisation du patient avec le score HEMORR₂HAGES

Tableau récapitulatif des résultats entre l'arrêt des AVK et la valeur du score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique (n=nombre de patients)	Pas d'arrêt AVK	Arrêt AVK
Faible (n=6)	6 (100%)	0
Intermédiaire (n=21)	20 (95%)	1 (5%)
Elevé (n=36)	26 (72%)	10 (28%)

Sur 36 patients ayant un risque hémorragique élevé, le traitement par AVK a été arrêté pour dix d'entre eux.



Graphique représentant la corrélation entre l'arrêt du traitement AVK et le score HEMORR2HAGES.

Selon le test de WILCOXON, il existe un lien significatif entre l'arrêt d'un traitement par AVK et la valeur du score HEMORR₂HAGES avec $p = 0,003$.

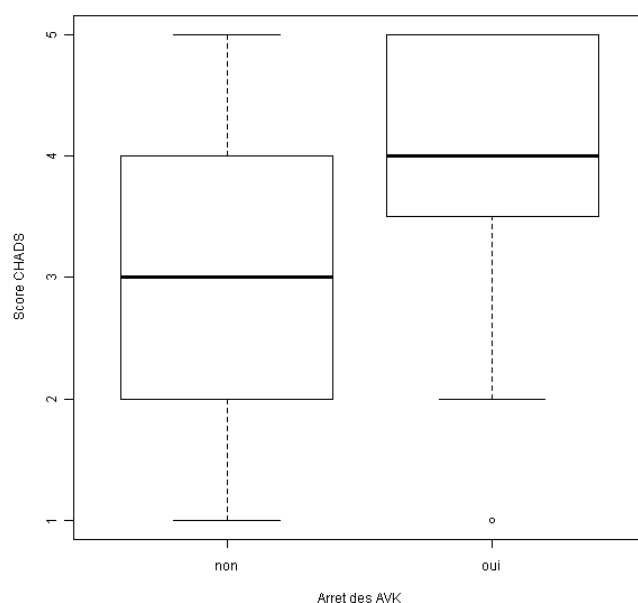
Ainsi, plus le score hémorragique augmente, plus on observe d'arrêt du traitement anticoagulant.

3.9.2) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AVK au cours de l'hospitalisation du patient et la valeur du score CHADS₂

Sur 54 patients à risque thromboembolique élevé, on note que le traitement AVK a été arrêté pour 10 d'entre eux.

Tableau récapitulatif des résultats entre l'arrêt d'un traitement AVK et la valeur du score CHADS₂.

Risque thromboembolique	Pas d'arrêt des AVK	Arrêt des AVK
Faible (n=0)	0	0
Intermédiaire (n=9)	8 (89%)	1 (11%)
Élevé (n=54)	44 (81%)	10 (19%)



Graphique représentant la corrélation entre l'arrêt des AVK et le score CHADS₂.

Selon le test statistique de WILCOXON, on met en évidence un lien significatif entre l'arrêt d'un traitement par AVK et la valeur du score CHADS₂ avec $p=0,011$.

Cependant, on note que plus le score CHADS₂ augmente, plus le traitement par AVK est arrêté, ce qui va dans le sens contraire des recommandations de la HAS.

Après régression logistique pour voir l'effet des scores conjugués sur la décision d'arrêter un traitement AVK chez un patient en FA, on note que seul le score HEMORR₂HAGES est significatif avec un Odds ratio à 1,7 (IC95% :1,03-2,98).

Ainsi, le traitement AVK a été arrêté en cours d'hospitalisation pour 11 patients.

Tableau récapitulatif des niveaux de risque respectif chez les 11 patients pour lesquels le traitement AVK a été arrêté.

Niveau de risque hémorragique calculé par le score HEMORR ₂ HAGES	Niveau de risque ischémique calculé par le score CHADS ₂		
	Faible	Intermédiaire	Elevé
Faible	0	0	0
Intermédiaire (n=1)	0	0	1
Elevé (n=10)	0	1	9

On note que 9 patients sur 11 (82%) avaient à la fois un niveau de risque ischémique et hémorragique élevés. La balance des scores ne permet donc pas d'aider le clinicien dans son choix thérapeutique.

Chez ces 11 patients, 91% d'entre eux avaient un âge supérieur à 75 ans, 64% supérieur à 80 ans, et 36% supérieur à 90 ans. Les motifs d'hospitalisations retrouvés pour ces derniers : anémie (36%), accidents hémorragiques (36%), surdosage AVK (27%), AVC ischémique (18%), OAP (27%).

Dans les dossiers, 3 justifications d'arrêt du traitement AVK ont été retrouvées : trouble de la déglutition, équilibration de l'INR difficile, risque de chute important.

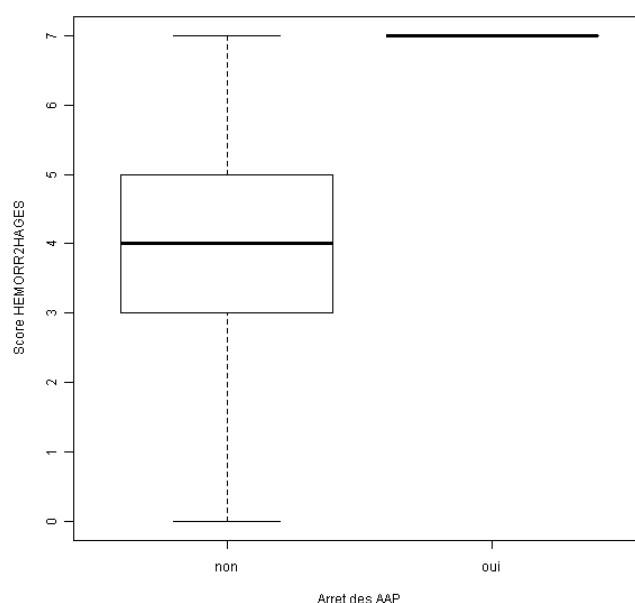
3.10) Corrélation entre la décision du clinicien d'arrêter un traitement par antiplaquettaires et les scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES

3.10.1) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AP et le score HEMORR₂HAGES

Le traitement AP a été arrêté et remplacé par un traitement AVK pour un seul patient à risque hémorragique élevé. Ce patient avait pour motif d'hospitalisation un AVC ischémique sur FA découverte lors de l'hospitalisation.

Tableau récapitulatif des résultats entre la décision d'arrêter un AP et la valeur du score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique	Pas d'arrêt des AP	Arrêt des AP
Faible (n=6)	6 (100%)	0
Intermédiaire (n=21)	21 (100%)	0
Elevé (n=36)	35 (97%)	1 (3%)



Graphique représentant la corrélation entre l'arrêt des AP et le score HEMORR₂HAGES.

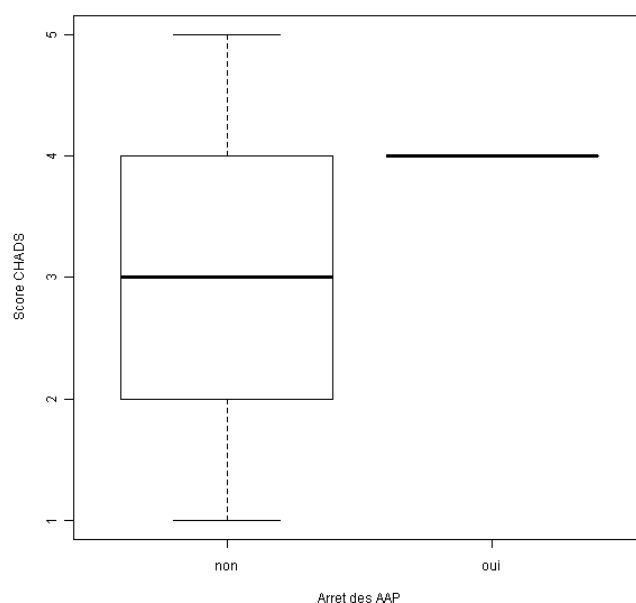
Selon le test de Wilcoxon, il n'y a pas de lien significatif entre l'arrêt des AP et la valeur du score HEMORRHAGES avec $p=0,1115$.

3.10.2) Corrélation entre l'arrêt d'un traitement AP et le score CHADS₂

Sur 54 patients à risque thromboembolique élevé, un seul avait eu un traitement AP remplacé par un AVK. Il s'agit du même patient à risque hémorragique élevé pour lequel le traitement AP avait été arrêté.

Tableau récapitulatif des résultats entre l'arrêt d'un AP et la valeur du score CHADS₂.

Risque thromboembolique	Pas d'arrêt des AP	Arrêt des AP
Faible (n=0)	0	0
Intermédiaire (n=9)	9 (100%)	0
Elevé (n=54)	53 (98%)	1 (2%)



Graphique représentant la corrélation entre l'arrêt des AP et le score CHADS₂.

Selon le test statistique de Wilcoxon, on ne note pas de lien significatif entre l'arrêt des AP et la valeur du score CHADS₂ avec $p=0,3670$

La régression logistique pour voir l'effet des scores conjugués sur l'arrêt des AP ne met rien de significatif en évidence.

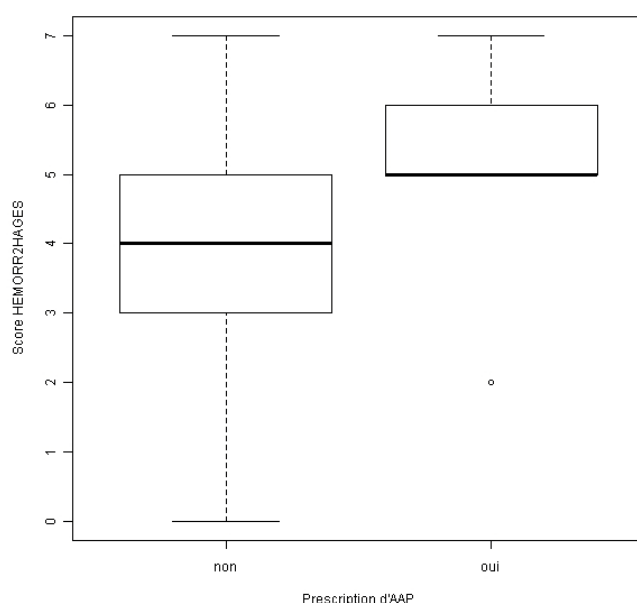
3.11) Corrélation entre la décision du clinicien de prescription d'un traitement AP et les scores CHADS₂ ou HEMORR₂HAGES

3.11.1) Corrélation entre la prescription d'un AP et le score HEMORR₂HAGES

Tableau récapitulatif des résultats entre la prescription d'un AP et le score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique	Pas de Prescription d'AP	Prescription d'AP
Faible (n=6)	6 (100%)	0
Intermédiaire (n=21)	20 (95%)	1 (5%)
Elevé (n=36)	31 (86%)	5 (14%)

Pour 6 patients, des AP ont été prescrits au cours de l'hospitalisation. Pour 3 de ces patients, les AP avaient remplacé le traitement par AVK initialement prescrit. Pour 2 d'entre eux, ce traitement a été prescrit à l'occasion de la découverte d'une ACFA au cours de l'hospitalisation. Le traitement par AP a été préféré pour l'un d'entre eux car le score CHADS₂ était de 1, pour l'autre patient, le traitement par AP a été préféré sans raison particulière évoquée dans le dossier (le score hémorragique rétrospectivement calculé était de 6). Pour le dernier patient, le traitement a été introduit car le patient ne bénéficiait d'aucun traitement préventif des accidents thromboemboliques, les AP ont été préférés car patient chuteur (le score HEMORR₂HAGES rétrospectivement calculé était de 5).



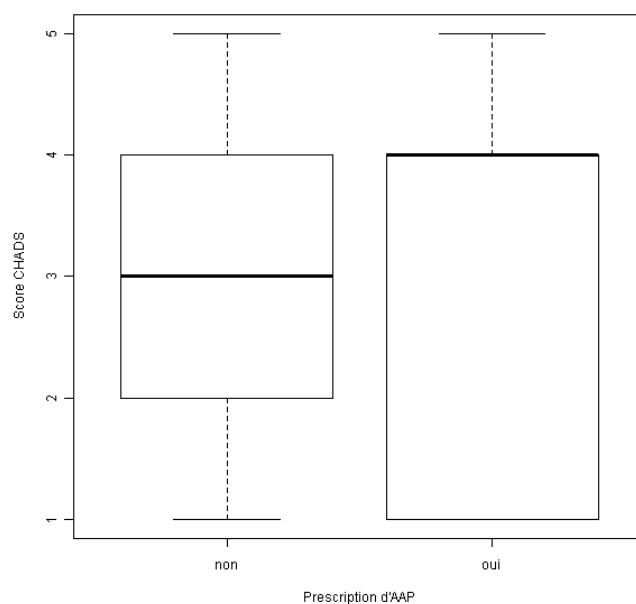
Graphique représentant la corrélation entre la prescription d'un AP pendant l'hospitalisation et le score HEMORR₂HAGES.

Selon le test de Wilcoxon, il n'y a pas de lien significatif entre la valeur du score HEMORR₂HAGES et la prescription d'antiplaquettaires avec $p = 0,0651$, mais ce résultat est proche de la significativité.

3.11.2) Corrélation entre la prescription d'un AP et le score CHADS₂

Tableau récapitulatif des résultats entre la prescription d'un traitement AP et le score CHADS₂

Risque thromboembolique	Pas de prescription d'AP	Prescription d'AP
Faible (n=0)	0	0
Intermédiaire (n=9)	7 (78%)	2 (22%)
Elevé (n=54)	50 (93%)	4 (7%)



Graphique représentant la corrélation entre la prescription d'un traitement AP au cours de l'hospitalisation et le score CHADS₂

Selon le test de Wilcoxon, il n'y a pas de lien significatif entre la prescription d'AP et la valeur du score CHADS₂ avec $p = 0,5891$.

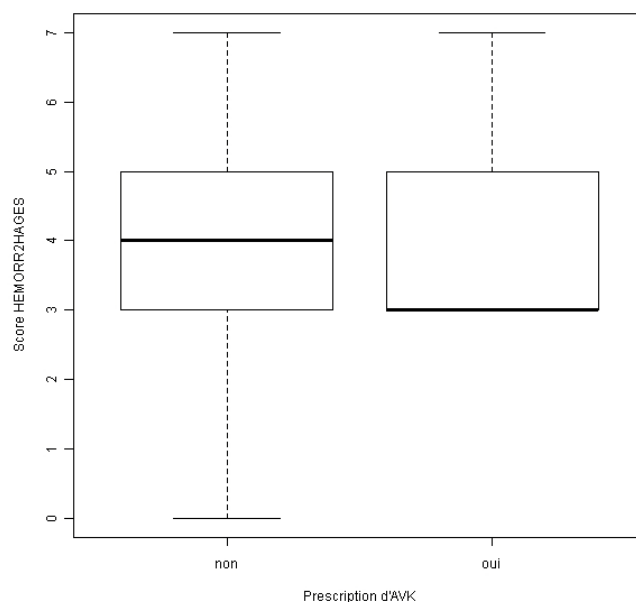
La régression logistique pour voir l'effet des scores conjugués sur la prescription d'AP ne montre rien de significatif.

3.12) Corrélation entre la décision de prescription d'un traitement par AVK avec les scores HEMORR₂HAGES et CHADS₂

3.12.1) Corrélation entre la prescription d'un traitement par AVK et le score HEMORR₂HAGES

Tableau récapitulatif des résultats entre la prescription d'un AVK et le score HEMORR₂HAGES.

Risque hémorragique	Pas de prescription d'AVK	Prescription d'AVK
Faible (n=6)	6 (100%)	0
Intermédiaire (n=21)	18 (86%)	3 (14%)
Elevé (n=36)	35 (97%)	1 (3%)



Graphique représentant la corrélation entre la prescription d'un traitement AVK et le score HEMORR₂HAGES.

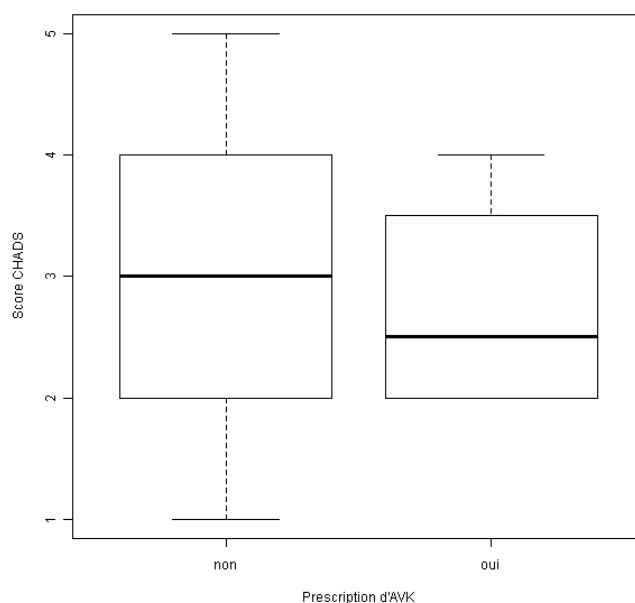
Selon le test de WILCOXON, il n'y a pas de lien significatif entre la prescription d'AVK et la valeur du score HEMORR₂HAGES avec $p = 0,9202$.

3.12.2) Corrélation entre la prescription d'un traitement AVK et le score CHADS₂

Tableau récapitulatif des résultats entre la prescription d'un AVK et le score CHADS₂.

Risque thromboembolique	Pas de prescription AVK	Prescription AVK
Faible	0	0
Intermédiaire	9	0
Elevé	50	4

La prescription d'un traitement AVK pour les 4 patients à risque élevé était justifiée par la découverte d'une FA au cours de leur hospitalisation. Pour un seul de ces patients, le traitement AVK a été introduit à la place d'un AP, la FA ayant été découverte à l'occasion d'un AVC ischémique, ce dernier présentait un risque ischémique élevé (CHADS₂ à 4) mais également un risque hémorragique élevé (HEMORR₂HAGES à 7).



Graphique représentant la corrélation entre la prescription d'un traitement par AVK au cours de l'hospitalisation et le score CHADS₂.

Selon le test de WILCOXON, il n'y a pas de lien significatif entre la prescription d'un traitement par AVK au cours de l'hospitalisation et le score CHADS₂ avec $p=0,7948$.

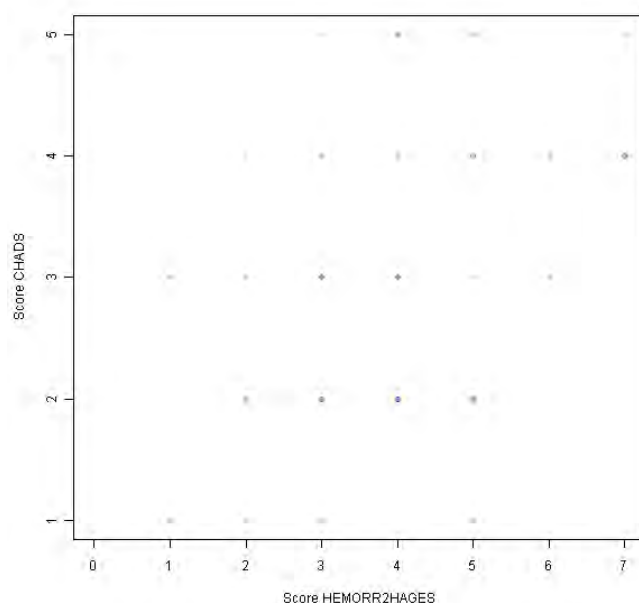
La régression logistique pour voir l'effet des scores conjugués sur la prescription d'un traitement par AVK ne montre rien de significatif.

3.13) Corrélation entre le score HEMORR₂HAGES et le score CHADS₂

Tableau récapitulatif de la répartition des patients dans les catégories de risque du score CHADS₂ et du score HEMORR₂HAGES.

Score HEMORR ₂ HAGES stratifié en niveaux de risque	Score CHADS ₂ stratifié en niveaux de risque		
	Faible	Intermédiaire	Elevé
Faible	0	3	3
Intermédiaire	0	4	17
Elevé	0	2	34

Dans notre étude, on note que 38 patients sur 63, soit 60% d'entre eux, avaient un niveau de risque ischémique et hémorragique similaire.



Graphique de corrélation entre les scores CHADS₂ et le score HEMORR₂HAGES. Plus les points sont foncés, plus il y a de patients.

On note une corrélation entre les 2 scores avec un coefficient de corrélation selon Pearson $Rho = 0.47$. Ainsi, plus le risque thromboembolique augmente, plus le risque hémorragique augmente avec lui ($p < 0.0001$).

4) Résumé et interprétation des résultats

En résumé, 63 patients sur 74 avaient été inclus dans cette étude. La moyenne d'âge était de 82 ans (56 à 95 ans), avec 52 % de femmes. Les co-morbidités étaient importantes avec HTA (78%), insuffisance cardiaque (46%), diabète (25%), insuffisant rénal ou hépatique (25%), antécédent d'AVC (28%), antécédent d'hémorragie (16%) chuteur (54%).

Ces patients avaient été respectivement répartis pour le score CHADS₂ et HEMORR₂HAGES en risque faible : 0 (0%) et 6 (10%), modéré : 9 (14%) et 21 (33%), élevé : 54 (86%) et 36 (57%).

Les patients étaient donc en majorité à haut risque thromboembolique et hémorragique. L'augmentation du risque ischémique était corrélée avec l'augmentation du risque hémorragique ($p < 0.0001$).

Dans notre étude, 38 patients sur 63 patients soit 60% d'entre eux ont un niveau de risque hémorragique et ischémique similaire.

A la sortie des patients, les traitements pour la FA chez les 63 patients étaient : AVK (32), AP (20), AVK+AP (7), aucun (4).

Il n'y avait pas de lien significatif entre les trois classes de risques du CHADS₂ et le traitement de sortie par AVK ou AP. Les classes de risque hémorragique étaient statistiquement liées au choix du traitement (sans/AVK/AP/AVK+AP) : faible (0/6/0/0), modéré (1/16/3/1), élevé (3/10/17/6) ($p < 0.002$). L'arrêt des AVK en cours d'hospitalisation était significativement lié à un score HEMORR₂HAGES élevé ($p < 0.003$), mais également à un score CHADS₂ élevé ($p < 0.011$). La régression logistique pour voir l'effet combiné des scores sur la décision d'arrêt d'un traitement par AVK montre une relation significative avec le score HEMORR₂HAGES (OR = 1.7, IC 95%, [1.03-2.98]).

Ainsi, plus le risque hémorragique théorique augmente, moins les patients sont sous AVK et plus ils sont sous AP. Les AVK ont été arrêtés chez des patients qui étaient à risque hémorragique et à risque thromboembolique importants.

Sur 54 patients à risque thromboembolique élevé, 22 d'entre eux soit 41 % n'étaient pas sous AVK à leur sortie et n'étaient donc pas traités selon les recommandations de la HAS de 2007.

5) Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective avec un nombre limité de patients. Les critères définis du score HEMORR2HAGES pour les besoins de l'étude ont pu sur ou sous évaluer le risque hémorragique. La population étudiée est particulièrement fragile avec présence de nombreuses co-morbidités et un âge moyen élevé de 82 ans.

La régression logistique pour observer l'effet combiné des deux scores sur la décision thérapeutique, présente un biais statistique par la présence de trois items en commun.

Les justifications d'arrêt ou de changement de traitement n'ont pas pu être toutes retrouvées dans les dossiers des patients.

IV) DISCUSSION

1) A propos de l'étude et revue de la littérature

Dans notre étude, le traitement antithrombotique par AVK et/ou AP pour la prévention du risque thromboembolique d'un patient en FA, n'était pas statistiquement lié au score CHADS₂ mais l'était au score HEMORR₂HAGES. Plus le score HEMORR₂HAGES et donc le risque hémorragique augmente, moins il y a de patients sous AVK et plus il y a de patients sous AP.

L'arrêt d'un traitement AVK chez un patient en FA a été significativement corrélé à un score HEMORR₂HAGES élevé, calculé à posteriori. Cependant, l'arrêt d'un traitement AVK a également été significativement corrélé à un score CHADS₂ élevé, et donc à risque thromboembolique important, en raison de la corrélation entre risques élevés ischémique et hémorragique.

Dans la littérature, le risque thromboembolique d'un patient en FA non valvulaire et le risque hémorragique d'un patient sous anticoagulant sont quasiment similaires, au alentour de 12%, pour un score CHADS₂ ≥ 5 et HEMORR₂HAGES ≥ 5 (13), (14).

Cependant, dans notre étude, seul le risque hémorragique a apparemment influencé l'arrêt d'un traitement anticoagulant, et ce, en dépit d'un risque thromboembolique élevé. Les 11 patients pour lesquels le traitement AVK a été arrêté étaient particulièrement fragiles, puisque la moyenne d'âge de cette population était de 84 ans avec de lourdes co- morbidités associées. Ces patients étaient pour 9 d'entre eux dans la même catégorie de risque, avec risques hémorragique et ischémique élevés.

A notre connaissance, une seule publication de 2009 (36) a fait un travail similaire à notre étude dans une population de 83 patients âgés en moyenne de 89 ans. Les scores CHADS₂ et HEMORR₂HAGES ont été rétrospectivement calculés pour tous les patients en FA sur une période de 6 mois. Le choix du traitement thérapeutique a été comparé aux résultats de la combinaison des deux scores. Pour les besoins de l'étude, les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de la combinaison des deux scores : groupe où les patients ont un risque ischémique supposé supérieur au risque hémorragique (différence entre les scores d'au moins 2 points en faveur du CHADS₂), groupe où les patients ont un risque hémorragique supposé supérieur au risque ischémique (différence entre les scores d'au moins 2 points en faveur du

score HEMORR₂HAGES), et groupe avec risque ischémique et hémorragique similaire (scores égaux où variant de plus ou moins 1 point).

A la sortie : 30% étaient sous AVK, 45% sous antiplaquettaires et 25% n'avaient pas de traitements.

Cette étude a mis en évidence que le choix du traitement a majoritairement été logique en fonction de la différence entre les deux scores, les patients appartenants au groupe avec risque ischémique plus élevé étaient majoritairement sous anticoagulant, les patients appartenants au groupe avec risque hémorragique plus élevé étaient majoritairement sous AP ou sans traitement.

Mais cette étude montre le même constat a posteriori que notre étude, avec 2/3 de leurs patients présentant un niveau de risque ischémique et hémorragique identique, l'utilisation de ces scores combinés étant donc peu contributif dans le choix thérapeutique, les auteurs précisent que le choix du traitement s'était fait de manière logique en fonction des antécédents et événements médicaux de chaque patient. Selon eux, d'autres facteurs doivent être pris en compte tels que les troubles cognitifs, la présence d'un tiers, la qualité du suivi médical, l'observance thérapeutique, une évaluation plus fine du risque de chute.

2) Rapport bénéfice / risque des traitements antithrombotiques et revue de la littérature.

2.1) Analyse de l'efficacité des antithrombotiques actuels dans la prévention du risque thromboembolique

2.1.1) Warfarine versus placebo

Six essais randomisés ont comparé la Warfarine versus placebo ou contrôle : AFASAK I (37), SPAF (22), CAFA (38), SPINAF (39), EAFT (40), BAATAF (41).

En 1999, la méta analyse de Hart et al. (7) a fait la synthèse de ces six études incluant 2900 patients ayant une FA non valvulaire. Elle compare la réduction du risque thromboembolique sous Warfarine versus placebo.

Dans ces études, l'âge moyen est de 69 ans avec une durée de suivi moyenne de 1,6 ans.

Elle met en évidence une diminution du risque relatif d'AVC (ischémique et hémorragique) de 62% chez les patients sous Warfarine. La réduction du risque absolu en moyenne est de 3,1% par an.

Le risque d'AVC chez les patients n'ayant reçu aucun traitement anticoagulant est de 4,6% par an en l'absence d'antécédent d'AVC à 12,3% par an si le patient a déjà fait un AVC.

Tableau récapitulatif de la réduction du risque thromboembolique sous Warfarine versus placebo (7)

Etude	Type de prévention	Nombre de participants	Réduction du risque relatif (IC 95%)	Réduction du risque absolu par an
			%	%
AFASAK	Primaire	671	54	2,6
SPAF	Primaire	421	60	4,7
BAATAF	Primaire	420	78	2,4
CAFA	Primaire	378	33	1,2
SPINAF	Primaire	571	70	3,3
EAFT	Secondaire	439	68	8,4
Synthèse		2900	62 (48-72)	3,1

La méta analyse de Hart publié en 2007 (6) fait la synthèse de ces six même études en comparant la réduction du risque thromboembolique chez les patients sous Warfarine versus placebo ou pas de traitement.

Sur une population de 2900 patients, elle a mis en évidence une réduction de 64% du risque relatif d'AVC avec une réduction du risque absolu par an variant de 2,7% en prévention primaire à 8,4% en prévention secondaire.

2.1.2) Antiagrégants plaquettaires versus placebo

Cinq études ont comparé l'efficacité de l'aspirine contre placebo dans la prévention du risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire :

AFASAK (37), SPAF (22), EAFT (40), ESPS II (42), UK-TIA (43).

Le nombre total de participants est de 3119 avec un âge moyen de 70 ans et un suivi de 1,2 à 4 ans.

La méta analyse de Hart et al. en 1999 (7) fait la synthèse de ces études et met en évidence une réduction de l'incidence des AVC (ischémique et hémorragique) de 22%, soit une diminution du risque absolu de 1,7% par an.

Tableau récapitulatif de la réduction du risque thromboembolique sous antiagrégants plaquettaires versus placebo (7)

Etude	Type de prévention	Total participants	Dosage aspirine mg/j	Réduction du risque relatif (IC 95%)	Réduction du risque absolu par an
				%	%
AFASAK	Primaire	672	75	17	0,9
SPAF	Primaire	1120	325	44 +	2,5
EAFT	Secondaire	782	300	11	1,9
ESPS II	Secondaire	211	25x2	29	6,9
UK-TIA	Secondaire	28	300	17	0,9
	Secondaire	36	1200	14	0,7
Synthèse		3119		22 (2-38)	1,7

En 2007, la méta analyse de Hart et al. (6) reprend les données de ces 5 derniers essais auxquels s'ajoutent trois autres : LASAF (44), SAFT (45), JAST (46) et compare dans la population cible les traitements antiagrégants (aspirine, dipyridamole) versus placebo ou pas de traitement. Le nombre total des participants est de 4876.

La synthèse de ces essais met également en évidence une réduction du risque d'AVC de 22% sous antiagrégants plaquettaires avec une diminution du risque absolu variant de 0,8 en prévention primaire à 3,8% par an en prévention secondaire.

2.1.3) Warfarine versus antiagrégants plaquettaires

La méta analyse de Hart et al. étudie le risque d'AVC des patients en FA non valvulaire sous Warfarine ou aspirine, cette étude compare les résultats de 5 études randomisées : AFASAK (37), SPAF II (47), EAFT (40), AFASAK II (48), PATAF (49) pour un total de 2837 participants, avec un âge moyen de 71 ans et une durée moyenne de suivi de 2,2 ans.

Cette étude met en évidence que la Warfarine réduit le risque relatif d'AVC de 36 % par rapport à l'aspirine. La réduction du risque absolu est de 0,8% en moyenne, il varie de 0,6% par an en prévention primaire à 7% en prévention secondaire.

Tableau récapitulatif de la réduction du risque thromboembolique sous Warfarine versus aspirine (7)

Etude	Type de prévention	Total participants	INR	Dose aspirine mg/j	Réduction du risque relatif (IC 95%)	Réduction du risque absolu par an
					%	%
AFASAK	Primaire	671	2-3	75	45	1,7
SAPF II	Primaire		2.0-4.5	325		
	Age<75 ans	715			10	0,20
	Age>75 ans	385			10	0,5
EAFT	Secondaire	455	2.5-4.0	300	67*	7,0
AFASAK II	Primaire	339	2-3	300	-23	-0,6
PATAF	Primaire	272	2.5-3.5	150	20	0,3
Synthèse		2837			36 (14-52)	0,8

La méta-analyse de Hart et al. en 2007 (6) reprend plusieurs études comparant la Warfarine versus aspirine mais aussi versus les autres antiagrégants plaquettaires sauf aspirine (indopufene, trifusal, clopidogrel) et enfin comparant la Warfarine à dose contrôlée versus Warfarine à dose fixe plus aspirine. Le nombre total de participants s'élève à 12963 avec une diminution du risque relatif d'AVC sous Warfarine de 39%.

2.1.4) Warfarine versus Clopidogrel plus Aspirine

L'étude ACTIVE W (50) compare l'efficacité des AVK versus association aspirine plus clopidogrel sur les critères composites : AVC, embolies systémiques, infarctus du myocarde, décès cardio vasculaire.

Au total 6706 patients en FA ont reçu soit du clopidogrel à la posologie de 75 mg par jour associé à de l'aspirine à la dose de 75 à 100 mg par jour, soit de la Warfarine avec un taux d'INR entre 2 et 3.

L'étude a été arrêtée prématurément en raison de la mise en évidence d'une efficacité nettement supérieure de la Warfarine.

En effet, on notait 165 évènements dans le groupe Warfarine avec un risque de 3,93% par an contre 234 évènements dans le groupe clopidogrel plus aspirine avec un risque de 5,6% par an. Le risque relatif de l'association versus AVK de 1,45 était statistiquement significatif ($p=0,0003$). On ne notait pas de différence d'accidents hémorragiques entre les deux bras du traitement.

Tableau récapitulatif des résultats de l'étude Active W

	Clopidogrel + aspirine		Anticoagulant oral INR 2-3		Clopidogrel + aspirine versus anticoagulant oral	
	Nombre	Risque (%/an)	Nombre	Risque (%/an)	Risque Relatif (IC 95%)	p
Critères Composites : AVC, embolies systémiques, infarctus du myocarde, décès cardio-vasculaire	234	5.60	165	3.93	1,44 (1,18-1,76)	0.0003
AVC	100	2.39	59	1,40	1,72 (1,24-2,37)	0.001
Hémorragies majeures	101	2.42	93	2,21	1,10 (0,83-1,45)	0.53

Chez les patients en FA présentant une contre indication des AVK, l'étude ACTIVE A (51) a comparé l'efficacité du clopidogrel plus aspirine versus aspirine seule sur les mêmes critères composites primaires que l'étude ACTIVE W.

7554 patients au total suivis sur une période moyenne de 3,6 ans.

On notait 832 événements dans le groupe clopidogrel plus aspirine avec un risque de 6,8% par an contre 924 événements dans le groupe aspirine seul avec un risque de 7,6% par an. Le résultat était donc en faveur de l'association avec un risque relatif de 0,89. On notait une réduction de 28% des AVC chez les patients sous association clopidogrel plus aspirine.

On notait par contre une majoration du risque hémorragique pour l'association clopidogrel plus aspirine avec 251 hémorragies majeures soit un risque de 2% par an versus 162 événements dans le groupe aspirine seule avec un risque de 1,3% par an. Le risque relatif de saignement était donc de 1,57 (IC 95% : 1,29-1,92 ; $p<0.001$)

Tableau récapitulatif des résultats de l'étude Active A

	Clopidogrel + Aspirine (N = 3772)		Aspirine (N=3782)		Risque relatif (IC 95%)	Valeur p
	Nombre d'évènements	%/an	Nombre d'évènements	%/an		
Critères Composites : AVC, embolies systémiques, infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire	832	6,8	924	7,6	0,89 (0,81-0,98)	0,01
AVC (Ischémique et Hémorragique)	296	2,4	408	3,3	0,72 (0,62-0,83)	<0.001
Hémorragies Majeures	251	2	162	1,3	1,57 (1,29-1,92)	<0.001

La conclusion de ces études ACTIVE est que chez les patients présentant une FA avec risque thromboembolique élevé, le traitement par AVK reste le premier choix. Néanmoins, en cas de contre indication de ces derniers, l'association clopidogrel plus aspirine s'avère être un peu plus efficace que l'aspirine seule, mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique.

2.2) Analyse du risque hémorragique chez les patients sous antithrombotiques

Ce risque est très variable en fonction des études, des caractéristiques de la population étudiée, et des critères hémorragiques retenus. Classiquement, les hémorragies majeures sont définies par la baisse d'au moins deux points du taux d'hémoglobine ou la nécessité d'une transfusion, lorsque leur localisation est rétro péritonéale ou intracrânienne.

2.2.1) La méta analyse de Hart et al. de 1999 (7)

Sur 2900 participants :

- les AVK versus placebo augmentaient le risque relatif d'hémorragies extracrâniennes majeures de 2,4 (IC : 1,2 - 4,6) avec un risque absolu de 0.3%/an. (Les AVC hémorragiques étant comptabilisés dans les réductions globales d'AVC).

Dans cette étude, on note deux fois plus d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe AVK, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif.

- le sur risque hémorragique des patients traités par aspirine versus placebo n'était pas significatif.

- chez les patients sous AVK versus aspirine, on observait deux fois plus d'hémorragies intracrâniennes avec un risque relatif de 2,1 (IC : 1-4,6). Le risque de développer une hémorragie extracranienne majeure était également plus important chez les patients sous AVK avec un risque relatif de 2 (IC : 1,2-3,4), le risque absolu étant de 0,2%.

2.2.2) L'étude SPAF II (47)

Le risque hémorragique majeur a été étudié en fonction de l'âge.

Sous AVK il était de 4,2% par an après 75 ans contre 1,7% par an avant 75 ans. Sous aspirine, il était de 1,6% par an après 75 ans contre 0,9% par an avant 75 ans.

2.2.3) L'étude Johnson et al. (15)

Cette étude a suivi 228 patients sous AVK âgés de 81 ans en moyenne. Le pourcentage annuel d'hémorragies majeures observées était de 10%.

Ce pourcentage très élevé est à modérer par la présence d'un niveau élevé de patients en surdosage d'AVK.

2.2.4) L'étude RELY (52)

Sur 18113 patients en FA d'âge moyen de 71 ans (63 à 79ans), avec une durée moyenne de suivi de 2 ans, le taux d'hémorragies majeures sous Warfarine a été estimé à 3,6% par an.

2.3) Critiques de la littérature

De nombreuses études (7), (50) ont donc démontré le bénéfice d'un traitement anticoagulant par rapport à un AP sur la prévention du risque thromboembolique d'un patient en FA, avec une augmentation relative voir non significative du risque hémorragique. Cependant, l'âge moyen des populations étudiées était généralement plus jeune que celui de notre étude, qui est de 82 ans en moyenne.

Une méta analyse publiée en 1994 (53) conclut à la supériorité de la Warfarine par rapport à l'aspirine sur la diminution du risque d'AVC avec un taux d'hémorragie quasi similaire (1% dans le groupe aspirine contre 1.3% dans le groupe Warfarine). Cependant l'âge moyen de la population étudiée dans cette étude était de 69 ans.

On observe les mêmes conclusions dans la méta analyse de Hart et al. en 1999 (7) et dans l'étude ACTIVE W (50) avec une moyenne d'âge de la population étudiée de 70 ans.

Les conclusions de ces études cliniques effectuées dans une population jeune peuvent donc être discordantes avec celles observées dans la pratique clinique, car la prévalence de la FA augmente avec l'âge, le risque hémorragique et le risque thromboembolique aussi.

L'étude SPAF II (47) qui a étudié le risque d'hémorragies intracérébrales en fonction de l'âge a démontré qu'il y avait plus d'accidents hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans sous AVK (1,8%/an) que chez les patients sous aspirine (0,8%/an).

En dépit de l'augmentation du risque d'hémorragies intracérébrales avec l'âge, une étude prospective plus récente effectuée en 2009 (54) met en évidence le bénéfice des AVK (60), elle porte sur 783 patients en fibrillation atriale non valvulaire, avec une durée de suivi de 2.5 ans, âgés en moyenne de 75 ans (de 37 à 94 ans), pour lesquels un traitement AVK a été mis en place. Ces derniers doivent se rendre environ tous les 2 mois dans "une clinique AVK" pour le suivi de leur traitement avec un taux INR qui doit être maintenu entre 2 et 3. L'objectif de cette étude était de calculer le pourcentage d'accidents hémorragiques observés en fonction de l'âge ($>$ ou $<$ à 80 ans), de la qualité de l'anticoagulation, et les facteurs associés aux événements hémorragiques.

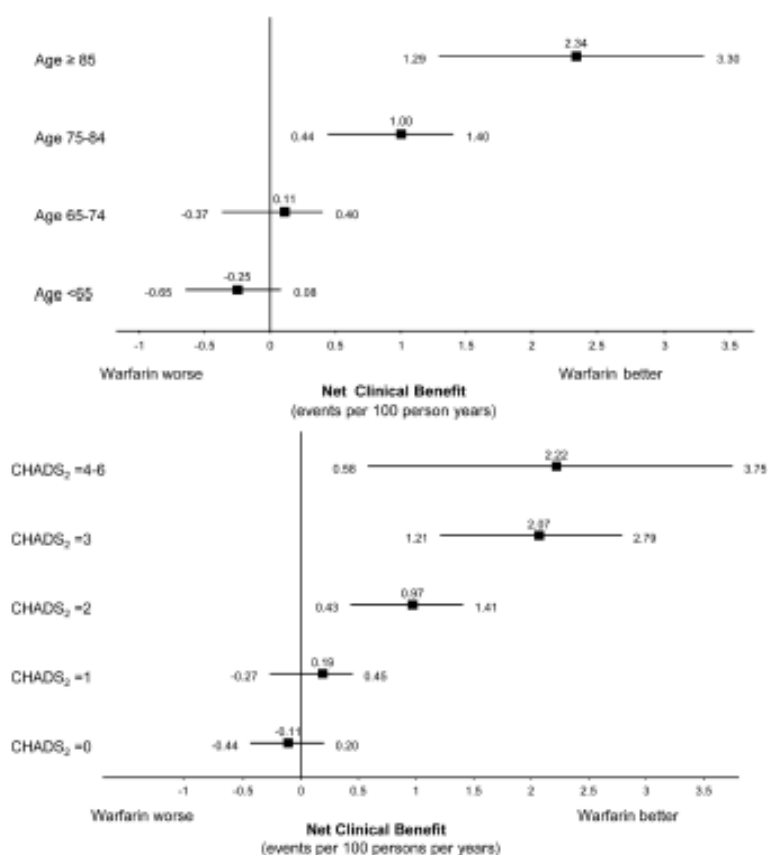
Les résultats de cette étude montrent que 14% des patients sont en dessous de la zone cible thérapeutique d'un traitement AVK ($INR < 2$), 71% sont dans la zone cible (INR entre 2 et 3), et 15% sont au dessus ($INR > 3$), et ce sans différence significative entre les patients âgés de plus ou moins 80 ans. 94 patients ont eu un accident hémorragique dont 37 majeurs et 57 mineurs.

On note une différence significative des accidents hémorragiques majeurs entre le groupe des moins de 80 ans et celui des plus de 80 ans (0.9 vs 2.5% d'accidents par an) le risque relatif est de 1.9 (IC 95% : 1.2 à 2.8, $p=0.004$).

Le risque de saigner était plus important chez les patients avec antécédent d'AVC ischémique (OR : 2.5 ; IC 95% : 1,3 à 4.8, $p=0,007$), âgés de plus de 80 ans (OR : 3,1 ; IC 95% : 1,5 à 6,2, $p= 0.002$), et avec un score CHADS₂ élevé (OR : 1.3 ; IC 95% : [1 à 1,7], $p=0.03$).

Cette étude conclut à un taux acceptable d'évènements hémorragiques majeurs sous AVK, par rapport aux bénéfices de ce traitement chez les plus de 80 ans, à condition que la qualité de suivi du traitement soit obtenue. A noter que dans cette étude, nous avons à faire à des patients motivés car ils devaient se rendre tous les deux mois dans un centre pour le suivi de leur traitement, à des gens capables de se déplacer, et qui ont pu donner leur consentement après avoir reçu une information éclairée et compréhensible par ces derniers.

Une étude de 2010 (55) dérivée de l'étude ATRIA met en évidence le bénéfice des AVK dans la prévention du risque thromboembolique, bénéfice d'autant plus important que l'âge et le score CHADS₂ augmentent.



Graphiques des résultats extraits de l'étude (53).

Le net bénéfice du traitement AVK dans la prévention du risque thromboembolique a été démontré dans cette étude mais la qualité de l'anticoagulation est bonne, puisque 65% des patients ont un INR dans la zone thérapeutique optimale (INR entre 2 et 3). A noter aussi que les hémorragies extracrâniennes sous AVK n'ont pas été prises en compte chez ces patients.

3) Rapport bénéfice / risque d'un traitement anticoagulant dans une population âgée de plus de 80 ans

3.1) L'étude BAFTA (56)

L'étude BAFTA (54) publiée par Mant et al. en août 2007 a étudié le bénéfice des AVK à celui de l'aspirine dans la prévention des AVC dans une population avec FA ayant une moyenne d'âge de 81.5 ans. 973 patients ont reçu de façon randomisée soit de la Warfarine avec un INR cible entre 2 et 3, soit de l'aspirine à 75 mg. La prévalence des AVC et autres embolies artérielles, des hémorragies intracérébrales a été étudiée dans les 2 bras.

Les résultats montrent qu'il y a eu moins d'évènements combinés sous Warfarine (1,8%) que sous aspirine (3,8%) avec un risque relatif de 0,48 (IC 95% ; 0,28-0,80, $p=0,003$), soit une réduction du risque absolu annuel de 2%. Le risque annuel d'hémorragies cérébrales était de 1,4% pour la Warfarine contre 1,6% pour l'aspirine avec une réduction du risque absolu de 0,2%. L'étude mettait en évidence l'absence de différence significative dans le risque hémorragique majeur entre les 2 groupes. Cependant, un gros biais d'inclusion des patients est à mettre en évidence car ont été exclus tous les patients avec risques hémorragiques (antécédents d'hémorragies majeures non traumatiques dans les cinq dernières années, antécédents d'hémorragies intracrâniennes, ulcère peptique, maladie en stade terminale, présence de varices oesophagiennes, hypertension supérieure à 18/10).

3.2) L'étude WASPO (57)

L'étude WASPO (55) qui a inclus des patients avec une moyenne d'âge de 84 ans environ démontre le même intérêt de la Warfarine (INR 2-3) versus aspirine (300mg) sur les critères étudiés (décès, saignements majeurs, évènements thromboemboliques). Sur 75 patients, 39 étaient sous aspirine et 36 sous Warfarine. Le pourcentage d'effets indésirables sous Warfarine 6% (2 patients sur 36) a été moins important que sous aspirine 33% (13 patients sur 39). Pour les 13 patients sous aspirine, 10 d'entre eux ont présenté une intolérance gastro intestinale et 3 d'entre eux une hémorragie majeure.

Mais là encore ont été exclus les patients à haut risque hémorragique (antécédents d'hémorragies gastro-intestinales ou génito-urinaire dans les 6 mois, antécédent d'hémorragies intracrâniennes, déments, à risque de chute, éthyliques chroniques, hypertensifs majeurs, épileptiques).

4) La sous prescription des anticoagulants

De nombreuses études ont ainsi démontré l'intérêt des anticoagulants par rapport à l'aspirine dans la prévention du risque thromboembolique des patients en FA mais elles ont été réalisées chez des patients plus jeunes et/ou à faible risque hémorragique.

Cela pourrait expliquer la sous prescription des AVK observée dans de nombreuses études (10, 11, 58, 59) chez les patients âgés en FA, et ce malgré les recommandations, car le risque hémorragique a probablement été sous évalué dans les études contrôlées menées dans des populations bien sélectionnées (56, 57).

Les caractéristiques de notre population étudiée rejoignent les principales causes de non prescription ou sous prescription d'un AVK. L'âge moyen des patients de notre étude est de 82 ans, 54% sont des chuteurs, 16% ont des antécédents d'hémorragies. Selon plusieurs études (12, 60), les principales causes évoquées par les médecins dans la non prescription des AVK sont le grand âge, le risque de chute, un antécédent d'hémorragie et la non compliance au traitement. Selon Hylek et al. (61), la chute est la cause la plus souvent citée par les médecins (41%) suivie par les antécédents d'hémorragie (28%), rendant difficile la transposition des résultats des essais randomisés dans la pratique clinique.

Ainsi, l'évaluation du bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant se pose essentiellement chez les patients âgés, présentant de lourdes co-morbidités. La peur du risque hémorragique dans cette population est bien présente et explique probablement la sous prescription des AVK chez les patients âgés, car cette population fragile est relativement peu représentée dans les études cliniques. En effet la loi Leonetti (62) impose en France une information compréhensible et un consentement éclairé de ces patients ou de leur personne de confiance pour pouvoir participer à une étude clinique.

5) Le score HEMORR₂HAGES

5.1) Ses items

Le score Hemorr₂hages est un score prédictif du risque hémorragique validé dans une population âgée de 80 ans (14).

Il comporte de nombreux items dont certains sont insuffisamment définis, ce qui rend l'application de ce score difficile en pratique clinique.

L'item excès de risque de chute.

Dans l'étude qui a validé le score HEMORR₂HAGES, cet item comprenait les antécédents de risque de chute et les troubles neuropsychiatriques.

Cependant une étude faite par Tinetti (63) complète ces facteurs de risques en incluant l'utilisation de médicaments sédatifs, les troubles cognitifs, des troubles de l'équilibre ou pathologie des pieds, la présence d'un réflexe palmo mentonnier et un déficit des membres inférieurs. Le risque de chute augmente selon cette étude en fonction du nombre de facteurs de risque et varie de 8% pour un facteur de risque, à 78% avec quatre facteurs de risques.

Selon d'autres études (64), l'environnement, les troubles visuels font aussi partie des facteurs prédisposant à la chute. L'environnement des patients n'est souvent pas connu par les praticiens hospitaliers, l'interaction ville-hôpital est ainsi nécessaire et passe par une discussion avec le médecin traitant qui connaît le domicile du patient mais aussi ses habitudes et ses difficultés au quotidien. Afin de mieux définir ce risque, une évaluation gériatrique hospitalière ou par l'intermédiaire d'un réseau gérontologique ambulatoire semble intéressante.

Dans notre étude, le risque de chute des patients a donc été probablement sous évalué car nous avons retenu comme seuls critères : les antécédents de chute et la maladie neuro dégénérative.

L'item éthyisme chronique.

Le score HEMORR₂HAGES ne donne pas de définition pour cet item.

Nous avons retenu pour les besoins de l'étude la présence d'une cirrhose éthylique ou la définition de l'OMS pour l'éthyisme chronique, c'est-à-dire une consommation excédant 14 verres par semaine chez la femme et 21 verres chez l'homme.

Cet item est difficile à renseigner car la consommation éthylique est souvent sous évaluée voire même niée par les patients. L'étude étant rétrospective, cet item a peut être été sous évalué.

L'item anémie, thrombopénie ou thrombopathie.

La encore, le score HEMORR₂HAGES ne donne pas de valeur seuil pour ces items.

Pour les besoins de notre étude, nous avons retenu comme valeur seuil pour l'anémie et la thrombopénie, les valeurs de l'OMS, c'est-à-dire inférieur à 150000/mm³ pour la thrombopénie et inférieur à 12g/dl chez la femme et 13g/dl chez l'homme pour l'anémie.

Mais le seuil de ces valeurs choisies se discute.

Dans la classification de Beyth et al. la valeur de l'anémie retenue est une hématicrite inférieure à 30%, soit un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl environ.

En pratique clinique, une thrombopénie majeure peut donner lieu à des hémorragies spontanées mais ce phénomène s'observe surtout pour une thrombopénie inférieure à 50000/mm³. En cas de traitement AP associé, ce risque est majoré. Un article paru en 2009 définit le purpura thrombopénique idiopathique ou auto immunitaire pour une numération plaquettaire inférieure à 100 000 / mm³ (65).

Dans notre étude, nous avons 81% des patients en anémie et 48% en thrombopénie selon les critères définis. L'anémie est fréquente chez les personnes âgées et peut être liée à plusieurs causes : la dénutrition souvent observée dans une population âgée (trouble dentaire, trouble de la déglutition, isolement) pouvant entraîner une carence d'apport en fer, vitamine B12 et folates, une hémodilution chez les patients insuffisants cardiaques en rétention hydrosodée, les carences en EPO chez les patients en insuffisance rénale sévère, les syndromes myelodysplasiques.

Ainsi, par rapport à nos valeurs seuils définis dans notre étude, l'estimation du risque hémorragique a pu être surévaluée.

L'item insuffisance rénale

Nous avons coté cet item pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Ce seuil a été choisi car c'est le seuil défini par la HAS pour l'insuffisance rénale sévère, mais la encore cette valeur est discutable. Dans le Vidal, une des contre indications relative à la prescription d'un anticoagulant est l'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 20ml/min. De plus, faut il utiliser la formule de Cockcroft et Gault ou le MDRD pour le calcul de la clairance de la créatinine dans cette population âgée ? Rappelons que la formule de Cockcroft et Gault prend en compte le poids du patient contrairement au MDRD, mais sous évalue le débit sanguin glomérulaire chez la personne âgée.

Beyth et al. retiennent comme facteurs de risque hémorragique une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 15 mg/l.

Un récent score paru dans la littérature (66), le score HAS-BLED, définit l'insuffisance rénale comme facteur de risque hémorragique pour une créatininémie supérieure à 200 μ mol/l soit 23mg/l.

5.2) Limites du score HEMORR₂HAGES

Nous avons vu précédemment que le manque de définition de plusieurs items du score HEMORR₂HAGES est une limite à l'utilisation de ce dernier avec des risques de sur ou sous estimation du risque en fonction des valeurs seuils retenues.

C'est un score difficilement applicable en pratique clinique et notamment en ambulatoire car il nécessite de rechercher plusieurs paramètres biologiques.

Le score Hemorr₂hages a également un pouvoir prédictif du risque hémorragique modéré avec un c statistique de 0.67, loin de la valeur idéal de 1 (14), ce qui laisse penser que d'autres facteurs de risques existent.

D'après l'étude de Kagansky et al.(31), un des facteurs de risque de saignement observé chez des patients sous AVK, suivi pendant trois ans, était un INR supérieur à 3. La mauvaise observance d'un traitement anticoagulant est souvent une cause de non prescription.

Selon l'étude de Jones et al. (67), les patients sous AVK pour une FA passent 32% de leur temps en dehors des zones thérapeutiques.

Chez les patients âgés, la dénutrition souvent observée dans cette population pourrait être un facteur de risque hémorragique par surdosage en AVK, soit liée à l'hypoprotidémie, soit par carence d'apport en vitamine K.

Ainsi, l'équilibre de l'INR dans la zone thérapeutique c'est-à-dire entre 2 et 3, l'évaluation de l'observance du traitement semblent être des éléments importants à prendre en compte dans les facteurs prédictifs du risque hémorragique, ces items n'apparaissent pas dans le score HEMORR2HAGES, mais la variabilité de l'INR est prise en compte dans le nouveau score de risque hémorragique HAS-BLED (66).

6) Le score CHADS₂

Le score CHADS₂ est un outil validé comme facteur prédictif du risque thrombo embolique. Son utilisation est simple et rapide, et les items qui composent ce score laissent peu de place à la discussion.

Ce score prédictif du risque thromboembolique, a fait l'objet de recommandations dans le choix du traitement de prévention des accidents thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire. Pour les patients à risque intermédiaire, le choix du traitement entre AAP et AVK n'est pas défini par le score qui manque donc de précision pour cette catégorie de patient.

De plus, ce score ne reprend pas tous les facteurs de risques thromboemboliques identifiés comme le sexe féminin ou la cardiopathie ischémique, ce qui est maintenant le cas du nouveau score CHA₂DS₂-VASc qui va le supplanter (68).

Le pouvoir prédictif du risque ischémique par le score CHADS₂ reste modéré avec un c statistique de 0.58 (66), il existe donc d'autres facteurs de risques non identifiés par les 5 critères du score CHADS₂.

Une récente étude publiée en 2011 (69) a comparé le pouvoir prédictif de sept scores existants d'estimation du risque ischémique, dont le score CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc, chez 665 patients, âgés en moyenne de 81 ans, suivi sur 2.2 ans, en FA et sans traitement.

Les auteurs mettent en évidence une grande hétérogénéité dans la classification du risque ischémique de ces patients selon les échelles utilisées. En effet, seulement trois scores sur les sept arrivent à la même classification.

De plus, aucune de ces échelles prédictives n'atteint une performance suffisante avec une valeur statistique de prédiction du risque allant de 0.55 à 0.62, offrant un pouvoir de prédiction non loin du hasard. Les auteurs estiment ainsi que ces scores manquent de fiabilité, notamment chez les personnes âgées, et préconisent de considérer les patients de 75 ans ou plus comme étant à haut risque thromboembolique et recommandent donc la mise sous AVK de ces derniers, et ce quelque soit le résultat des scores. A noter que le score CHA₂DS₂-VASc avait dans cette étude un pouvoir prédictif peu différent du score CHADS₂, autour de 0.60, mais que ce score classe automatiquement les patients de 75 ans ou plus à haut risque thromboembolique.

Plusieurs articles (70, 71) proposent l'utilisation de l'échographie cardiaque trans-thoracique ou trans-oesophagienne pour améliorer les critères de sélection des patients à risque, notamment chez les patients à risque intermédiaire. L'échographie trans-thoracique permet d'estimer au mieux la fraction d'éjection du ventricule gauche.

L'échographie trans-oesophagienne permet une évaluation plus fine de différents critères qui augmentent le risque thromboembolique comme : la présence d'un thrombus intra atrial (RR=2,7), une diminution de la vitesse de vidange de l'auricule avec une valeur seuil inférieure à 20 ; 25 cm/s (RR=2,6), un contraste spontané dans l'auricule gauche (RR=2,9), et les plaques athéromateuses de l'aorte (la présence de plaques complexes : mobiles, supérieures à 4 mm d'épaisseur, peuvent quadrupler le risque thromboembolique) (70).

Certains marqueurs biologiques dans l'estimation du risque thromboembolique font l'objet de recherche comme : la CRP, la thrombomoduline, le facteur Von Willebrand, les DDimères...(71).

7) A propos de la balance bénéfice/risque

L'utilisation conjointe du score CHADS₂ et HEMORR₂HAGES serait utile pour évaluer au mieux la balance bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant.

Cependant, dans notre étude on montre que ces scores sont liés entre eux avec un coefficient de corrélation de 0,47. Le risque hémorragique augmente parallèlement au risque thromboembolique.

Cette notion est à modérer car le score CHADS₂ et HEMORR₂HAGES présentent trois items en commun qui sont : l'âge supérieur ou égal à 75 ans, les antécédents d'AVC ou d'AIT et l'hypertension artérielle.

Dans notre étude 60 % des patients se retrouvent dans la même catégorie de risque, rendant la balance des scores peu contributive dans la décision thérapeutique.

Le score CHADS₂ est bien codifié et recommande au moment de notre étude en 2009 l'utilisation d'un traitement anticoagulant pour un score supérieur ou égal à 2. Le score HEMORR₂HAGES ne définit pas de valeur seuil au dessus de laquelle l'utilisation d'un traitement anticoagulant n'est pas recommandée, à cause du risque hémorragique trop important. Cette absence de valeur seuil est dommageable pour l'évaluation optimale du bénéfice /risque d'un traitement anticoagulant.

Les nouvelles recommandations européennes sur le traitement anticoagulant dans la FA, prennent en compte les scores modifiés de risque ischémique (CHA₂DS₂-VASc) et hémorragique (HAS-BLED), qui semblent mieux apprécier ces risques (20).

V) PERSPECTIVES

1) Un nouveau score du risque hémorragique : le score HAS-BLED (66)

Les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) (20) proposent en 2010 l'utilisation d'un nouveau score prédictif du risque hémorragique : le score HAS-BLED. Ce score a été mis au point à partir des données obtenues dans l'étude EuroHeart Survey qui se base sur une cohorte de 3978 patients ayant une FA.

Le score HAS-BLED estime le risque d'hémorragies majeures en un an.

L'hémorragie majeure dans cette étude a été définie par la perte d'au moins deux points d'hémoglobine ou la nécessité d'une transfusion, l'hémorragie intracrânienne, ou hémorragie ayant nécessité une hospitalisation.

Le terme HAS-BLED est un acronyme pour **H**ypertension artérielle, anomalie de la fonction rénale ou hépatique (**A**bnormal renal/ liver function, AVC (**S**troke), Antécédent d'hémorragies ou prédisposition (**B**leeding history or predisposition), INR instable (**L**abile INR), Age supérieur à 65 ans (**E**lderly), utilisation de drogue ou alcool (**D**rugs/alcohol concomitantly).

Ce score se calcule par la sommation des facteurs de risques pour un score maximal de neuf points.

Tableau récapitulatif du score HAS-BLED :

HAS-BLED	Score
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 ou 2 (1 point pour chaque)
AVC	1
Hémorragie	1
INR instable	1
Age > 65 ans	1
Drogue ou alcool	1 ou 2 (1 point pour chaque)
Score maximal	9

Les items de ce score sont bien définis :

L'item hypertension artérielle est coté 1 point pour une hypertension non contrôlée avec une pression systolique supérieur à 160 mmHg.

L'item anomalie de la fonction rénale est coté 1 point pour une présence d'insuffisance rénale au stade de dialyse, ou d'une transplantation rénale, ou d'une créatinémie supérieur ou égal à 200 $\mu\text{mol/L}$.

L'item anomalie de la fonction hépatique est coté 1 point pour une insuffisance hépatique au stade de cirrhose ou un bilan hépatique mettant en évidence un taux de bilirubine deux fois supérieur à la normale et un taux d'enzymes hépatiques trois fois supérieur à la normale.

L'item hémorragie est coté 1 point pour un antécédent d'hémorragie connu ou une prédisposition à saigner (anémie, etc.).

L'item instabilité de l'INR est coté 1 point pour présence d'INR instable haut ou étant peu dans la zone thérapeutique (inférieur à 60%).

L'item drogue ou alcool est coté 1 point pour chaque, soit 2 points au maximum pour la prise de ces derniers de manière concomitante avec d'autres substances comme un traitement antiplaquettaire, un anti-inflammatoire non stéroïdien, etc.

Pour l'alcool, l'excès est fixé pour une consommation $\geq$ à 8 UA / semaine.

Dans cette étude, on démontre que la capacité prédictive du risque hémorragique du score est bonne (c statistic à 0.72).

Le score HAS-BLED a même une meilleure capacité prédictive que le score HEMORR₂HAGES dans tous les groupes antithrombotiques sauf dans le groupe AVK+ antiplaquettaires.

Tableau récapitulatif sur la force prédictive des scores de risque hémorragique évaluant le risque d'hémorragie majeure en un an chez les patients en FA (66)

Antithrombotic treatment	Bleeding risk score	N	C-statistic (CI)
Overall group	Derivation cohort*	3381	0.72 (0.64-0.79)
	HAS-BLED**	3071	0.72 (0.65-0.79)
	HEMOR ₂ RHAGES†	3040	0.66 (0.57-0.74)
Oral anticoagulation alone	Derivation cohort*	1947	0.68 (0.58-0.78)
	HAS-BLED**	1722	0.69 (0.59-0.80)
	HEMOR ₂ RHAGES	1706	0.64 (0.53-0.75)
OAC + antiplatelet therapy	Derivation cohort*	240	0.80 (0.68-0.93)
	HAS-BLED**	239	0.78 (0.65-0.91)
	HEMOR ₂ RHAGES	235	0.83 (0.74-0.91)
Antiplatelet therapy alone	Derivation cohort*	788	0.74 (0.52-0.97)
	HAS-BLED**	753	0.91 (0.83-1.00)
	HEMOR ₂ RHAGES	728	0.83 (0.68-0.98)
No antithrombotic therapy	Derivation cohort*	348	0.75 (0.51-0.99)
	HAS-BLED	315	0.85 (0.00-1.00)
	HEMOR ₂ RHAGES	311	0.81 (0.00-1.00)

Le score HAS-BLED paraît donc être un bon score prédictif des accidents hémorragiques majeurs. Il est surtout plus simple à utiliser, avec des items mieux définis que le score HEMOR₂RHAGES et plus simple à renseigner en pratique courante, car il n'y a pas de valeur biologique à rechercher ou à demander, en dehors d'une hépatopathie.

Un score HAS-BLED supérieur à 3 est considéré comme témoin d'un haut risque, nécessitant prudence et suivi régulier, après mise en route d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire.

Si le risque hémorragique est jugé important ou l'âge supérieur ou égal à 75 ans, une adaptation de la zone cible de l'INR est possible avec un taux d'INR recherché réduit entre 1.6 et 2.5.

2) Un nouveau score du risque thromboembolique : le score CHA₂DS₂-VASc (68)

Dans les nouvelles recommandations de l'ESC de 2010, un score complémentaire de stratification du risque thromboembolique est proposé : le score CHA₂DS₂-VASc.

Le score CHADS₂, déjà inclu dans les précédentes recommandations, reste préconisé dans les nouvelles.

Un traitement par antivitamine K est recommandé pour un score CHADS₂ supérieur ou égal à 2. Cependant, il peut s'avérer insuffisant ou imprécis chez les patients à risque intermédiaire avec un score CHADS₂ à 1 où le choix entre antiplaquettaires et antivitamine K reste flou.

Un nouveau score incluant un nombre supérieur de facteurs de risques thromboemboliques est ainsi proposé, quand l'évaluation du risque doit être plus précise.

Le score CHA₂DS₂-VASc reprend les items du score CHADS₂ mais comprend d'autres facteurs de risques qui augmenteraient selon plusieurs études le risque thrombo embolique chez les patients en FA, comme le sexe féminin, les pathologies vasculaires (infarctus du myocarde, pathologies artérielles périphériques ou plaque de l'aorte) et l'âge supérieur à 65 ans.

Dans ce nouveau score, l'item âge supérieur ou égal à 75 ans vaut 2 points et est donc considéré comme un facteur à haut risque thromboembolique. L'étude BAFTA (56) avait clairement démontré la supériorité du traitement anticoagulant versus aspirine chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients en FA.

Ainsi, le nouveau score proposé attribue un ou deux points en fonction des items pour un score maximal de neuf.

Tableau récapitulatif des items du score CHA₂DS₂-VASc :

CHA₂DS₂-VASc	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG (FEVG < 40%)	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, pathologie artérielle périphérique ou plaque de l'aorte)	1
Age : 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximal	9

Ce score peut également être stratifié en niveau de risque. Risque faible pour un score CHA₂DS₂-VASc à 0, risque intermédiaire pour un score à 1, et risque élevé pour un score supérieur ou égal à 2.

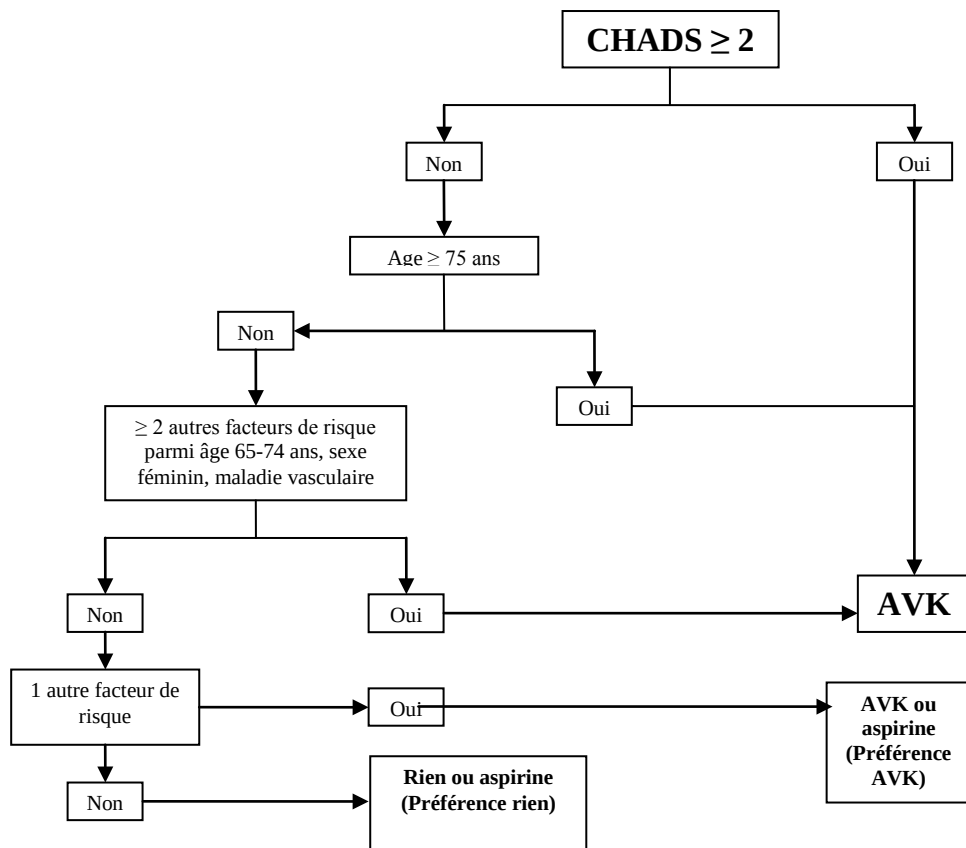
Les études montrent une corrélation entre le score CHA₂DS₂-VASc et le taux d'AVC en pourcentage par année.

Corrélation entre le score CHA₂DS₂-VASc et le risque d'AVC :

CHA₂DS₂ VASc	Taux ajusté d'AVC (%/an)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Les nouvelles recommandations de 2010 proposent un algorithme décisionnel dans la mise en place d'un traitement antithrombotique pour la prévention des accidents thromboemboliques dans la FA.

Algorithme :



3) Les nouveaux antithrombotiques

Les nouveaux antithrombotiques comme les inhibiteurs direct de la thrombine: le dabigatran, et les inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban ; pourraient modifier dans un proche avenir la prise en charge thérapeutique dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques. Deux molécules (Dabigatran et Rivaroxaban) ont déjà l'AMM pour la prévention du risque thromboembolique chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de la hanche et du genou.

L'évaluation du bénéfice clinique du Dabigatran etexilate en prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), après chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou du genou, repose sur les résultats de cinq études cliniques : deux études de recherche de doses : (BISTRO I) (72) et (BISTRO-II) (73) et trois études cliniques de phase III ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du dabigatran et exilate par rapport à ceux de l'énoxaparine : études européennes RE-NOVATE (74) et REMODEL (75) et étude américaine RE-MOBILIZE (76).

L'évaluation du bénéfice clinique du Rivaroxaban repose sur les résultats de 8 études, quatre études de phase II de recherche de doses et quatre études de phase III, les études RECORD (77), (78), (79), (80), ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine.

Deux principales études ont comparé ces nouveaux anticoagulants au traitement de référence par AVK dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients en FA.

- L'étude RE-LY (52) portant sur 18 113 patients dans 44 pays suivi pendant 2 ans, a comparé la non infériorité sur les accidents thromboemboliques (AVC et embolies systémiques) du Dabigatran distribué à deux dosages fixes deux fois par jour, 110 mg et 150 mg, par rapport à la Warfarine, chez des patients en FA.

Les résultats de cette étude montre un taux d'accidents thromboemboliques de 1,69%/an dans le groupe Warfarine contre 1,53% par an dans le groupe dabigatran 110mg (risque relatif 0,91, IC 95%, [0,74 – 1.11], $p < 0,001$ pour la non infériorité) et 1,11%/an d'accidents thromboemboliques dans le groupe Dabigatran 150 mg (risque relatif 0.66, IC 95%, 0.53-0,82, $p < 0,001$ pour la supériorité).

Le pourcentage d'hémorragie majeure était de 3,36%/an dans le groupe Warfarine, contre 2,71%/an ($p = 0,003$) dans le groupe Dabigatran 110 mg et 3,11%/an dans le groupe Dabigatran 150 mg ($p = 0,31$).

Cette étude conclut que le Dabigatran à la dose de 110 mg est aussi efficace que la Warfarine sur les accidents thromboemboliques mais avec un pourcentage moindre d'accidents hémorragiques majeurs. Le Dabigatran à la dose de 150 mg s'est avéré être plus efficace que la Warfarine dans la prévention thromboembolique avec un risque hémorragique similaire.

Le Comité du médicament de l'EMA, (Agence Européenne du Médicament) a rendu un avis positif pour une extension d'indication du dabigatran (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim) en prévention des AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire. En toute logique, la décision définitive de mise sur le marché européen devrait arriver très prochainement.

Une mise à jour des recommandations est parue très récemment (81), prenant acte de la validation par le FDA en octobre 2010 du Dabigatran en prévention des accidents thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire, à la posologie de 150mg 2x/jour si la clairance de la créatinine est $\geq$ à 30ml/min, et de 75 mg 2x/jour si la clairance de la créatinine est entre 15 et 30 ml/min. A noter que les auteurs ne jugent pas utile d'arrêter les AVK chez les patients bien équilibrés en faveur du Dabigatran.

- L'étude Rocket AF (82) menée chez 14264 patients en FA non valvulaire a comparé l'efficacité de la Warfarine avec un INR cible à 2.5 versus Rivaroxaban à la dose de 20mg/jour sur la prévention du risque thromboembolique. Le résultat de cette étude montre une non infériorité d'efficacité de l'anti Xa avec un risque de saignement similaire par rapport à la Warfarine.
- Une étude très récente de 2011 paru dans le NEJM (83) compare l'Apixaban à la dose de 5mg 2x/jour versus aspirine dans la prévention thromboembolique des patients en FA pour lesquels la prescription d'un AVK pose problème (refus du patient, refus du médecin prescripteur, impossibilité de maintenir un INR dans la zone thérapeutique efficace). Cette étude porte sur 5599 patients en FA, d'une moyenne d'âge de 70 ans, suivi sur une période moyenne de 1.1 an. Il en résulte que l'Apixaban s'est montré nettement plus efficace que l'aspirine dans la prévention des accidents thromboemboliques, 51 évènements (1.6% par année) dans le groupe Apixaban versus 113 évènements (3.7% par année) dans le groupe aspirine (Hazard ratio pour l'Apixaban à 0,45, IC 95% [0,32 à 0,62], $p < 0.001$).

Le nombre d'hémorragies majeures sous Apixaban est de 44 cas (1,4% par année) versus 39 (1,2% par année) cas sous aspirine, (Hazard ratio pour l'Apixaban à 1,13, IC 95% [0,74 à 1,75], $p=0,57$). L'Apixaban à la dose de 5 mg 2x/j est donc plus efficace que l'aspirine pour un risque hémorragique majeur similaire.

Ces nouveaux anticoagulants ont l'avantage d'être plus simple d'utilisation, car ils ne nécessitent pas de surveillance biologique, contrairement aux antivitamine K qui nécessitent une surveillance biologique rapprochée par dosage de l'INR, avec adaptation de posologie fréquente pour être dans la zone thérapeutique.

CONCLUSION

La fibrillation atriale touche aujourd'hui près de 2% de la population mondiale, sa prévalence s'accroît avec l'âge. Les AVK sont le traitement de référence chez les patients à haut risque dans la prévention des accidents thromboemboliques mais augmentent parallèlement le risque hémorragique.

Dans notre étude, la population est âgée et fragile, cette population est relativement peu représentée dans les essais contrôlés. Le choix entre AVK ou AP, par le clinicien hospitalier, dans la prévention du risque thromboembolique, comparé rétrospectivement avec les scores prédictifs du risque ischémique (CHADS₂) et hémorragique (HEMORR₂HAGES), semblait être plus influencé par le risque hémorragique que le risque ischémique. Cependant, l'utilisation combinée de ces scores dans l'aide au choix thérapeutique n'est pas standardisée et paraît être difficile en pratique clinique, car pour de nombreux patients, les niveaux de risque ischémique et hémorragique sont similaires et souvent élevés. Ainsi, il semblerait que le choix du traitement se fait aussi sur d'autres critères n'appartenant pas aux scores comme l'observance thérapeutique, l'équilibre de l'INR. Les nouvelles recommandations de l'ESC 2010 proposent deux nouveaux scores : le score CHA₂DS₂-VASc, comme complément au score CHADS₂ quand l'évaluation du risque ischémique nécessite plus de précision ; et le score HAS-BLED pour l'évaluation du risque hémorragique, probablement plus précis et simple d'application en pratique clinique que le score HEMORR₂HAGES. Une étude prospective avec suivi évolutif des patients serait intéressante, en évaluant simultanément ces deux nouveaux scores.

Mais ce sont surtout l'arrivée des nouveaux anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban), inhibiteurs directs de la thrombine ou anti Xa, qui risquent de changer la prévention et la prise en charge des accidents thromboemboliques. Leurs principaux atouts sont la prise orale et l'absence de surveillance biologique. Dans la prévention du risque thromboembolique des patients en FA, les études actuelles concluent à une non infériorité, voir supériorité, par rapport à la Warfarine, pour un risque hémorragique similaire ou moindre en fonction du dosage. Ils viennent ou sont en cours d'obtention d'une AMM dans la prévention thromboembolique des patients en FA, cependant on ne possède pas encore le recul suffisant pour l'évaluation de leur rapport bénéfice / risque en pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516 - 521.
2. Go AS, Hylek EM , Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370 – 2375
3. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study, *Stroke* 1991; 22: 983-8.
4. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28 : 2803 – 2817.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359 – 364.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation . *Ann Intern Med* 2007; 146: 857 – 867.
7. Hart R, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 :492-501.
8. HAS. Fibrillation auriculaire. Guide - Affection de Longue Durée. 2007.
[www. has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
9. Fuster V, Ryden LE, Cannom Ds et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 257-354.

10. Lau E, Bungard TJ, Tsuyuki RT. Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 2004 Mar; 52: 428-33.
11. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY et al. Guideline adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;153:1006-12.
12. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF et al. NABOR Steering Committee Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
13. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285 : 2864-70.
14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 ; 151 : 713-9.
15. Johnson CE, Lim WK, Workman BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patients-years of followup. *J Am Geriatr Soc* 2005;53: 655-9.
16. Miyasaka Y, Barnes ME , Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence . *Circulation* 2006; 114 : 119 - 125 .
17. Naccarelli GV, Varker H, Lin J et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104 : 1534 - 1539 .
18. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:521-3.

19. Freinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med.1995 13;155: 469-73
20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip YH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2010; 31, 2369-2429.
21. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from 5 randomized controlled trials; Arch Intern Med 1994; 154:1449-57.
22. Hart R, Pearce L, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinicals trials. Stroke 1999;30:1223-9.
23. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. JAMA 2003;290: 1049-56.
24. Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. Thromb haemost. 2009;101: 802-805.
25. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J. 2009;30: 1038–1045
26. Lip GYH. Coronary artery disease and ischemic stroke in atrial fibrillation. Chest 2007;132: 8–10.
27. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project) Am J Cardiol 2004;93:1422–1425, A10.

28. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128:639–647.
29. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295 - 304 .
30. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546 - 554 .
31. Kagansky N, Knobler H, Rimon E et al. Safety of anticoagulation therapy in well informed older patients. *Arch Inter Med*. 2004 11;164: 2044-50.
32. Singer De, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126: S429-56
33. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulation treatment for venous thromboembolism. *Arch Inter Med*. 1999 8; 159: 457-60.
34. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105: 91-9.
35. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
36. Somme D, Corvol A, Lazarovici C et al. Clinical Usefulness in Geriatrics patients of Combining the CHADS₂ and HEMORR₂HAGES Scores for Guiding Antithrombotic Prophylaxis in Atrial Fibrillation. A preliminary study. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 289-94. E pub 2009.

37. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
38. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
39. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327:1406-12.
40. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62.
41. The effect of low-dose warfarin on the risk for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
42. Diener HC, Lowenthal A. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 1997;153:112.
43. Benavente O, Hart R, Koudstaal P et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. In: Warlow C, Van Gijn J, Sandercock P, eds. *Stroke Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: The Cochrane Collaboration; 1999.
44. Posada IS, Barriales V. Alternative-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-43.
45. Edvardsson N, Juul-Moller S, Omblus R et al. Effects of low dose warfarine and aspirin versus no treatment on stroke in a medium risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2003 254:95-101.

46. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial group. Low dose aspirin for prevention of stroke in low risk patients with atrial fibrillation: japan Atrial Fibrillation Stroke trial. *Stroke* 2006; 37: 447-51.
47. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
48. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
49. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in patients with nonrheumatic atrial fibrillation in general practice (the PATAF study) *Cerebrovasc Dis* 1997;7(Suppl 4): 11 (Abstract).
50. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial . *Lancet* 2006; 367 : 1903 - 1912 .
51. Connolly SJ, Pogue J , Hart RG , Hohnloser SH , Pfeffer M , Chrolavicius S , Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation . *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2066 - 2078 .
52. Connolly SJ , Ezekowitz MD , Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation . *N Engl J Med* 2009; 361: 1139 - 51 .
53. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994 11;154: 1449-57.
54. Poli D, Antonucci E, Grifoni E et al. Bleeding Risk During Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Older Than 80Years, *JACC* 2009; 54: 999-1002.

55. Singer Daniel E, MD, Yuchiao Chang, PhD and al. The Net Clinical Benefit of Warfarine Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2009 1; 151: 297-305.
56. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
57. Rash A, Downes T, Portner R et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007; 36: 151-6.
58. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G et al. Physician attitudes about anticoagulation for non valvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med*; 1995 13;155: 277-81.
59. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long term care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2458-63.
60. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*.2000; 160: 41-6.
61. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1075-80.
62. Ministère de la santé et des solidarités, loi n02005-370 du 22 avril 2005, relative aux droits des malades et à la fin de vie. JO n95 du 23 avril 2005 et ses décrets d'application du 6 février 2006.
63. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-7.
64. Keller RB, Slattum PW. Strategies for prevention of medication-related falls in the elderly. *Consult Pharm* 2003;18:248-58.

65. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children : report for an international working group. *Blood*, 2009 113: 2386-2393.
66. Pisters R, Lane DA , Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
67. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472-7.
68. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation . *Chest* 2010 ; 137 : 263 – 272.
69. Hobbs FDR, Roalfe AK, Lip GYH et al. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011; 342: d3653 doi: 10.1136 / bmj.d3653.
70. Ederhy S, Dufaitre G, Boyer L et al. Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated. *Inter J Cardiol* 2010; 143: 8-15.
71. Cesari O. Fibrillation atriale: qui anticoaguler? *Press med* 2010; 39: 669-681.
72. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1573–80.
73. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:103–111.

74. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-NOVATE Study Group Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949–956.
75. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MODEL Study group. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–2185.
76. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24:1–9
77. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD 1 Study group Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775
78. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. RECORD 2 Investigators Extended duration Rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39
79. Lassen MR, Agno W, Borris LC et al. RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thrombo-prophylaxis after knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786
80. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL et al. RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomized trial. *Lancet* 2009; 373:1673–1680.
81. Wann LS, Curtis AB, Craig T et al. ACCF/AHA/HRS/ Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57: 1330-1337.

82. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340-7.

83. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C and al. Apixaban in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364: 806 - 817.

VU

NANCY, le 15 juillet 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 18 juillet 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

Professeur J-D. DE KORWIN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 22 juillet 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

Résumé :

Introduction : Pour la prévention des accidents thromboemboliques de la fibrillation auriculaire (FA), le choix entre anti-vitamine K (AVK) et antiplaquettaire (AP) repose sur le rapport bénéfice/risque individuel, en prenant en compte le risque ischémique (supériorité des AVK par rapport aux AP) et le risque hémorragique (moindre avec les AP). Une étude rétrospective a comparé en 2009, chez des patients hospitalisés en médecine interne, la décision de traitement par AVK ou AP au score CHADS₂, validé par la HAS pour le risque ischémique et au score HEMORR₂HAGES proposé pour évaluer le risque hémorragique, calculés rétrospectivement.

Patients et Méthodes : Ont été inclus les patients hospitalisés quelque soit le motif, présentant une FA non valvulaire chronique ou paroxystique traitée par AVK et/ou AP (aspirine à faible dose ou clopidogrel). Ont été exclus les patients avec prothèse valvulaire, syndrome coronarien aigu, autre indication des AVK que la FA. Les 2 scores ont été répartis en 3 catégories de risque en regroupant les scores CHADS₂ (faible : 0, modéré : 1, élevé ≥ 2) et HEMORR₂HAGES (faible : 0-1, modéré : 2-3, élevé : ≥ 4).

Résultats : 63/74 patients ont été inclus (52% de femmes), d'âge moyen 82 ans (56 à 95 ans), répartis respectivement pour CHADS₂ et HEMORR₂HAGES en risque : faible : 0 (0%) et 6 (10%), modéré : 9 (14%) et 21 (33%), élevé : 54 (86%) et 36 (57%). L'augmentation du risque ischémique était corrélée avec celle du risque hémorragique ($p < 0,0001$). 2/3 des patients présentaient un niveau de risque hémorragique et ischémique similaire. A la sortie des patients, les traitements pour la FA étaient : sans ($n = 4$), AVK ($n = 32$), AP ($n = 20$), AVK + AP ($n = 7$). Il n'y avait pas de lien significatif entre les 3 classes de CHADS₂ et la prescription d'AVK et/ou d'AP. Les classes de risque HEMORR₂HAGES étaient liées au choix du traitement (sans/AVK/AP/AVK+AP) : faible : 0/6/0/0, modéré : 1/16/3/1, élevé : 3/10/17/6 ($p < 0,002$). L'arrêt des AVK en cours d'hospitalisation était associé à un score HEMORR₂HAGES élevé (OR = 1,7 ; IC 95 % : [1,03-2,98]).

Conclusion : Dans cette population âgée, caractérisée par des risques ischémiques et hémorragiques élevés, le choix du traitement entre AVK et AP semblait plus influencé par le risque hémorragique que le risque ischémique. A notre connaissance, une seule étude comparable à la notre, menée dans une population âgée, conclut à la difficulté d'utilisation des deux scores combinés dans l'aide au choix thérapeutique, en raison des risques ischémiques et hémorragiques souvent similaires et élevés. Une étude prospective avec suivi évolutif des patients serait intéressante en évaluant simultanément les nouveaux scores de risque ischémique (CHA₂DS₂-VASc) et hémorragique (HAS-BLED).

Mots clés : Fibrillation atriale, Antivitamine K, antiagrégants plaquettaires, risque hémorragique, risque ischémique, score CHADS₂, score HEMORR₂HAGES

Titre en anglais : Retrospective study of the estimation of ischemic risk by CHADS₂ score and bleeding risk by HEMORR₂HAGES score compared to the choice of anticoagulant or antiplatelet treatment of atrial fibrillation in hospitalised patients.

Thèse : de médecine générale – année 2011

Adresse de l'UFR : UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
