

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2019

N° 2019-165

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Médecine Générale

Par

Sylvain LE GENTIL  
né le 10 juillet 1990

---

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2019

---

Facteurs gériatriques associés à l'apparition de complications chez les patients traités par antiarythmiques ou bradycardisants dans le cadre de l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale paroxystique ou persistante.

---

Président : Madame le Professeur De Decker  
Directeur de thèse : Madame le Docteur Boureau  
Membres du jury : Monsieur le Professeur Gourraud  
Madame le Docteur Vigneau

## REMERCIEMENTS

A la présidente de ce jury ; Madame le Professeur Laure De Decker.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre écoute et de votre franchise. Je suis admiratif de votre capacité à faire ressortir l'essence de la gériatrie lors de vos échanges avec vos étudiants, et de votre engagement dans cette pédagogie.

A la directrice de thèse, Madame le Docteur Anne Sophie Boureau.

Merci de m'avoir soutenu dès nos premiers échanges autour de ce travail. Merci de ta patience et de ta disponibilité hors norme, ainsi que de toujours m'avoir poussé à aller plus loin dans la réflexion. Le chemin a été tortueux, mais je ne pouvais espérer meilleur guide.

Au Professeur Jean-Baptiste Gourraud.

Merci de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury de thèse et merci pour l'intérêt que vous portez à notre spécialité.

A Madame le Docteur Caroline Vigneau.

Merci de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. Je vous remercie du temps et de l'intérêt que vous avez consacrés à mon travail.

A Mr le Professeur Gilles Berrut.

Vous avez, dès nos premiers entretiens, fait preuve de bienveillance. Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé dans les services, mais aussi à l'occasion des nombreuses formations et des clubs de gériatrie. Merci pour la richesse et l'ouverture d'esprit dont vous faites preuve en abordant notre spécialité.

Merci aux nombreux médecins qui m'ont permis d'enrichir ma pratique, Dr Nicolas Farthouat, Dr Guillaume Chapelet, Dr Céline Brouessard, Dr Marie Mathieu, Dr Anthony Dylis, Dr Camille Colliard, Dr Sophie Pichierri, Dr Catherine Couturier, Dr Agnès Rouaud. Tous ont su être pédagogues, mais surtout sympathiques et tous ont permis de rendre très agréable ces trois années d'internat.

Merci aux équipes hospitalières de la médecine aiguë gériatrique, du SSR de Bellier, de l'équipe mobile de gériatrie et de médecine polyvalente de Luçon pour m'avoir accueilli au sein des équipes, m'avoir encouragé et soutenu dans les jours difficiles, mais surtout pour les bons moments partagés. Merci à l'équipe soignante de l'EHPAD des petits pas, et particulièrement à l'équipe du secteur protégé, dont je reste admiratif pour la relation et l'empathie dont elle fait preuve chaque jour malgré la charge de travail. C'est à votre contact que mon choix pour cette spécialité s'est fait à un moment où je doutais encore de mon orientation.

Merci à ma femme, Ophélie Le Gentil, pour ton soutien et ton amour, sans lesquels ces derniers mois auraient été bien difficiles. Il me tarde de te rendre la pareille dans peu de temps. Pour le reste, les engagements sont pris...

Merci à mes parents. Les occasions sont trop rares de vous signifier combien je vous suis reconnaissant pour ce socle d'amour et de valeurs sur lequel vous m'avez élevé, et où j'essaye maintenant de construire à mon tour. Cette thèse sera une nouvelle pierre.

Merci à mon frère « nanick », à sa femme et à mon filleul « mick Yenti » dont les vidéos me permettent de sourire, même dans les jours d'épuisement.

Merci aux Manach, pour tous ces moments de bonheur partagés, et pour ceux qui suivront. On ne choisit pas sa famille, mais pour le coup, je suis bien tombé.

Merci à mamie Marcelle et papi Jean, dont les remarques espiègles et les crêpes aux beurrés ont nourris ma jeunesse.

Merci à mamie Nine et papi François, j'aurai tant aimé partager ces moments avec vous.

Merci à ma belle-famille, qui est aussi la mienne. A Thierry dont la rigueur cache une grande tendresse, à Christelle, débordante d'énergie et de bienveillance.

Merci aux amis sans faille, Loulou, Chrouss, maman Aurélie, Nono, Dédé avec qui je partage tous les moments importants depuis 15 ans. Merci à Anthonin pour sa gentillesse et sa philosophie, grande part de mon équilibre sur mes dernières années à Brest.

Merci aux copains de judo, alex et mael, mes plus vieux amis et qui franchiront eux aussi, des étapes importantes dans les mois à venir.

Merci aux copains de Nantes, Charlotte, Oussama, Perrine, Marie, Chloé, Marion, Orane, Thibaut, Jacques, Armance, Pauline pour les bons moments qui s'enchainent. Promis, l'été prochain, on fera vraiment des barbecues.

## Liste des abréviations

ABS : Anticholinergic Burden Scale

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale

ADL : Activities of Daily Living de Katz

ADS : Anticholinergic Drugs Scale

AFFIRM : Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rythm Management

AGS : American Geriatric Society

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOD : Anticoagulants Oraux Direct

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs

ARS : Anticholinergic Rating Scale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BPM : Battements par minute

CEE : Choc Electrique Externe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10ème révision

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale Geriatric

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone

ECG : électrocardiogramme

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personne Âgées Dépendantes

EHRA Score : European Heart Rythm Association Score

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

MMSE : Mini-Mental State Examination

NASH : Stéatose Hépatique Non Alcoolique

NYHA-FC : New York Heart Association Functional Score

PIAF : Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

RACE : RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent Atrial fibrillation

RAo : Rétrécissement Aortique

RDPLF : Registre de Dialyse Péritonéale en Langue Française

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique

STAF : Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

T.S.H : Thyroestimuline

## Table des matières

1. INTRODUCTION .....	8
1.1. Arythmie cardiaque par fibrillation atriale.....	8
1.1.1. Epidémiologie .....	8
1.1.2. Physiopathologie .....	8
1.1.3. Classification.....	9
1.1.4. Complications .....	10
1.2. Stratégies de prise en charge .....	11
1.2.1. Intérêt du maintien en rythme sinusal .....	12
1.2.2. Limites du traitement antiarythmique .....	13
1.2.3. Recommandations actuelles.....	14
1.3. Iatrogénies des traitements antiarythmiques et bradycardisants .....	17
1.3.1. Effets secondaires communs .....	17
1.3.2. Effets secondaires spécifiques.....	18
1.4. Spécificités gériatriques .....	21
1.4.1. Définition de la population .....	21
1.4.2. Mécanismes iatrogènes gériatriques .....	23
1.5. Iatrogénie gériatrique .....	30
1.5.1. Amiodarone.....	30
1.5.2. Bêtabloquants.....	31
1.5.3. Digoxine.....	31
1.5.4. Conséquences gériatriques :.....	32
1.6. Objectifs .....	36
2. MATERIEL ET METHODE.....	38
2.1. Type d'étude .....	38
2.2. Description de la population étudiée .....	38
2.2.1. Critères d'inclusion .....	38
2.2.2. Critères d'exclusion .....	38
2.3. Critère de jugement .....	38
2.3.1. Objectif principal .....	38
2.3.2. Objectifs secondaires .....	39
2.3.3. Critère de jugement principal.....	39
2.3.4. Critères de jugement secondaires.....	40
2.4. Recueil des données .....	40
2.5. Variables étudiées : description détaillée des paramètres d'évaluation.....	41
2.5.1. Variables socio-démographiques.....	41
2.5.2. Variables cardiologiques : .....	41
2.5.3. Variables gériatriques .....	44

2.6.	Statistiques.....	47
2.7.	Ethique.....	49
3.	RESULTATS .....	50
3.1.	Inclusion .....	50
3.1.1.	Population incluse.....	50
3.1.2.	Caractéristiques de l'échantillon.....	53
3.2.	Objectif principal : Survenue de complications .....	56
3.2.1.	Caractéristiques de l'échantillon ayant un traitement bradycardisant ou antiarythmique .....	56
3.2.2.	Effets secondaires retrouvés.....	60
3.2.3.	Analyse univariée.....	62
3.2.4.	Analyse multivariée .....	64
3.3.	Objectifs secondaires : présence de traitement du rythme ou de la fréquence.....	65
3.3.1.	Caractéristiques de l'échantillon présentant une ACFA paroxystique ou persistante ..	65
3.3.2.	Analyse univariée.....	68
3.3.3.	Analyse multivariée .....	69
4.	DISCUSSION .....	70
4.1.	Complications.....	70
4.1.1.	Types de complications .....	70
4.1.2.	Facteurs favorisant la survenue de complications .....	74
4.2.	Avantages et limites de l'étude.....	77
4.3	Absence de traitement bradycardisant et antiarytmique dans l'ACFA en gériatrie .....	80
4.3.1.	Causes d'absence de traitement .....	80
4.3.2.	Facteurs associés .....	83
4.4.	Conclusion .....	84
5.	BIBLIOGRAPHIE .....	85
6.	ANNEXES .....	95
	Annexe 1 : échelle NYHA .....	95
	Annexe 2 : CHADS2VASC2 .....	96
	Annexe 3 : inducteurs et inhibiteurs enzymatiques .....	97
	Annexe 4 : Mini-Mental State Examination .....	99
	Annexe 5 : ADL de Katz .....	101
	Annexe 6 : IADL de Lawton.....	102
	Annexe 7 : Score de Charlson.....	102
	Annexe 8 : Anticholinergic Burden Scale.....	103
	Annexe 9 : Anticholinergic drug scale .....	104
	Annexe 10 : Anticholinergic Risk Scale .....	105
	Annexe 11 : CIRS-G .....	105

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Arythmie cardiaque par fibrillation atriale

### 1.1.1. Epidémiologie

L'arythmie cardiaque par fibrillation atriale est une pathologie cardiaque définie par la disparition d'une activité électrique atriale organisée au profit de dépolarisations anarchiques et rapides. Elle touche aujourd'hui entre 600 000 et 1 000 000 de français. Sa prévalence est croissante avec l'avancée en âge. Ainsi, 2/3 des patients atteints ont plus de 75 ans, avec une prévalence de 1 % à 60 ans contre 10 % à 80 ans. <sup>[1-2-3]</sup>

Par ailleurs, la prévalence est supérieure chez les hommes.

Bien qu'elle soit probablement sous-estimée, la prévalence est actuellement en augmentation. Cette augmentation s'explique notamment par une meilleure détection de la pathologie, par le vieillissement de la population générale, ainsi que par l'augmentation des maladies chroniques associées à cette pathologie.

Dans une étude de 2004, le coût moyen de la prise en charge d'un patient atteint d'ACFA, en incluant les coûts des complications mais aussi du retentissement social (arrêt de travail), était de 3000 euros/an, dont la moitié en frais d'hospitalisation, soit un coût total de 2,5 milliards d'euros/an en France<sup>[4]</sup>.

### 1.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la fibrillation atriale est complexe. L'association du vieillissement cardiaque et de facteurs de stress tels que les pathologies cardiaques, l'hypertension artérielle et le diabète,



entraînent un phénomène de remodelage structurel lent et progressif de l'atrium. L'activation des fibroblastes, leur prolifération et leur différenciation en myofibroblastes, la présence de dépôts dans le tissu conjonctif et la formation de fibrose sont principalement impliqués dans ce remodelage. De plus, des processus inflammatoires, des dépôts amyloïdes, une hypertrophie des myocytes au niveau auriculaire ont été retrouvés chez les patients présentant une fibrillation atriale. Cette altération du tissu atrial a pour conséquence une dissociation électrique entre les fibres musculaires et des hétérogénéités locales de conduction, responsables de multiples phénomènes de micro-réentrées dans les circuits de dépolarisation du muscle cardiaque.

L'ACFA, par son caractère anarchique empêche une contraction atriale efficace, ce qui diminue la précharge ventriculaire. Ce phénomène, associé à la perte de compliance ventriculaire liée à l'âge et à l'hypertrophie myocardique secondaire à l'hypertension, favorise une augmentation des pressions intra-auriculaires avec dilatation atriale majorant les phénomènes de fibrose réactionnelle. L'histoire naturelle de l'ACFA est donc une spirale où la pathologie s'auto-entretient.

La fibrillation atriale peut être idiopathique mais également favorisée par des maladies intercurrentes comme des pathologies cardiaques (HTA, valvulopathies), des déséquilibres endocriniens (hyperthyroïdie, phéochromocytome), des déséquilibres ioniques (hypokaliémie) ou des infections (notamment pulmonaires). La prise en charge de ces ACFA dites « secondaires » nécessite un traitement étiologique spécifique.

### **1.1.3. Classification**

Les différents types d'ACFA sont dites paroxystiques, persistantes ou permanentes selon la fréquence et la durée des épisodes.

Les premières sont des fibrillations atriales de durée inférieure à 7 jours (le retour en rythme sinusal pouvant être spontanée ou par cardioversion). La fibrillation atriale est dite paroxystique récurrente en cas d'alternance de rythme sinusal et de fibrillation atriale <sup>[5]</sup>.

L'ACFA persistante est une fibrillation atriale de durée supérieure à 7 jours et de moins d'un an, pour laquelle une réduction médicamenteuse, électrique (CEE) ou chirurgicale (ablation par radiofréquence) peut être envisagée.

L'ACFA permanente concerne les fibrillations atriales de plus de 7 jours sans réduction envisagée, les fibrillations atriales persistantes avec échec de cardioversion ainsi que les fibrillations atriales constantes de plus d'un an.

#### **1.1.4. Complications**

L'arythmie par fibrillation atriale est une pathologie dont la sévérité est marquée par l'altération du pronostic vital (peu marqué, principalement au début de la pathologie), mais surtout par l'altération du pronostic fonctionnel, en lien directement à l'arythmie ou liée à ses complications<sup>[5, 6]</sup>.

L'une des principales complications de l'ACFA est embolique. L'embolie peut toucher différents territoires, et notamment le système nerveux central, on parle alors d'Accident Vasculaire Cérébral ischémique. Ces pathologies justifient un traitement anticoagulant dès le diagnostic de l'arythmie. La fibrillation atriale est également étroitement liée à la maladie rythmique de l'oreillette (associant ACFA et bloc sino-atrial) et à l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque et l'ACFA sont entremêlées du fait d'une physiopathologie commune et d'une évolution pouvant être intriquée. Ainsi, respectivement 33% et 44% de la population présentant une ACFA paroxystique ou permanente présentent également une insuffisance cardiaque<sup>[7]</sup>. L'insuffisance cardiaque, en augmentant les pressions de remplissages ventriculaire, contribue à une dilatation atriale réactionnelle responsable des phénomènes de fibrose réactionnelle, elle-même contribuant à l'apparition et au maintien de la fibrillation atriale. Parallèlement l'ACFA, entretient l'insuffisance cardiaque en diminuant la contraction atriale et en causant un rythme de contraction rapide et irrégulier. Ainsi, le contrôle du rythme et/ou de la fréquence cardiaque est un enjeu majeur du traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment à FEVG préservée où aucun traitement médicamenteux de fond n'a montré d'efficacité<sup>[8]</sup>.

Par ailleurs, l'ACFA serait également associée à une diminution des capacités cognitives, indépendamment des infarctus cérébraux<sup>[9]</sup>. Les mécanismes sous-tendant cette association ne sont pas totalement élucidés. La fibrillation atriale, notamment persistante, serait associée à une augmentation de la fréquence des infarctus cérébraux silencieux, des microbleeds, et du déclin de la substance blanche cérébrale<sup>[10]</sup>. Cette hypothèse d'une étiologie microvasculaire à l'origine d'un déclin cognitif est également appuyée par le fait que le score de CHA2DS2-VASC élevé est un facteur prédictif significatif de l'apparition de troubles cognitifs<sup>[11, 12]</sup>.

L'hypoperfusion cérébrale liée à l'ACFA serait également en jeu. L'ACFA est significativement associée à une diminution de la perfusion cérébrale<sup>[13]</sup>, et cette hypoperfusion serait liée au déclin cognitif<sup>[14, 15]</sup>.

L'ACFA est aussi associée à une augmentation du taux d'agrégats neurofibrillaires et de plaques amyloïdes intracérébraux<sup>[16]</sup>. Ces deux lésions histologiques sont également augmentées dans les pathologies neurodégénératives, et particulièrement la maladie d'Alzheimer.

Compte tenu de la prévalence de de l'insuffisance cardiaque et des altérations des fonctions cognitives chez les personnes âgées, il est important de s'intéresser aux stratégies de prises en charge spécifiques du sujet âgé.

## **1.2. Stratégies de prise en charge**

Aujourd'hui, la prise en charge de l'ACFA repose tout d'abord sur l'anticoagulation curative, par anticoagulants oraux ou antivitamine K, plus rarement par héparinothérapie. Ce traitement a pour but de diminuer le risque de complication embolique de l'arythmie.

Cependant, comme signalé précédemment, les phénomènes emboliques ne sont pas les seuls à craindre dans cette pathologie. Ainsi, il existe deux méthodes actuelles visant à limiter la morbi-

mortalité liée à l'ACFA : le contrôle du rythme cardiaque ou le contrôle de la fréquence cardiaque. Le contrôle de la fréquence cardiaque sous-entend le maintien de la fibrillation atriale et donc une ACFA devenant permanente.

Le contrôle du rythme cardiaque a pour but de maintenir autant que possible un rythme sinusal, il concerne donc les ACFA paroxystiques ou persistantes. Le contrôle du rythme cardiaque peut être obtenu soit par traitement médicamenteux (anti-arythmiques), soit par prise en charge invasive. Cette dernière consiste à créer une barrière électrique à la jonction des veines pulmonaire et du reste du tissu atrial gauche, zone à l'origine de la fibrillation atriale.

### **1.2.1. Intérêt du maintien en rythme sinusal**

Après un premier épisode d'ACFA paroxystique, l'absence de récurrence est un facteur prédictif de survie et est associée à un meilleur pronostic fonctionnel. En effet, dans un sous-groupe de l'étude AFFIRM, évaluant un groupe de patients tous les 6 mois pendant 5 ans, l'absence de récurrence de FA était significativement associée à une plus grande distance de marche et à un score NYHA-FC (New York Heart Association functional classifications, en annexe 1) inférieur <sup>[17]</sup>.

Cependant, les antiarythmiques ont une efficacité modérée pour maintenir le rythme sinusal. Ainsi, après 3 ans de traitement par antiarythmique, 73,3 % des patients sont en rythme sinusal, et seulement 62 % après 5 ans. En comparaison, après 3 ans de traitement par contrôle de la fréquence, 34,6 % de la population est en rythme sinusal. Ainsi, bien que la supériorité globale pour maintenir un rythme sinusal soit nettement supérieure avec la prise d'antiarythmique, ce contrôle n'est pas parfait <sup>[18]</sup>.

La prise en charge invasive présente une alternative efficace, avec un rythme sinusal à 1 an de l'ordre de 80 % <sup>[19]</sup>.

### 1.2.2. Limites du traitement antiarythmique

Les antiarythmiques sont donc associés à un meilleur maintien en rythme sinusal, et ce maintien est corrélé à une plus faible mortalité et un meilleur pronostic fonctionnel. Pour autant, l'utilisation d'antiarythmiques n'a pas montré d'efficacité directe supérieure au contrôle de la fréquence sur les critères de morbi-mortalité à 5 ans, ni sur les critères de qualité de vie <sup>[18,20]</sup>.

Trois explications sous-tendent ces résultats.

Tout d'abord, les antiarythmiques sont responsables d'effet secondaires qui contrebalancent les effets bénéfiques du contrôle du rythme.

D'autre part, la stratégie de traitement par antiarythmique est associée à un plus fort taux d'hospitalisation, et de ré-hospitalisation que le traitement par contrôle de la fréquence cardiaque.

<sup>[18]</sup>. En effet, dans l'étude AFFIRM, sur une population de patients de 75 ans en moyenne, ceux ayant une stratégie de contrôle du rythme présentaient des hospitalisations plus fréquentes, à la fois pour toutes causes confondues et spécifiquement pour causes cardiologiques. Il n'y avait pas de différence sur les autres causes d'hospitalisation. Une des explications serait que l'échappement au contrôle du rythme avec un retour en ACFA est globalement plus à risque d'hospitalisation qu'un contrôle permanent de la fréquence cardiaque.

Enfin la stratégie de contrôle de la fréquence semble entraîner une altération de l'adaptation à l'effort (surtout si utilisation de la digoxine) et peut être responsable de dyspnée, ou de fatigabilité.

En comparaison, les anti-arythmiques ont prouvé permettre une légère amélioration statistique du statut fonctionnel <sup>[17]</sup>. Cependant ce bénéfice reste minime, avec une traduction dans les actes de la vie courante négligeable. L'impact clinique des antiarythmiques est également réduit par le taux d'échec de maintien en rythme sinusal <sup>[17]</sup>.

Concernant la prise en charge invasive, elle semble être une alternative intéressante aux traitements antiarythmiques pour le contrôle du rythme, si les patients peuvent supporter ce type d'intervention. Cette technique n'est actuellement pas beaucoup proposée pour les patients âgés comorbides, ce pourquoi nous ne la détaillerons pas dans cette étude.

### **1.2.3. Recommandations actuelles**

Dans ce contexte, la majorité des conférences de consensus (ESC <sup>[1]</sup>, HAS <sup>[2]</sup>, Société Française de Gériatrie et Gériatologie <sup>[3]</sup>, American Heart Society <sup>[21]</sup>) préconisent aujourd'hui une prise en charge par contrôle de la fréquence cardiaque en première intention pour l'ensemble de la population, au regard des résultats des études de références du début du 21<sup>ème</sup> siècle sur le sujet <sup>[22, 23, 24]</sup>.

Le contrôle du rythme serait préconisé principalement chez les patients présentant des symptômes d'arythmie après contrôle de la fréquence ou des symptômes lors des épisodes de passage en ACFA : les palpitations, même si le lien entre palpitation et arythmie est peu évident, notamment chez le sujet âgé, une hypotension ou encore une insuffisance cardiaque à l'initiation du traitement.

Figure 1 : Recommandations sur le contrôle de la fréquence cardiaque de l'ESC (1ère intention)

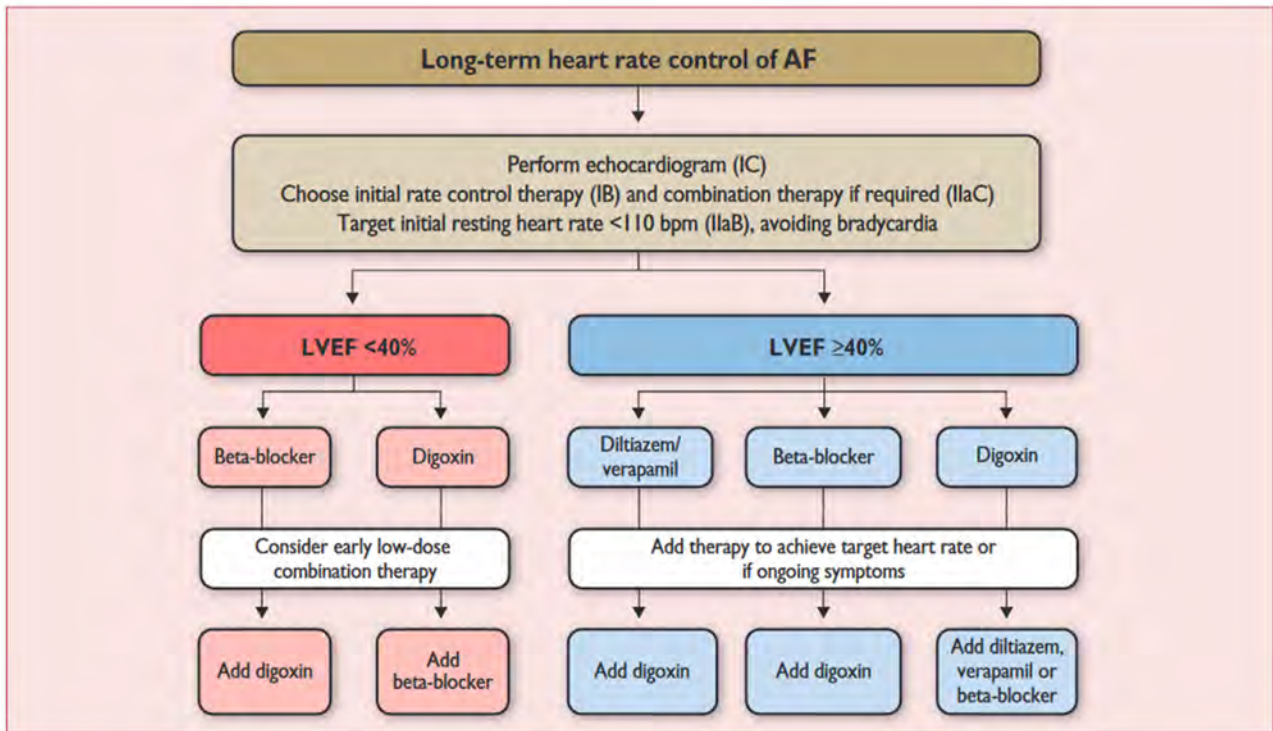
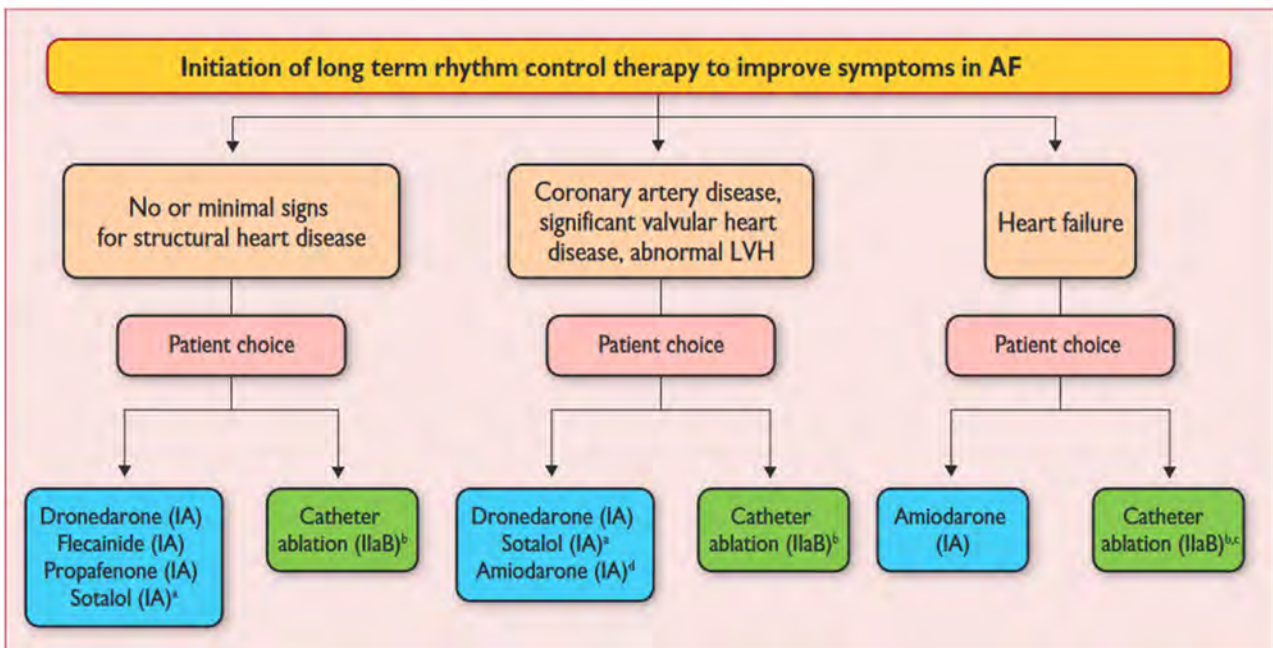


Figure 2 : Recommandation sur le contrôle du rythme cardiaque de l'ESC (2ème intention)



Ces stratégies sont régulièrement remises en question compte tenu d'études contradictoires sur la balance bénéfico-risque des anti-arythmiques. Par exemple, une étude québécoise de 2012 met en évidence que l'utilisation de traitement antiarythmique diminuerait le risque d'AVC et d'AIT en comparaison au traitement par contrôle de la fréquence <sup>[25]</sup>. Cette étude montrait notamment que ce bénéfice était plus important chez les patients à fort risque d'accident vasculaire (CHA2DS2-VASC2 > 2, renforcé si > 3, Annexe 2), alors même que ces patients, les plus comorbides, sont ceux pour lesquels la stratégie par contrôle de la fréquence est le plus souvent privilégiée.

De plus, la fibrillation atriale étant une maladie chronique, plusieurs médecins avancent que les études de références sont trop courtes pour évaluer le bénéfice d'un traitement par rapport à l'autre, d'où ces résultats prouvant une « non infériorité » des deux stratégies. Pour mémoire, l'étude AFFIRM, avec suivi de 3,5 ans est la plus longue étude de référence sur le sujet ; l'étude RACE ne durant que 2,3 ans, et les études PIAF et STAF seulement 1 an <sup>[20, 26, 27,28]</sup>.

Deux études récentes (2012 et 2018) montrent chacune que, passé une période de surmortalité de 6 mois, le risque de mortalité s'équilibre sur un suivi de 4 ans, et diminue après 4 ans dans le cas d'un traitement par antiarythmique (dès que celui-ci a été poursuivi plus de 6 mois) <sup>[29, 30]</sup>.

Ces études présentent de nombreuses limites, avec un biais principal concernant un traitement antithrombotique non optimal, les patients recevant souvent des antiagrégants. Toutes deux semblent converger malgré tout vers une meilleure survie.

Bien que les antiarythmiques ne soient pas recommandées en première intention, ils gardent leur place dans le traitement des ACFA symptomatiques, et pourraient conserver un léger bénéfice vis-à-vis de la stratégie contrôle de fréquence avec les bradycardisants selon certaines études récentes. Le débat n'est pas complètement clos. Cependant, il serait incomplet de parler des antiarythmiques sans parler de leur corollaire, leurs effets secondaires.



### **1.3. Intérogénies des traitements antiarythmiques et bradycardisants**

#### **1.3.1. Effets secondaires communs**

Tous les traitements concernés présentent de multiples effets secondaires de symptomatologie aspécifique et généralement temporaire, tels que des troubles gastro-intestinaux (nausées principalement), une faiblesse musculaire, une asthénie ou des sensations vertigineuses.

Certains effets secondaires sont des conséquences directes du mécanisme d'action des traitements incriminés. Ainsi, tous les traitements à visée bradycardisante ou antiarythmique peuvent entraîner des troubles du rythme ou de la conduction.

En effet, nombre de ces traitements ont paradoxalement prouvés, depuis très longtemps, un effet pro-arythmogène<sup>[31]</sup>. L'utilisation de quinidine, flécaïne ou encore de d-sotalol a été associée dès 1995 à une surmortalité par arythmie ventriculaire. Ces résultats sont cependant à nuancer. En effet, ces études avaient majoritairement été réalisées chez des personnes ayant déjà une pathologie cardiaque (post infarctus le plus souvent) et présentant déjà une arythmie ventriculaire qui s'est majorée sous traitement.

La torsade de pointe reste également un effet secondaire connu, notamment pour les quinidines, le sotalol (<2%), la flécaïne et de façon moindre, l'amiodarone (incidence 0,7%). Cela justifie la mesure du QT avant l'introduction du traitement et la prudence en cas d'association avec d'autres traitements allongeant le QT<sup>[32]</sup>.

Par ailleurs l'apparition ou l'aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire peut nécessiter l'implantation d'un pacemaker.

La bradycardie est un effet recherché dans le cadre de la stratégie du contrôle du rythme. C'est un effet indésirable retrouvé pour tous les traitements de contrôle du rythme (amiodarone, flécaïne, sotalol<sup>[33]</sup>).

L'abaissement de la tension artérielle, exposant au risque d'hypotension, est quasiment systématique en cas d'utilisation de traitement bêtabloquants (sotalol inclus) ou d'inhibiteurs calciques bradycardisants. Elle est plus rare avec l'amiodarone (principalement décrite lors de traitements intraveineux) [34].

Enfin, tous ces traitements sont à risques de déstabiliser ou de majorer une insuffisance cardiaque [33, 35].

### **1.3.2. Effets secondaires spécifiques**

Chaque traitement présente des effets secondaires spécifiques.

#### **1.3.2.1 Amiodarone**

L'amiodarone est un des traitements les plus décriés au vu de ces nombreux effets secondaires [36], notamment pulmonaires. Les pneumopathies interstitielles sont les plus fréquemment décrites (fréquence entre 4,2 et 17 %, avec forme grave fibrosante dans 1,2 % des cas), mais la littérature rapporte également des bronchospasmes, des hémorragies alvéolaires, des pleurésies, une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), parfois des formations tumorales [37, 38, 39].

Les dysthyroïdies (3 à 20%) [40, 41] et les lésions hépatiques (0 à 3%) [42, 43] sont également mises en avant. Il existe aussi des atteintes neurologiques (trémulations dans 1 à 3 % des cas) [44], ophtalmologiques (microdépôts intracornéens constants avec possible cornea verticillata, neuropathie optique <2%) [45, 46], cutanées (photosensitivité, hyperpigmentation, blue man syndrome [47, 48]).

A l'heure actuelle et contrairement à ce que laissent penser de nombreux case reports, il n'y a pas d'argument pour une majoration du risque de cancer suite à la prise d'amiodarone [49].

Il existe de nombreux case reports retrouvant d'autres complications qui pourraient, si elles venaient à se confirmer, avoir une importance cruciale dans le choix de traitement des personnes âgées, comme les vestibulopathies ou le SIADH. [50, 51, 52].

### 1.3.2.2. Flécaïne

Concernant la flécaïne, il existe également peu d'atteintes extracardiaques. Cependant, les atteintes cardiaques semblent être plus graves et plus fréquentes qu'avec les autres molécules évoquées. Ainsi, chez les patients présentant une cardiopathie, le traitement par flécaïne multiplie par 3 le risque d'arrêt cardiaque après 10 mois de traitement. En effet, la flécaïne serait responsable à la fois d'une hypoperfusion myocardique et d'une augmentation de la consommation en oxygène, majorant le risque de coronaropathie. C'est pourquoi les atteintes coronaires, fréquentes chez les personnes âgées, contre-indiquent normalement l'utilisation de ce traitement.

De plus, l'utilisation de flécaïne serait associée à l'apparition d'un trouble de conduction chez un tiers des patients.

Elle serait également associée à la conversion de la fibrillation atriale en flutter lent (200 bpm) sans altérer la conduction auriculo-ventriculaire, et risquant donc une conduction en 1/1.

De même, on note que les symptômes vertigineux et les troubles visuels semblent plus fréquents lors de l'utilisation de cette molécule <sup>[53]</sup>.

Dans quelques case reports, la flécaïne serait associée à des pneumopathies interstitielles, mais il ne s'agit pas d'effets secondaires établis <sup>[54]</sup>.

### 1.3.2.3 Bêta-bloquants et sotalol

Les bêta-bloquants cardiosélectifs (ex : aténolol, nebivolol, bisoprolol, métoprolol, acébutolol) seront privilégiés lors du traitement de l'ACFA aux bêtabloquants non cardiosélectifs (ex : propranolol) pour essayer de limiter les effets secondaires. Certains bêta-bloquants ont également une activité sympathomimétique intrinsèque permettant de limiter la bradycardie tout en conservant les autres vertus bêtabloquantes, sur le remodelage myocardique par exemple (ex : acébutolol).

Les effets secondaires les plus souvent décrits sont liés aux phénomènes de vasoconstriction périphérique (refroidissement des extrémités, paresthésies, syndrome de Raynaud, impuissance,

AOMI) et de bronchoconstrictions (aggravation d'un asthme, bronchospasme). Les bêta-bloquants sont également responsables d'hypoglycémies.

Le caractère lipo- ou hydrosoluble des bêta-bloquants varie selon la molécule étudiée : l'aténolol et l'acébutolol sont hydrosolubles, le bisoprolol intermédiaire, le nébivolol, le métoprolol sont liposolubles <sup>[55]</sup>. Les médicaments liposolubles vont pouvoir plus aisément passer la barrière hématoencéphalique et être responsable d'atteintes nerveuses centrales (cauchemars, insomnies, syndromes pseudo-psychiatriques).

#### 1.3.2.4 Inhibiteurs calciques bradycardisants

Concernant les inhibiteurs calciques bradycardisants, il existe peu d'effets secondaires extracardiaques notables. Le diltiazem est associé à des œdèmes des membres inférieurs. Le diltiazem et le verapamil sont associés à des formes d'hépatites médicamenteuses, mais avec une prévalence très faible <sup>[56, 57]</sup>.

La demi-vie de ces traitements est allongée chez les patients plus âgés, justifiant des posologies moindres.

#### 1.3.2.5 Digoxine

Enfin, la digoxine est l'un des traitements les plus récriés. En effet, son utilisation, au-delà des effets secondaires, serait associée à une surmortalité et ce quelle que soit la population considérée <sup>[23, 58]</sup>. De plus la mortalité toute cause serait plus élevée, et également la mortalité par trouble du rythme paroxystique, par atteinte cardio-vasculaire et par AVC. En pratique, ces résultats sont peut-être à nuancer, car ils pourraient être influencés par un biais de sélection. La digoxine n'étant pas un traitement de première intention, la population utilisatrice ne serait pas comparable à la population générale <sup>[59]</sup>. La digoxine doit tout de même rester un traitement utilisé avec beaucoup de prudence.

## **1.4. Spécificités gériatriques**

Pour comprendre la nécessité d'études spécifiques en population gériatrique, il convient d'une part de définir ce terme, et d'autre part de souligner en quoi cette population diffère de la population générale.

### **1.4.1. Définition de la population**

Définir la population gériatrique peut s'avérer difficile, car il ne s'agit pas uniquement d'un seuil d'âge (variant principalement en France entre 65 et 75 ans, parfois plus, selon les établissements).

La gériatrie est une branche de la médecine s'intéressant au vieillissement que l'on peut définir par la diminution des réserves d'adaptation face à un stress somatique, psychologique ou environnemental.

Selon Dr J.P. Bouchon (unité de médecine interne et de gériatrie, hôpital Charles-Foix, Ivry-sur-Seine), une manière d'appréhender l'approche gériatrique est de l'envisager sous la forme d'une courbe (Figure 3). Celle-ci montre une diminution progressive des capacités d'adaptation avec l'avancée en âge (Courbe 1) sans que celle-ci ne soit associée avec l'apparition d'insuffisance (qui peut selon la variable considérée correspondre à une insuffisance d'organe ou à une dépendance par exemple). Cette courbe va pouvoir s'infléchir suite à l'apparition de pathologies chroniques (Courbe 2). Enfin, à l'occasion d'un événement aigu-(appelé facteur précipitant, Courbe 3), le seuil d'insuffisance est dépassé, avec un retour à un état proche de l'état antérieur qui reste incertain.

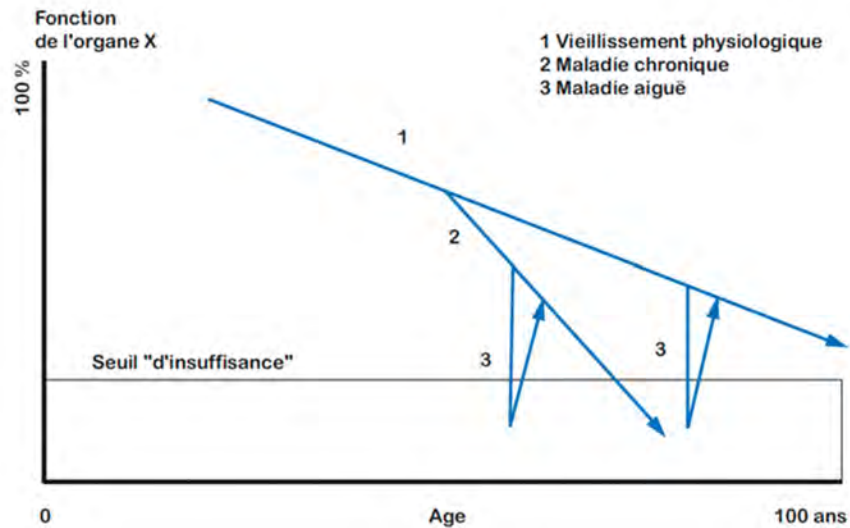


Figure 3 : courbe selon J. P. Bouchon

La population gériatrique est donc définie non seulement par une diminution des capacités d'adaptation physiologique liée à l'âge, mais surtout par la présence de comorbidités, aggravant cette cinétique, et par le fait que des événements aigus, même minimes, puissent altérer durablement l'état de santé du patient.

Les comorbidités sont définies par toutes les pathologies s'ajoutant à la pathologie principale (ou index, ici, l'ACFA), et pouvant interférer celle-ci [60]. Les mécanismes d'interaction diffèrent, pouvant reposer sur une association physiopathologique (ex : ACFA et insuffisance cardiaque), iatrogénique (par ex : les bêtabloquants utilisés dans l'ACFA peuvent causer des bronchospasmes, déclenchant une crise d'asthme), par l'intermédiaire d'une tierce pathologie (par ex : l'infection pulmonaire peut causer une rechute d'ACFA paroxystique et un déséquilibre de l'asthme) ou une conséquence fonctionnelle (par ex : une arthrose sévère limite l'activité physique qui est l'une des thérapies de fond de l'insuffisance cardiaque).

Évaluer le fardeau de comorbidités ne se limite pas à compter le nombre de pathologies en présence, puisqu'il dépend des interactions potentielles de ces pathologies avec la pathologie index. Dans l'idéal, chaque pathologie posséderait une échelle spécifique permettant d'évaluer les comorbidités. Cependant, celles-ci seraient inutilisables en pratique quotidienne, du fait du nombre

d'échelles à connaître par le praticien et du caractère peu reproductible inter- et intra-individuel des échelles peu maîtrisées. De plus, il n'est pas certain que les scores de comorbidité évalués par une échelle spécifique et une échelle généraliste soient différents au point de modifier la prise en charge du patient <sup>[60]</sup>. En effet, indépendamment de la pathologie index, une maladie inflammatoire systémique comme la sarcoïdose, responsable de lésions multiples (pulmonaires, cardiaques, articulaires, dermatologiques, ophtalmologiques...) et nécessitant parfois d'importants traitements médicamenteux (corticothérapie, immunosuppresseurs, antipaludéens...) est statistiquement plus à risque d'influer sur d'autres pathologies qu'une pathologie locale (ex : hallux valgus).

Ainsi, des échelles de comorbidités dont la pertinence a été démontrée dans de multiples situations ont été développées. Les plus utilisées en gériatrie actuellement sont la CIRS-G (Annexe 11) et l'indice de Charlson (Annexe 7). La première correspond à une approche de la comorbidité en considérant les altérations par organe (cœur, vasculaire, hématologie ...) alors que la seconde correspond à une approche par la pathologie (AOMI, insuffisance rénale, cancer solide métastatique ...).

Ainsi, plutôt que de considérer l'âge civil, la prise en charge gériatrique inclut l'évaluation des comorbidités dans ses processus de décision et de suivi thérapeutiques.

#### **1.4.2. Mécanismes iatrogènes gériatriques**

Compte tenu du vieillissement physiologique des différents organes et de la présence de nombreuses comorbidités, cette population est souvent considérée comme plus à risque de iatrogénie que la population générale. Ceci serait d'autant plus vrai pour les traitements ayant une marge thérapeutique étroite, comme les antiarythmiques. Plusieurs éléments expliquent que ces populations soient plus à risques.

#### 1.4.2.1 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie des traitements dépend de l'absorption, de la biodisponibilité, de la distribution et de l'élimination des traitements.

L'absorption des différentes molécules dépend notamment de la flore intestinale. Ce microbiote évolue au cours de la vie en fonction de l'âge, mais également d'événements environnementaux, ou de la prise d'antibiotiques. Ces évolutions peuvent être responsables d'une prolifération de bactéries intestinales qui vont modifier cette absorption. Par exemple, pour la digoxine, la flore intestinale métabolise la molécule, diminuant son absorption en temps normal. Cette flore étant perturbée chez le sujet âgé, la molécule sera moins métabolisée avec un plus grand taux absorbé <sup>[61]</sup>.

Parmi les autres facteurs modulant l'absorption sont décrits la diminution du pH gastrique, le ralentissement de la vidange gastrique, la diminution de la motilité intestinale.

De plus, la glycoprotéine P est également l'un des éléments majeurs de l'absorption. Il s'agit d'une protéine transmembranaire, pompe à ATPase, qui se retrouve notamment au niveau des cellules de la paroi intestinale, au niveau de la face luminale de celle-ci. Ces protéines vont avoir un rôle actif sur le rejet en endoluminal de certaines molécules, et ainsi limiter le passage systémique. En bref, elle contribue à l'efficacité de la barrière intestinale. L'expression de cette glycoprotéine est diminuée lors de la prise de certain traitement (par ex : les macrolides). Elle est aussi partiellement altérée avec l'âge (bien que la variabilité d'expression soit plus interindividuelle que liée à l'âge), causant une augmentation de l'absorption <sup>[62]</sup>.

En pratique, certains éléments vont favoriser l'augmentation de l'absorption (modification de la flore, diminution de l'expression de la glycoprotéine P) alors que d'autres vont la ralentir ou la diminuer (hypomotilité intestinale). L'absorption dépend donc d'un équilibre particulier chez le sujet âgé.



Dans le cas de la digoxine par exemple, on constate que le temps d'absorption est augmenté du fait d'une vidange gastrique ralentie et d'une motilité intestinale diminuée. Cependant, le taux de molécule passant la barrière intestinale par rapport à la quantité ingérée semble peu modifié <sup>[63, 64]</sup>.

La biodisponibilité dépend de l'absorption mais aussi du premier passage hépatique. La substance active peut ainsi subir une métabolisation hépatique pré-systémique.

Pour certains traitements, ce premier passage va éliminer une partie de la substance absorbée par l'intestin avant son passage dans la circulation générale. Cette étape est peu modifiée de façon physiologique avec l'avancée en âge mais l'est fortement dans le cadre de pathologies hépatiques (NASH, cirrhose), entraînant une grande diminution de l'élimination de ces traitements. Ainsi, chez ces patients porteurs d'hépatopathies, il faut parfois diminuer les doses de traitements fortement éliminés par le premier passage hépatique en temps normal (par exemple les bêta-bloquants).

Pour d'autres thérapeutiques, le passage hépatique est nécessaire à la métabolisation vers leur forme active, son altération contribuant donc à une diminution de leur efficacité (ex : le clopidogrel).

De manière générale, ces pathologies sont responsables d'un allongement de la demi-vie des traitements.

La distribution dépend de la composition corporelle du patient et de la production de protéines de liaisons (albumine, glycoprotéine, lipoprotéine). Certains traitements vont avoir un fort potentiel de liaison avec ces protéines (ex : la phénytoïne) et d'autre un faible potentiel (ex : digoxine). Or, l'effet thérapeutique est le plus souvent corrélé à la concentration plasmatique libre de la molécule (c'est-à-dire la fraction non liée aux protéines de transport). La concentration des protéines de liaisons diminue peu avec l'âge, sauf en contexte pathologique (ex : cirrhose, diabète, insuffisance rénale, dénutrition). Or, ces comorbidités sont fréquentes dans les populations âgées. La diminution de la concentration de ces protéines de liaison peut conduire à une augmentation de la concentration

plasmatique libre des traitements et donc une augmentation de leur effet à même dose ingérée, surtout pour les molécules à fort potentiel de liaison avec ces protéines.

De plus, avec le vieillissement, le pourcentage de masse grasse du patient augmente, alors que celui d'eau et de masse maigre diminue. Ainsi, le volume de distribution des médicaments lipophiles augmente, avec diminution de leurs concentrations plasmatiques (ex : amiodarone), alors que celui des médicaments hydrophiles diminue, avec augmentation des concentrations plasmatiques (ex: sotalol). Ces facteurs vont jouer sur l'augmentation ou la diminution de l'efficacité des traitements.

La métabolisation de ces traitements joue également un rôle important dans les risques de iatrogénie. Deux types de métabolisation peuvent être différenciés.

Les réactions de phase 1, ou interviennent notamment la famille des cytochromes P450, sont le plus souvent des réactions d'oxydo-réduction. Leurs effets sur le traitement peuvent être variés :

- Soit la substance absorbée était inactive et cette réaction va l'activer, on parle alors de prodrogue ou promédicament (ex : clopidogrel).
- Soit la substance absorbée était déjà active, mais la forme après oxydation reste active (ex : le valium est métabolisé en nordazepam puis en oxazepam, 2 métabolites actifs).
- Soit cette réaction va inactiver le médicament.
- Soit cette réaction va rendre le médicament toxique.

Le phénotype enzymatique P450 présente une très grande variabilité interindividuelle, d'origine génétique. On différencie ainsi les « métaboliseurs lents », les « métaboliseurs rapides » et « métaboliseurs ultrarapides ». Ce potentiel métaboliseur semble peu modifié par l'âge<sup>[36]</sup>.

Les réactions de phase 2 vont permettre d'associer le métabolite à une molécule endogène, le rendant en général plus hydrosoluble et facilitant son élimination urinaire. Ces réactions de phase 2 sont également peu modifiées par l'avancée en âge<sup>[63]</sup>.

L'élimination des traitements dépend principalement de la clairance rénale. La diminution de la clairance liée en âge, est responsable d'une augmentation du temps nécessaire à l'élimination, et donc d'une augmentation de la demi-vie des traitements <sup>[65, 66]</sup>.

#### 1.4.2.2 Interactions médicamenteuses

Les personnes âgées étant nettement plus comorbides, elles sont plus sujettes à la polymédication et donc aux interactions médicamenteuses. Ainsi, en EHPAD, les patients prennent 8 médicaments par jour en moyenne.

Les interactions peuvent survenir à plusieurs niveaux : dès l'ingestion, des interactions peuvent causer l'inactivation des traitements. Par exemple, dans le tube digestif, les IPP modifient le pH gastrique alors que l'acidité est nécessaire à l'absorption de certains traitements. Les IPP sont également responsables d'une modification de la flore intestinale alors que celle-ci est importante pour l'absorption de certains traitements.

Deux types d'interactions sont néanmoins très intéressants de par leur fréquence chez le sujet âgé. Le premier est la réaction de concurrence au niveau des cytochromes de la famille P450. En effet, ces enzymes sont responsables de la phase 1 de métabolisation et leur activité est peu modifiée par l'âge. Par contre, en cas de polymédication, il peut exister de véritables phénomènes de concurrence pour ces enzymes, avec une accumulation des métabolites en amont de ces réactions. Par exemple, le déséquilibre des INR lors d'un traitement par fluconazole pour candidose œsophagienne chez un patient sous warfarine est notamment dû à une réaction de concurrence au niveau du cytochrome P450 CYP3A4.

L'autre phénomène d'interaction majeur en gériatrie est lié au phénomène d'induction et d'inhibition enzymatique. En effet, certains traitements vont augmenter l'activité enzymatique P450, alors appelés inducteurs enzymatiques comme par exemple : la rifampicine, la prednisone mais également l'omeprazole. A l'inverse, certains traitements vont inhiber l'activité enzymatique, c'est le cas notamment de l'amiodarone. Ainsi, l'amiodarone - qui est à la fois inhibiteur et substrat

du CYP3A4 - va nettement diminuer la vitesse de métabolisation des molécules concurrentes, dont les inhibiteurs calciques.

Bien sûr, le caractère inhibiteur/inducteur d'un traitement ne présume pas de sa capacité à augmenter ou diminuer l'effet des traitements, puisque cela dépend également de l'effet de la métabolisation sur le substrat (Tableau 1) [67, 68, 69]. L'annexe 3 regroupe quelques un de ces inhibiteurs/inducteurs.

Réaction métabolique	Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Activation	Augmentation de l'effet	Diminution de l'effet
Inactivation	Diminution de l'effet	Augmentation de l'effet

Tableau 1 : Evolution des effets thérapeutiques selon les traitements inducteurs/inhibiteurs

Par ailleurs, bien que ne faisant pas à proprement parler des interactions médicamenteuses, l'incompatibilité physico-chimique est liée à une réaction entre plusieurs traitements avant l'ingestion (pouvant conduire à une inactivation, voire une toxicité des traitements). Le plus souvent décrite dans le cadre de perfusion, elle est également retrouvée en gériatrie lorsque certains médicaments sont écrasés. Par exemple, les médicaments multicouches sont créés afin de limiter l'interface entre les différentes couches, soit parce que leur libération ne doit pas se faire au même moment, soit parce que les deux couches peuvent interagir entre elles. Il est donc nécessaire d'être vigilant sur les traitements pouvant ou ne pouvant pas être écrasés [70].

### 1.4.2.3 Mécanisme d'action

Les régulateurs physiologiques du rythme et de la tension cardiaque sont altérés chez le sujet âgé [71]. En effet, dès 1985, l'équipe de Saschs montrait que l'âge était associé à un taux basal de catécholamine plus haut mais à une moins bonne réponse au stress à la fois biologique (élévation moindre des catécholamines) et clinique (moindre élévation de pression artérielle). De plus, elle mettait en avant que pour une même élévation biologique de noradrénaline, la réponse clinique était moindre chez le sujet âgé [72]. En 1989, l'équipe de Kavanagh montre sur exploration électrophysiologique que les temps réfractaires après stimulation dans l'ensemble du cœur droit augmentaient en relation avec l'avancée en âge [73]. En 2007, l'équipe de Huang montre que l'avancée en âge est corrélée à une diminution de la sensibilité des barorécepteurs à la manœuvre de Valsalva (à la fois sur les composantes adrénergique (vasodilatation périphérique) et vagale (ralentissement du rythme cardiaque)). A l'inverse, le retour à l'état antérieur était plus lent après stimulation. [74] Ces trois études montrent que même en dehors de la pathologie, les mécanismes d'adaptation hormonaux, cellulaires et neurologiques perdent en efficacité lors de l'avancée en âge.

Or, l'effet thérapeutique de certains traitements bradycardisants ou antiarythmiques dépend de leur effet sur ces régulateurs physiologiques. L'altération de ceux-ci peut donc conduire à un effet moindre ou au contraire majoré des traitements.

Par exemple, les bêtabloquants agissent en bloquant les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, sensibles aux catécholamines ; ces récepteurs sont moins nombreux chez le sujet âgé et donc plus rapidement saturés. Ainsi, pour un effet similaire, les doses plasmatiques de bêtabloquants nécessaires seront moindres. A l'inverse, pour des doses similaires, le risque de iatrogénie est augmenté.

### 1.4.2.4 Observance

Les personnes âgées sont globalement moins observantes que les patients plus jeunes. Plusieurs facteurs interviennent : une mauvaise compréhension de la prescription (du fait de troubles

sensoriel : vue, audition ou de troubles cognitifs), un plus grand risque d'erreur en lien avec la polymédication, une difficulté à se procurer les traitements (isolement social, mobilité limitée).

De plus, l'adhérence au traitement varie en fonction de l'âge. Celle-ci serait la plus forte entre 55 et 64 ans mais diminuerait par la suite pour les traitements de pathologies peu symptomatiques, comme les antihypertenseurs et les hypolipémiants [75, 76]. L'hypothèse est que les mécanismes de déni seraient plus présents en cas de pathologie peu symptomatique et donc l'adhérence aux traitements plus faible. Ces résultats peuvent être extrapolés aux antiarythmiques, et ce d'autant plus que l'arythmie est globalement moins ressentie chez les patients âgés.

## **1.5. Iatrogénie gériatrique**

Nous venons de voir, d'une part la majorité des effets secondaires connus à chaque traitement que nous étudierons lors de cette étude, et d'autre part les mécanismes qui modifient la pharmacodynamie, les mécanismes d'actions et l'observance chez les sujets âgés.

Fort de ces connaissances, nombre d'auteurs signalent que la population gériatrique est plus à risque de complications que la population générale. Quelques études semblent confirmer cette hypothèse [77], cependant, les études recherchant spécifiquement l'effet de ces traitements en population gériatrique restent rares.

### **1.5.1. Amiodarone**

L'amiodarone est un élément très lipophile, dégradé par un cytochrome P450 dont elle est également un inhibiteur. Les personnes âgées présentent une augmentation relative de leur masse grasse qui, associée à une diminution de la dégradation de l'amiodarone, cause une accumulation de ce traitement dans les tissus graisseux. Sa libération en est très lente, expliquant une demi-vie fortement variable selon les individus (entre 20 et 120 jours). Bien qu'il y ait peu d'études cliniques sur le sujet, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que les organes graisseux sont plus fortement et

rapidement impactés chez les personnes âgées avec donc une atteinte possiblement plus fréquente des organes grassex (foie et thyroïde principalement). Yamato <sup>[78]</sup> retrouve un âge significativement plus élevé (moyenne 60 ans) chez les patients présentant une hypothyroïdie induite à l'amiodarone par rapport aux autres patients traités, sans pouvoir conclure que l'âge pourrait être un facteur de risque d'apparition d'hypothyroïdie à l'amiodarone.

De plus, selon les résultats des précédentes études, la population gériatrique serait plus à risque de complications pulmonaires de l'amiodarone (avec un risque multiplié par 10 par rapport à la population plus jeune consommatrice de ce traitement) <sup>[79]</sup>.

Il est important de noter que les bradycardies symptomatiques sous amiodarone nécessitant un arrêt du traitement sont plus fréquentes chez les sujets âgés <sup>[33]</sup>.

### **1.5.2. Bêtabloquants**

Tout comme l'amiodarone, la distribution et le stockage des bêtabloquants liposolubles sont plus importantes chez les sujets âgés, avec un risque notable de surdosage, le nébivolol et le métoprolol seraient donc plus à risque de complications.

A l'inverse, en cas d'insuffisance rénale aigue, les traitements hydrosolubles (adénolol et acebutolol) seraient probablement les plus rapidement surdosés.

Prévenir les éventuelles complications nécessitera ici d'évaluer le risque d'insuffisance rénale chez le patient afin d'évaluer le traitement et le dosage les plus adaptés au patient.

### **1.5.3. Digoxine**

L'élimination de la digoxine est principalement rénale. L'altération du débit de filtration glomérulaire liée à l'âge va donc fortement impacter la pharmacocinétique. En moyenne chez un patient de 80 ans, pour une même posologie que chez un patient de 50 ans, la concentration à

l'équilibre sera atteinte en deux fois plus de temps (2 vs 1 semaines), avec une concentration plasmatique à l'équilibre deux fois supérieure et une demi-vie deux fois plus longue (70 vs 35h) [80].

Ces modifications sont responsables d'une toxicité bien plus fréquente chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, que ces complications soient cardiaques, visuelles (diplopie, dyschromie), digestives ou confusionnelles [80].

De plus, les complications de la digoxine sont plus fréquentes en présence de troubles électrolytiques, fréquemment rencontrés chez le sujet âgé.

Enfin, les interactions médicamenteuses avec d'autres traitements utilisés en gériatrie sont très nombreuses, et notamment avec le verapamil, la warfarine et les diurétiques [81].

#### **1.5.4. Conséquences gériatriques :**

La population gériatrique est bien souvent supposée plus à risque de complications, du fait notamment des modifications pharmacocinétiques notables, mais les études ayant confirmé ces hypothèses sont assez rares. Plusieurs raisons sont avancées : d'une part les études avec les patients âgés comorbides sont trop rarement réalisées. D'autre part, ces effets secondaires restent relativement peu fréquents et donc il faut un grand nombre de patients pour mettre en évidence une différence statistique. Enfin, compte tenu de la prévalence des comorbidités, l'imputabilité du médicament est difficile à prouver (ex : hypothyroïdie sous amiodarone et hypothyroïdie fréquente chez les personnes âgées).

Ces effets secondaires peuvent avoir de nombreuses conséquences indirectes chez les personnes âgées comorbides, présentant des syndromes gériatriques. Ainsi la diminution de la tension artérielle peut être un facteur de risque de chute, tout comme les troubles visuels et les sensations vertigineuses (qui sont à la fois à risque de chute et à risque d'altération de la marche). Il en est de même pour les vestibulopathies.



De même, le syndrome confusionnel, peut être une conséquence directe (toxicité de la digoxine) ou indirecte (hyponatrémie sur SIADH iatrogène) de ces traitements.

L'un des enjeux majeurs de la iatrogénie en gériatrie est l'anticholinergie. En effet, du fait des variations pharmacocinétiques et de la polymédication, les personnes âgées sont plus à risques de complications périphériques anticholinergiques (rétention aigue d'urine, constipation, sécheresse des muqueuses...). De plus, l'augmentation de la perméabilité hémato-encéphalique induit une augmentation de la fréquence des effets secondaires centraux (syndrome confusionnel, hallucinations, agressivité...). Les traitements anticholinergiques fréquemment recherchés en gériatrie, puisqu'ils sont un fort pourvoyeur d'effets secondaires variés, et donc de possibles confusions <sup>[82]</sup>.

Les traitements antiarythmiques et bradycardisants sont peu anticholinergiques (la digoxine et certains bêtabloquants comme l'aténolol sont considérés à faible potentiel anticholinergique).

Parmi les concepts développés pour répondre à ce risque majoré de iatrogénie en situation de polypathologie et de polymédication, on retrouve ceux de « l'underuse », le « misuse » et « l'overuse ». Ces trois notions recourent trois erreurs fréquemment réalisées lors des prescriptions.

L'underuse correspond au fait de ne pas mettre en place un traitement nécessaire en supposant à tort une balance bénéfice/risque défavorable du fait de l'âge ou des comorbidités. Dans le cadre de l'ACFA par exemple, de nombreux patients ne sont pas anticoagulés du fait du risque de chute.

Hors, la chute n'est pas un facteur de risque de développer des hémorragies majeures d'une part, et d'autre part, bien que le traitement anticoagulant ait montré une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne traumatique, ils n'augmentent pas la mortalité toute cause. Ainsi, un risque de chute élevé ne devrait pas être une contre-indication en soit au traitement anticoagulant

<sup>[83]</sup>.

L'overuse correspond à l'inverse à la prescription d'un traitement non indiqué. L'exemple le plus fréquent en gériatrie est l'utilisation d'IPP au long cours. Ce traitement est souvent utilisé pour traiter une symptomatologie (brûlures gastriques, sensation de reflux gastro-œsophagien) alors que la nécessité de prescription devrait être objectivée par une fibroscopie œso-gastro-duodénale, et que les indications d'un traitement au long cours sont limitées. La prescription d'IPP est souvent considérée à tort comme banale, alors que c'est un médicament qui modifie l'absorption d'autres traitements par modification du pH gastriques et de la flore intestinale, et qui est à risque d'interaction médicamenteuse via le cytochrome P450.

Le misuse enfin, correspond à la prescription incorrecte d'un médicament indiqué. Par exemple, les antidépresseurs sont fréquemment retrouvés à dose infrathérapeutique. Le misuse modifie la balance bénéfice/risque, en ne procurant parfois aucun effet thérapeutique tout en exposant aux effets indésirables. Il concerne également les prescriptions à posologie trop forte de médicaments nécessaires (par ex : prescription d'antibiotique sans adaptation à la fonction rénale) ou dont la fréquence n'est pas adaptée (par ex : supplémentation par ampoule de vitamine D hebdomadaire).

Un autre concept développé en 1991 par dr Beers est celui de médicaments potentiellement inappropriés. Il concerne les médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques chez la personne âgée (> 65ans). Une liste de médicament a ainsi été développée en précisant trois catégories : les médicaments à éviter, ceux à éviter si le patient présente une pathologie précise, ceux devant être utilisés avec prudence. Cette liste a depuis été révisée à plusieurs reprises. La dernière réévaluation date de 2015, et consigne 53 traitements <sup>[84, 85]</sup>. Cependant, de par son système de classification et son caractère exhaustif, elle est peu utilisable en pratique courante. De plus, il concerne uniquement l'overuse et le misuse, sans s'intéresser à l'underuse.

En 2008 a été développé l'outil START and STOPP (Screening Tool to Alert Doctors to Right Indicated, i.e appropriate Treatment and Screening Tool of Older Person's Prescriptions). Contrairement aux critères de Beers, cet outil se veut plus facile d'usage, en classant les médicaments par système physiologique, et en s'intéressant principalement aux traitements utilisés dans la pratique gériatrique courante <sup>[85]</sup>. De plus, contrairement aux critères de Beers, il concerne également les médicaments à débiter (underuse).

En 2015, l'American Geriatric Society dans leur révision des critères de Beers, s'est intéressée aux antiarythmiques. Jusqu'alors, les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, dysoperamide), Ic (flécaïne, propafénone) et III (amiodarone, dronédarone, sotalol) étaient déconseillés chez le sujet âgé. Suite à cette révision, cette recommandation a été supprimée car le niveau de preuve était jugé insuffisant.

Toutefois, l'amiodarone reste déconseillée en première intention sauf chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une hypertrophie ventriculaire gauche. Il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR lors de la prescription conjointe de warfarine (risque de déséquilibre). Le disopyramide est déconseillé car il présente une forte activité anticholinergique et qu'il est responsable de décompensations cardiaques.

La dronédarone est elle aussi déconseillée en cas d'insuffisance cardiaque aigüe ou à FEVG très altérée. L'AGS précise également que la dronédarone n'a pas sa place dans la prise en charge de l'ACFA permanente.

Pour les inhibiteurs calciques bradycardisants, il est recommandé de ne pas débiter le diltiazem ou le verapamil en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée.

Enfin, concernant la digoxine, elle n'est pas à utiliser en première intention puisque considérée moins efficace que les autres classes de traitements bradycardisants. De plus, l'AGS précise de ne pas la prescrire chez les insuffisants cardiaques (risque augmenté d'hospitalisation et de mortalité).

Enfin, pour éviter la toxicité, favorisée par la diminution de clairance rénale, il est conseillé de ne jamais dépasser la dose de 0.125g/jour.

L'outil START & STOPP reprend quelques-unes de ces recommandations, notamment concernant l'amiodarone en première intention, les inhibiteurs calciques bradycardisants et la digoxine dans l'insuffisance cardiaque.

Cependant, ces concepts et cet outil ne sont que des moyens de préventions des complications, ayant des vertus pédagogiques pour les professionnels de santé. Ils ne prennent pas en compte les spécificités individuelles et ne sont donc pas suffisant pour assurer une pratique gériatrique de qualité.

## **1.6. Objectifs**

Pour résumer cette introduction, l'ACFA est une pathologie chronique, interagissant avec de nombreuses autres pathologies, et touchant particulièrement les sujets âgés, avec ses spécificités (multimorbidité, difficulté d'observance, interactions médicamenteuses...). La prise en charge de l'ACFA passe d'abord par l'anticoagulation.

Le praticien prenant en charge un sujet âgé doit ensuite déterminer si un traitement à visée anti-arythmique et/ou bradycardisant doit être instauré. S'il choisit de traiter, il doit déterminer quelle stratégie adopter, contrôle du rythme ou de la fréquence.

Cependant, nous manquons aujourd'hui d'informations permettant de prendre ces deux décisions de façon éclairée : la stratégie et le traitement à débiter en première intention restent débattus, nous disposons de peu d'informations sur les effets secondaires spécifiques des traitements chez le sujet âgé, ainsi que l'impact des comorbidités sur la survenue de ces effets secondaires.

L'hypothèse est que la stratégie de prise en charge de l'ACFA est associée à une prévalence différente de complications des traitements anti-arythmiques/ou bradycardisant chez la personne âgée.

Les objectifs de l'étude sont donc de voir l'association entre la stratégie de prise en charge de l'ACFA et la survenue de complications des traitements anti-arythmiques et bradycardisants, de voir l'association entre les variables gériatriques notamment les comorbidités et la survenue de complications de ces traitements; ainsi que de comprendre quels facteurs expliquent aujourd'hui la décision par les praticiens de ne pas traiter certains patients.

## **2. MATERIEL ET METHODE**

### **2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, descriptive, non randomisée, non contrôlée.

### **2.2. Description de la population étudiée**

La population étudiée est constituée de patients de 75 ans et plus, ayant été hospitalisés au CHU de Nantes, dans un service de gériatrie (Médecine Aigue Gériatrique, Médecin Polyvalente Gériatrique, Soins de Suite et Réadaptation de l'hôpital de Bellier et Soins de Suite et Réadaptation de l'hôpital Saint Jacques) entre janvier 2017 et décembre 2018.

#### **2.2.1. Critères d'inclusion**

- Patient(e)s de 75 ans et plus
- Présentant une arythmie par fibrillation cardiaque paroxystique ou persistante

#### **2.2.2. Critères d'exclusion**

- Autres troubles du rythme cardiaque (flutter, hyperexcitabilité supra-ventriculaire)
- Electro-entraînement ventriculaire et/ou atrial antérieur à la découverte d'ACFA

### **2.3. Critère de jugement**

#### **2.3.1. Objectif principal**

L'objectif principal est de mettre en évidence une association entre la stratégie de prise de l'ACFA, et la survenue d'effets secondaires des traitements antiarythmiques et/ou des traitements bradycardisants chez la personne âgée dans le cadre de la prise en charge de l'ACFA paroxystique ou persistante.

### **2.3.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient de déterminer l'impact des variables gériatriques notamment des comorbidités, de variables cardiologiques, et de la polymédication, notamment aux anticholinergiques et psychotropes, sur la survenue d'effets secondaires. Le but était également de décrire la population de patients ne recevant aucun traitement visant au contrôle du rythme ou de la fréquence dans le contexte d'ACFA paroxystique ou persistante et rechercher les variables associées à cette absence de traitement.

### **2.3.3. Critère de jugement principal**

Afin d'être considéré comme effet indésirable, la complication devait respecter les critères de la méthode d'imputabilité française et notamment :

- L'imputabilité intrinsèque avec d'une part une chronologie pouvant correspondre à un effet secondaire et d'autre part, une sémiologie pouvant correspondre (absence de facteur confondant retrouvé dans le dossier). L'étude étant réalisée sur des dossiers d'hospitalisation, les caractères d'amélioration à l'arrêt des traitements et/ou de récurrence à la reprise ont rarement été retrouvés. Ces critères ont été regardés pour les patients hospitalisés plusieurs fois.
- L'imputabilité extrinsèque avec la recherche de correspondances entre les effets secondaires retrouvés et ceux décrits dans la bibliographie.

Le critère principal était donc un critère composite incluant : les bradycardies sous traitement (symptomatiques ou avec fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm), l'apparition de tachycardie ventriculaire ou de torsade de pointes sous traitement, les dysfonctions sinusales conduisant à la pose de pacemaker, les bronchospasmes sous bêtabloquants ou sotalol, les phénomènes de Raynaud ou de vasoconstriction périphérique sous bêtabloquants ou sotalol, la dysthyroïdie sous amiodarone, les pneumopathies interstitielles sous amiodarone et/ou flécaïne, le syndrome du QT long sous sotalol ou amiodarone, les hépatopathies sous amiodarone, les neuropathies sous amiodarone. Nous

avons également pris en compte les complications peu spécifiques mais ayant conduit à l'arrêt du traitement (surdosage en digoxine, insuffisance cardiaque aiguë sous traitement, réaction allergique).

Certains effets indésirables potentiels n'ont pas été retenus, car l'imputabilité intrinsèque chronologique et sémiologique était impossible à déterminer (exemple : hypothyroïdie, hypotension orthostatique, troubles de conduction).

#### **2.3.4. Critères de jugement secondaires**

L'objectif secondaire se concentrait sur la présence ou non de traitement ayant une visée de contrôle du rythme ou de la fréquence. Nous considérons donc la présence ou non d'au moins un de ces traitements : amiodarone, dronedarone, sotalol, flécaïne, bêtabloquant, digoxine, inhibiteur calcique bradycardisant et/ou propafénone). Le patient était inclus dans le groupe traitement s'il présentait l'un de ces traitements en début d'hospitalisation ou à la fin de l'hospitalisation, quand le diagnostic avait été fait au cours de celle-ci ou lorsque ce traitement avait été entrepris puis arrêté suite à l'apparition d'un effet secondaire.

Etaient également relevés le nombre de traitements bradycardisants et anti-arythmiques ainsi que la présence ou non de traitements psychotropes.

#### **2.4. Recueil des données**

L'inclusion a été réalisée chez des patients hospitalisés entre janvier 2017 et décembre 2018.

Les patients ont été identifiés par une requête à notre système informatique de tous les patients hospitalisés dans les services de gériatrie et ayant été signalés comme présentant une fibrillation auriculaire paroxystique (code CIM-10 : 148.0) ou une fibrillation auriculaire persistante (CIM-10 : 148.1). Les dossiers retrouvés ont été analysés à la recherche des critères d'inclusion et d'exclusion.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à des dossiers médicaux informatisés. Elles ont été consignées dans un fichier Excel anonymisé.



## **2.5. Variables étudiées : description détaillée des paramètres d'évaluation**

Les variables étudiées ont été recueillies pour chaque patient, à l'aide des comptes rendus d'hospitalisation, des données biologiques, et des courriers médicaux et ECG numérisés sur la base de données du CHU.

### **2.5.1. Variables socio-démographiques**

- Age
- Sexe
- Décès lors ou depuis l'hospitalisation

### **2.5.2. Variables cardiologiques :**

- Type de fibrillation atriale :

Nous avons différencié les patients ayant un diagnostic d'ACFA paroxystique unique, ceux présentant une ACFA paroxystique récidivante ou une ACFA persistante.

- Ancienneté du diagnostic de fibrillation :

Lorsque celle-ci était renseignée, la durée en années entre la date du diagnostic d'ACFA et la date d'hospitalisation était relevée. Lorsque la date de diagnostic n'était pas précisée, nous considérons la date la plus ancienne à laquelle l'ACFA était signalée.

Nous avons également précisé lorsque l'ancienneté de la FA était de moins d'un an.

- Rythme à l'entrée d'hospitalisation :

Rythme lors du début d'hospitalisation sinusal ou en fibrillation atriale en fonction des comptes rendus et des ECG numérisés.

- Traitement à visée cardiologique :

- L'absence de traitement du contrôle du rythme ou de la fréquence
- Ou la présence de traitement pour contrôle du rythme : amiodarone, flécaïne, sotalol, dronedarone, propafénone), définissant comme la stratégie contrôle du rythme.
- Ou la présence de traitement à visée bradycardisante (bêtabloquants (autres que le sotalol), inhibiteurs calciques bradycardisants (verapamil et diltiazem), digoxine) définissant la stratégie contrôle de fréquence s'ils n'étaient pas associés à un traitement anti-arythmique.
- L'association de plusieurs de ces traitements
  
- Présence de traitements anticoagulants (antivitamine K, anticoagulants oraux directs ou héparinothérapie). Lorsqu'un traitement anticoagulant avait été arrêté avant l'hospitalisation, nous considérons que le patient n'avait pas d'anticoagulation. A l'inverse, si l'anticoagulation a été débutée durant l'hospitalisation, nous considérons que le patient était anticoagulé.

- Hypertension artérielle :

Le patient était considéré hypertendu si cette pathologie était signalée dans les antécédents ou les facteurs de risque cardiovasculaire. Les valeurs tensionnelles mesurées dans les services étaient

considérées non interprétables du fait d'une possible variabilité liée à la pathologie aiguë et à l'hospitalisation.

- Données échographiques :

Les patients ayant bénéficié d'une échographie rapportant un rétrécissement aortique, quel qu'en soit sa sévérité, étaient considérés comme porteurs de cette lésion. A l'inverse, la présence d'un souffle cardiaque systolique lors du séjour n'était pas jugée comme suffisante pour affirmer la présence d'un rétrécissement aortique.

De même, la présence ou non d'une altération de la FEVG en dehors des périodes de décompensation cardiaque était relevée. La FEVG était considérée comme altérée si  $< 45\%$  ou si précisée comme telle dans le compte rendu d'échographie.

- Troubles de la conduction :

Tout trouble de la conduction, bloc auriculo-ventriculaire et/ou bloc de branche, visualisé sur l'ECG ou retrouvé dans la description de l'ECG était considéré significatif.

- Intolérance de l'ACFA :

L'intolérance à l'ACFA était un critère composite, incluant la présence d'une ACFA rapide non contrôlée (fréquence cardiaque supérieure à 120 bpm), l'apparition d'une insuffisance cardiaque aiguë ou d'une altération de la FEVG ( $< 45\%$ ) lors du passage en ACFA ou la présence d'un score EHRA de 3 ou 4.

<b>I</b>	Aucun symptôme.
<b>II</b>	Symptômes modérés. Activité quotidienne non affectée.
<b>III</b>	Symptômes sévères. Activité quotidienne affectée.
<b>IV</b>	Symptômes invalidants. Activité quotidienne interrompue.

*Tableau 2. Score EHRA*

### 2.5.3. Variables gériatriques

#### - Dénutrition et vitamine D :

Les patients étaient considérés dénutris s'ils présentaient un IMC inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup>, une perte de poids involontaire supérieure ou égale à 5 % du poids total dans le mois précédant l'hospitalisation ou supérieure ou égale à 10 % dans les 6 mois précédant l'hospitalisation. Cette perte n'était pas considérée fiable si elle faisait suite à l'introduction d'un traitement diurétique.

Enfin, si ces informations n'étaient pas disponibles, nous considérons qu'une albuminémie inférieure à 35 g/L signalait une dénutrition.

La carence en vitamine D était définie par un dosage inférieur ou égal à 30 µg/L. Lorsque ce dosage n'était pas présent, mais que la carence était précisée dans le dossier, le sujet était également considéré comme carencé. A l'inverse, une supplémentation en vitamine D ne suffisait pas à considérer le patient comme carencé.

#### - Chutes et troubles de la marche :

Nous considérons comme significatif de chute, toutes les chutes survenues lors de l'hospitalisation ou signalées auparavant, dont l'étiologie principale pouvait être attribuées à un effet secondaire des

traitements (ex : bradycardie symptomatique) ou dont l'étiologie n'était pas précisée. A l'inverse, les chutes principalement causées par un facteur extrinsèque majeur (ex : accident de la voie publique) n'était pas comptabilisées. De même, les chutes en lien avec une autre pathologie aiguë n'étaient pas comptabilisées (ex : phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral).

Nous précisons si la (les) chute(s) étai(en)t présente(s) dans l'année précédant l'hospitalisation ou non.

Les troubles de la marche étaient définis soit par le signalement de ces troubles dans les comptes rendus, soit par la présence d'un syndrome de désadaptation psychomotrice, soit par la présence d'une aide technique à la marche.

- Cognition :

Lorsqu'il avait été réalisé, le résultat du Mini Mental State Examination était précisé (Annexe 4). Il s'agit d'un test sur 30 points, permettant d'évaluer l'efficacité cognitive globale du patient. Le seuil pathologique fixé était un MMSE < 24/30.

Certains patients étaient signalés comme présentant des troubles cognitifs majeurs rendant impossible cette évaluation. Ces patients étaient tout de même identifiés comme atteints de troubles cognitifs.

- Confusion :

Le diagnostic de confusion, posé lors de l'hospitalisation, était notifié.

La confusion étant un syndrome fortement lié aux altérations des mécanismes d'adaptation cérébrale, et donc à risque de récurrence, nous avons précisé si les sujets avaient présenté des épisodes de confusions lors des précédentes hospitalisations.

- Autonomie :

Les échelles d'Activities of Daily Living de Katz (ADL) (Annexe 5) et l'Instrumental Activities of Daily Living de Lawton (IADL) (Annexe 6) ont été utilisées pour évaluer l'autonomie des patients. Ces échelles permettent d'identifier les tâches pour lesquelles le sujet a besoin d'aide humaine ou technique.

L'échelle ADL comporte 6 items (chaque item comptant un point), évaluant la capacité à s'habiller, se laver, s'alimenter, se déplacer, aller aux toilettes, être continent. Un score de 6/6 correspond à une autonomie fonctionnelle totale, alors qu'un score inférieur à 2 correspond à une perte d'autonomie importante. L'échelle IADL simplifiée comporte 4 items (également sur 1 point chacun), explorant la capacité à utiliser le téléphone, les transports en commun, à gérer ses comptes et faire des achats, à gérer ses médicaments. Un score inférieur à 4 correspond à une altération des capacités instrumentales.

- Comorbidités :

L'index de Charlson (Annexe 7) a été utilisé pour évaluer les comorbidités. Il s'agit d'un index développé initialement en oncogériatrie mais qui a également démontré une valeur prédictive sur la mortalité en cardiologie et néphrologie. Cet index regroupe 18 pathologies pondérées d'une valeur de 1 à 6, pour une valeur totale de 0 à 36. Plus le score est élevé, plus le patient est comorbide.

Pour une meilleure reproductibilité, nous avons utilisé le calculateur proposé par le RDPLF sans ajustement sur l'âge car nous avons également recueillie la variable âge.

- Polymédication :

Les patients étaient considérés comme polymédiqués si leur prescription lors du début d'hospitalisation ou à sa sortie, si le diagnostic de FA avait été posé lors du séjour, contenait 4 classes ou plus de médicaments différents.

Parmi ceux-ci, la prise ou non de médicaments psychotropes était précisée.

Nous regardions également le nombre de traitements ayant des propriétés anticholinergiques. Nous avons utilisé les échelles Anticholinergic Burden Scale (Annexe 8), Anticholinergic Drug Scale (Annexe 9) et Anticholinergic Risk Scale (Annexe 10). Etaient considérés comme anticholinergiques les traitements référencés comme score 2 ou 3 points pour l'ABS, niveau 3 pour l'ADS et/ou 2 ou 3 points pour l'ARS. Les médicaments ayant des effets cholinergiques plus faibles n'étaient pas comptabilisés.

- Thymie :

Les échelles de dépistage des troubles thymiques étant peu utilisées de manière systématique dans les services, les patients étaient considérés comme présentant des troubles thymiques si un syndrome anxio-dépressif ou dépressif était signalé ou s'ils présentaient un traitement antidépresseur à l'entrée dans le service.

Les traitements anxiolytiques, hypnotiques et les neuroleptiques n'étaient pas considérés comme significatifs d'un trouble de l'humeur du fait des autres indications de ces traitements dans le cadre gériatrique.

## **2.6. Statistiques**

Les prévalences de complications dans les 2 groupes selon les stratégies de prise en charge de l'ACFA ont été comparées par un test de Khi-deux. Sachant que le nombre des patients attendus présentant des complications des traitements est faible, il a été décidé de faire une analyse statistique en 2 groupes selon la présence de complications et d'intégrer la stratégie thérapeutique dans les variables explicatives.

Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des patients, puis parmi les patients traités par antiarythmique ou bradycardisant, en fonction des 2 groupes selon le critère de jugement principal (complications : oui/non).

Les variables qualitatives étaient les suivantes : le sexe (homme/femme), le décès, le type d'ACFA (paroxystique/persistante), le rythme d'entrée en hospitalisation (sinusal/ACFA), la présence de traitement, le type de traitement (antiarythmique/bradycardisant) et la molécule ou la famille de molécule (amiodarone, sotalol, flécaïne, bêtabloquant, digoxine, inhibiteur calcique), l'association de plusieurs traitements, le caractère rapide et non contrôlé, l'intolérance de la FA, la présence de rétrécissement aortique, de troubles conductifs, d'une anticoagulation et de son type (AVK, AOD, héparine), la présence de chute (dans l'année, antérieure) ou de troubles de la marche, de confusion (sur l'épisode ou antérieur), la présence d'hypertension, de dénutrition, d'hypovitaminose D, de troubles cognitifs, de dysthymie, de polymédication avec la présence d'anticholinergiques ou de psychotropes.

Les variables quantitatives continues étudiées étaient l'âge (en années), l'ancienneté de la FA (en années), le MMSE, le Charlson, l'ADL et l'IADL.

Les variables quantitatives ont été présentées avec pour chaque valeur : le minimum, le maximum, la moyenne et l'écart-type ; elles ont été comparées en utilisant le test de Student.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et pourcentages (%), et comparées en utilisant le test du Khi deux.

L'analyse univariée a été utilisée pour sélectionner les variables les plus associées à la présence de complications. Les variables retrouvées en univariée avec un  $p < 0,15$ , ainsi que les variables confondantes connues, ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Les analyses univariée et multivariée ont été réalisées avec régression logistique. La multicollinéarité a été prise en compte dans le choix des variables sélectionnées pour le modèle multivarié.



Pour les tests statistiques, une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Pour étudier les objectifs secondaires, deux groupes étaient définis à partir de la population globale en fonction d'un traitement antiarythmique et/ou bradycardisant ou non. La même démarche statistique a été réalisée pour sélectionner les variables les plus associées à l'absence de traitement.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS du service (version 19.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

## **2.7. Ethique**

Compte tenu du caractère rétrospectif, monocentrique et mono-UIC de l'étude au sein d'un centre hospitalo-universitaire (Loi Jardé), le recueil du consentement des patients n'a pas été réalisé. De plus, par ce caractère rétrospectif et le suivi réalisé par le médecin traitant, cette étude n'a pas eu d'influence sur la prise en charge des patients.

## 3. RESULTATS

### 3.1. Inclusion

#### 3.1.1. Population incluse

Après contact avec le service d'information médicale du CHU de Nantes, 310 dossiers de patients présentant un codage de fibrillation auriculaire paroxystique (code CIM-10 :148.0) ou une fibrillation auriculaire persistante (code CIM-10 : 148.1) passés par l'un des services de gériatrie précédemment cités entre le 01/01/2017 et le 31/12/2018 (date d'entrée dans le service) ont été étudiés.

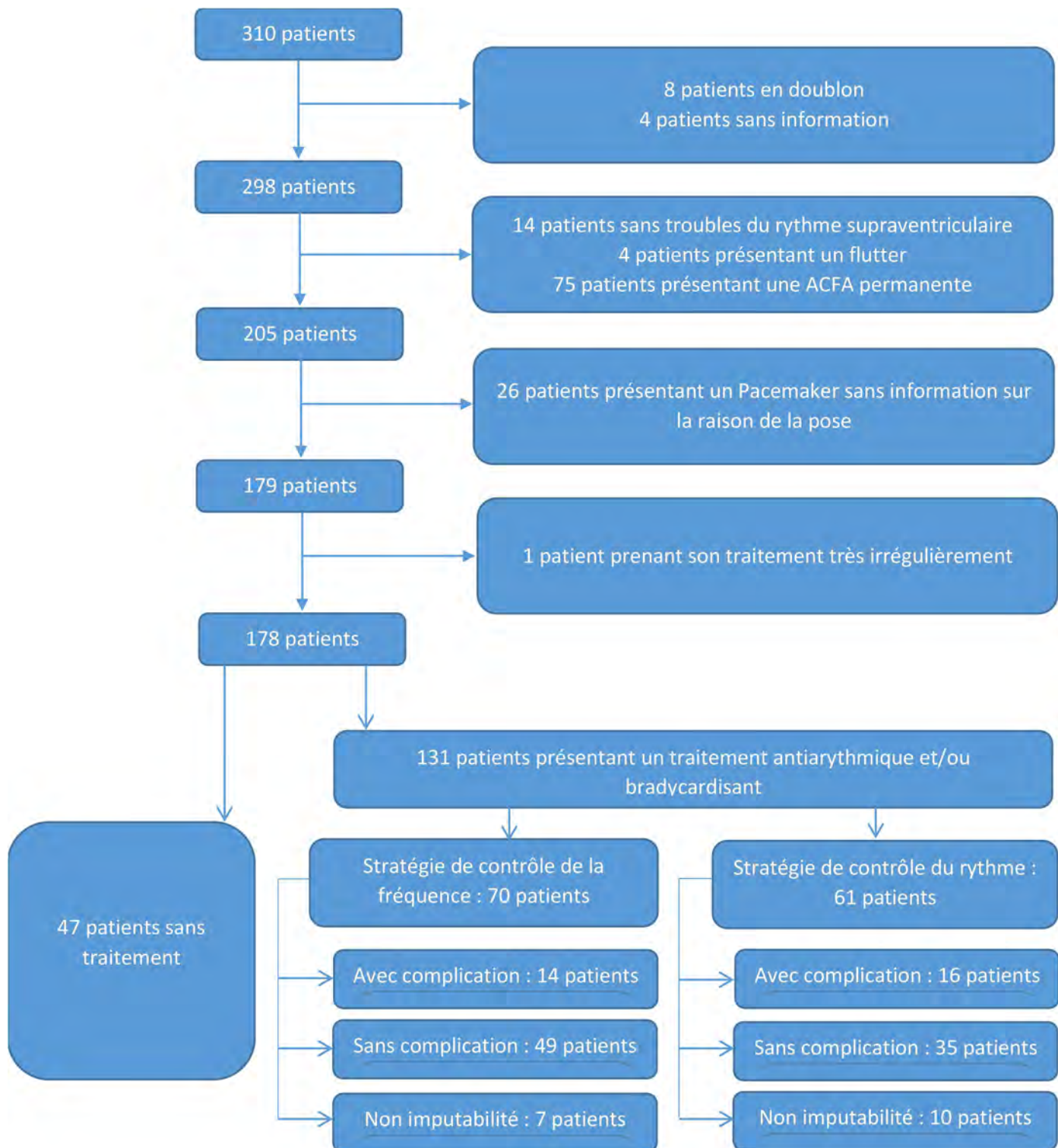
Parmi ceux-ci, 8 patients étaient en doublon dans la liste suite à des réhospitalisations. Sur les 302 patients, ont été exclus : 4 patients pour lequel aucune information médicale utile n'a pu être retrouvée (tous décédés dans le service, le seul compte rendu était une lettre d'information du décès pour le médecin traitant), 14 patients ne présentant pas de trouble du rythme supraventriculaire, 4 présentant un flutter, 75 présentant une ACFA permanente. Nous avons également exclu 26 patients ayant un pacemaker sans information sur la pose de celui-ci. Un dernier patient a été exclu devant une prise de bêtabloquant très irrégulière (Figure 4).

Cent soixante-dix-huit patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ceux-ci, 47 n'avaient pas de traitement bradycardisant ou antiarythmique.

Parmi les 131 patients traités, 70 patients avaient la stratégie de contrôle de la fréquence dont 14 présentant des complications, 49 n'ayant pas de complications à priori et 7 présentant des effets secondaires potentiels dont l'imputabilité n'a pas pu être démontré. Parmi les 61 patients du groupe stratégie de contrôle du rythme, 16 présentaient des complications, 35 n'en avaient pas à priori et 10 avaient des effets secondaires potentiels dont l'imputabilité n'a pas pu être démontré.

Ceci correspond à 30 patients avec des complications, 84 n'en aillant pas à priori (soit 114 patients au total) et 17 n'ayant pu être considérés du fait de ces potentiels effets secondaires d'imputabilité incertaine.

Figure 4. Flow Chart de l'étude



### 3.1.2. Caractéristiques de l'échantillon

Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le Tableau 3.

L'âge moyen des patients était de 87 ans ( $\pm$  5,6 ans). Notre échantillon était minoritairement masculin (N=58 hommes soit 32%).

Quarante-deux patients (23%) sont décédés dans les 2 ans suivant l'hospitalisation.

La majorité des patients présentait une ACFA paroxystique (79%) et sont entrés à l'hôpital en rythme sinusal (59%).

Le diagnostic de FA datait en moyenne de 3 ans, mais plus d'un tiers des patients (38%) avait été diagnostiqué depuis moins d'un an.

Les patients présentaient globalement une bonne tolérance lors des passages en FA (61%). Le principal signe clinique de mauvaise tolérance était la tachycardie non contrôlée (20%, soit la moitié des cas de mauvaise tolérance).

Plus d'un tiers des patients ne bénéficiait pas d'anticoagulation curative (35%). Parmi les 60 patients sans anticoagulant, nous n'avons pas retrouvé l'explication de ce choix dans 28 cas. Les raisons de ne pas traiter les plus fréquentes étaient le risque de chute (40%) et les antécédents hémorragiques (31%). L'anticoagulation n'avait pas été jugée utile dans 6 % des cas car l'ACFA était secondaire à une autre pathologie et donc peu à risque de récurrence après traitement étiologique.

Les autres causes retrouvées étaient une anémie par carence martiale (6%), une insuffisance hépatocellulaire (3%), une thrombopénie (3%), des antécédents d'autolyse par phlébotomie (3%).

Un patient était hospitalisé pour AVC, l'indication à l'anticoagulation avait été posée à distance de l'épisode (3%). Enfin, pour 3 %, le traitement avait été arrêté dans le cadre d'abstention thérapeutique sur soins de confort.

La très grande majorité des patients présentait des troubles de la marche (70%), avec 50 % ayant déjà fait des chutes et 45 % ayant fait une chute dans l'année.

Un tiers des patients présentait un syndrome confusionnel lors de l'hospitalisation (30%).

Les patients étaient très majoritairement hypertendus (74%), dénutris (74%), carencés en vitamine D (92%) et polymédiqués (89%). Plus de la moitié présentait également des troubles cognitifs (65%). Les troubles thymiques étaient plus rares (30%). L'index de Charlson était en moyenne de 4,7 ( $\pm 2,5$ ) avec un minimum à 0 et un maximum à 13.

Les autonomies fonctionnelle et instrumentale étaient altérées avec un ADL en moyenne à 4,6 ( $\pm 1,5$ ) et un IADL en moyenne à 1,7 ( $\pm 1,5$ ).

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus

	N	Minimum	Maximum
Age, moy ± ET	87,71 ± 5,68	75	105
Sexe (H), n (%)	58 (32,6)		
Décès, n (%)	42 (23,6)		
ACFA paroxystique, n (%)	141 (79,2)		
Entrée rythme ACFA, n (%)	74 (41,5)		
Ancienneté du diagnostic FA			
• < 1 an, n (%)	68 (38,2)		
• En année, moy ± ET	3,16 ± 3,99	1	28
Traitement bradycardisant ou antiarythmique, n (%)	131 (73,6)		
Rapide non contrôlé, n (%)	36 (20,2)		
Intolérance de la FA, n (%)	69 (38,8)		
RAO, n (%)	36 (20,2)		
Troubles conductifs, n (%)	84 (47,2)		
Anticoagulation, n (%)	115 (64,6)		
• AOD	80 (44,9)		
• AVK	34 (19,1)		
• Héparine	1 (0,6)		
Chute, n (%)			
• dans l'année	83 (46,6)		
• antérieure	90 (50,6)		
• troubles de la marche	124 (69,7)		
Confusion, n (%)			
• sur l'épisode	56 (31,5)		
• antérieure	33 (18,5)		
HTA, n (%)	131 (73,6)		
Dénutrition, n (%)	131 (73,6)		
Carence vitamine D, n (%)	165 (92,7)		
Troubles cognitifs, n (%)	116 (65,1)		
• MMS, moy ± ET	19,3 ± 5,99	6	30
Dysthymie, n (%)	55 (30,9)		
Score de Charlson, moy ± ET	4,66 ± 2,47	0	13
Polymédication, n (%)	159 (89,3)		
• anticholinergique	45 (25,2)		
• psychotropes	79 (44,3)		
ADL, moy ± ET	4,63 ± 1,49	0	6
IADL, moy ± ET	1,72 ± 1,45	0	4

## **3.2. Objectif principal : Survenue de complications**

### **3.2.1. Caractéristiques de l'échantillon ayant un traitement bradycardisant ou antiarythmique**

Près de 3/4 des patients avait un traitement antiarythmique ou bradycardisant (74%).

#### 3.2.1.1. Statistiques descriptives selon la stratégie envisagée

La prévalence des complications dans le groupe de contrôle du rythme était de 31.31% (16 patients sur 51) alors qu'elle était de 22.2% (14 patients sur 63) dans le groupe contrôle de fréquence. Cette différence de prévalence n'est pas statistiquement significative entre les 2 groupes (p-value = 0,381).

Le tableau 4 résume les caractéristiques cliniques des patients traités en vue d'un contrôle du rythme ou d'un contrôle de la fréquence.

Les patients en ACFA paroxystique et les FA ancienne sont associées une stratégie du contrôle du rythme. A l'inverse, une ACFA plus récente, notamment inférieure à 1 an, et un rythme fibrillaire à l'entrée en hospitalisation sont plus fréquemment associés à une stratégie de contrôle de la fréquence.

Par ailleurs, les patients présentant des troubles cognitifs sont significativement plus traités par la stratégie de contrôle du rythme alors que les patients présentant une stratégie de contrôle de fréquence chutent significativement plus.



Tableau 4 : caractéristiques selon la stratégie de prise en charge

	Données manquantes	Contrôle du rythme		p-value
		Non (n=70)	Oui (n=61)	
Age		87,04 ± 5,87	88.11 ± 5.26	0,27
Sexe		22 (31,4)	19 (31,1)	0,79
Décès		18 (25,7)	18 (29,5)	0,78
ACFA paroxystique		43 (61,4)	60 (98,3)	<b>&lt;0,001</b>
Rythme d'entrée en ACFA		34 (48,6)	12 (19,7)	<b>&lt;0,001</b>
Diagnostic de FA < 1an		34 (48,6)	10 (16,4)	<b>&lt;0,001</b>
Ancienneté du diagnostic	8 (7)	2.35 ± 3.12	4.90 ± 5.01	<b>0,001</b>
Intolérance de l'ACFA	38 (29)	33 (66,0)	17 (39,5)	0.15
2 traitements pour l'ACFA		5 (7,1)	11 (18,0)	0.057
Trouble de conduction	9 (8)	31 (50,0)	31 (51,6)	0.85
Insuffisance cardiaque	4 (3,5)	22 (31,4)	12 (21,1)	0.11
Rétrécissement aortique	38 (33)	13 (25,4)	12 (23,3)	0.71
HTA		53 (75,7)	48 (78,7)	0.81
Dénutrition	7 (6)	47 (67,1)	39 (72,2)	0.95
Troubles cognitifs	14 (12)	58 (82,9)	20 (42,5)	<b>&lt;0,001</b>
MMS	28 (25)	19.17 ± 6,2	19.60 ± 5.59	0,70
Dysthymie	2 (2)	19 (27,5)	21 (35,0)	0.49
Score de Charlson		4.60	4.48	0.13
Chutes		31 (44,3)	40 (65,6)	<b>0.04</b>
Polymédication anticholinergiques	2 (2)	66 (94,3)	56 (91,8)	0,06
psychotropes		16 (23,5)	19 (31,1)	0,43
anticoagulation		30 (42,8)	30 (49,1)	0,68
		46 (65,7)	39 (63,9)	0,49
Autonomie				
ADL	7 (6)	4,81 ± 1,54	4.77 ± 1,29	0,57
iADL	11 (10)	1,73 ± 1,41	1,67 ± 1,38	0,80

### 3.2.1.2. Statistique descriptive selon la survenue de complications

Le Tableau 5 récapitule les caractéristiques des patients des 2 groupes, selon la présence ou non de complications.

Le groupe de patients ayant présentés une ou plusieurs complication(s) avait significativement plus fréquemment une association de deux traitements (23 % contre 8 %,  $p=0,031$ ) et étaient moins fréquemment dénutris (55 % contre 77 %,  $p=0,027$ ).

A noter que parmi les associations de traitement, aucun patient ne prenait plus de 2 traitements anti-arythmiques ou bradycardisant associés. Les associations les plus fréquentes étaient l'amiodarone associé à un bêtabloquant (5 patients dont 2 présentaient une complication) et un bêtabloquant associé à la digoxine (5 patients dont 3 présentaient une complication). Deux patients étaient traités par l'association d'amiodarone et de sotalol (tous deux présentaient des complications). Enfin, 1 patient présentait l'association d'amiodarone et d'un inhibiteur calcique bradycardisant et 1 patient l'association de flécaïne et d'un bêtabloquant. Aucun de ces deux derniers patients ne semblait présenter de complications.

Tableau 5 : Caractéristiques selon la survenue de complications

	Données manquantes	Survenue de complications		p-value
		Non (n=84)	Oui (n=30)	
Age		87,36 ± 5,27	87,37 ± 6,78	0,99
Sexe		28 (33,3)*	12 (40)	0,51
Décès		23 (27,4)	9 (30,0)	0,78
ACFA paroxystique		67 (79,8)	24 (80,0)	0,97
Rythme d'entrée en ACFA		29 (34,5)	11 (36,7)	0,96
Diagnostic de FA < 1an		31 (36,9)	7 (23,3)	0,17
Ancienneté du diagnostic	8 (7)	3,53 ± 4,55	3,89 ± 3,86	0,68
Troubles de la conduction	9 (8)	36 (47,4)	18 (62,1)	0,17
Rétrécissement aortique	38 (33)	16 (29,1)	5 (23,8)	0,64
Contrôle du rythme		35 (41,7)	16 (53,3)	0,27
Contrôle de la fréquence		49 (58,3)	14 (46,7)	0,27
amiodarone		30 (35,7)	16 (53,3)	0,091
sotalol		2 (2,4)	2 (6,7)	0,27
flécaine		3 (3,6)	0	1
betabloquant		50 (59,5)	14 (46,7)	0,22
digoxine		3 (3,6)	4 (13,3)	0,056
IC bradycardisant		2 (2,4)	1(3,3)	0,71
2 traitements pour l'ACFA		7 (8,3)	7 (23,3)	<b>0,031</b>
Trouble de conduction	9 (8)	36 (47,4)	18 (62,1)	0,17
Insuffisance cardiaque	4 (3,5)	21 (26,3)	9 (30,0)	0,69
Rétrécissement aortique	38 (33)	16 (29,1)	5 (23,8)	0,64
Chute :				
Dans l'année		38 (45,2)	10 (33,3)	0,26
Antérieure		44 (52,4)	15 (50,0)	0,82
Confusion :				
Sur l'épisode		24 (28,6)	7 (23,3)	0,58
Antérieure		20 (24,1)	5 (16,7)	0,40
HTA		62 (73,8)	26 (86,7)	0,15
Dénutrition	7 (6)	60 (76,9)	16 (55,2)	<b>0,027</b>
Troubles cognitifs	14 (12)	58 (80,6)	20 (71,4)	0,32
MMS	28 (25)	18,92 ± 6,2	20,13 ± 3,78	0,38
Dysthymie	2 (2)	23 (28,0)	14 (46,7)	0,064
Score de Charlson		4,48 ± 2,48	4,80 ± 6,78	0,99
Polymédication		79 (94,0)	27 (90,0)	0,45
anticholinergiques	2 (2)	23 (27,4)	7 (23,3)	0,43
psychotropes		35 (41,7)	18 (60,0)	0,084
ADL	7 (6)	4,72 ± 1,43	5,14 ± 1,31	0,16
iADL	11 (10)	1,64 ± 1,39	1,7 ± 1,46	0,85

### 3.2.2. Effets secondaires retrouvés

Les tableaux ci-après détaillent les effets secondaires retrouvés, ainsi que leur fréquence dans le groupe traité par la molécule (ou la famille de traitement) correspondante.

**Amiodarone :** (nombre de patients prenant de l'amiodarone : N = 46)

Traitement seul	Association de traitement
Bradycardie : 5 (11%) Dysthyroïdie : 6 (13%) Neuropathie : 1 (2%) Pneumopathie interstitielle : 1 (2%) Dysfonction sinusale avec pacemaker : 5 (11%)	<u>Avec des bêta bloquants :</u> Bradycardie : 1 (2%) Bradycardie avec QT long : 1 (2%)  <u>Avec du Sotalol</u> Bradycardie : 1 (2%) Bronchospasme : 1 (2%)
Nombre de patients : 12* (26%)	Nombre de patients : 4 (8,5%)
Nombre de patients : 16 (35%)	

\* 1 patient présentait à la fois une bradycardie et une dysthyroïdie, 1 une bradycardie, une dysthyroïdie et une dysfonction sinusale, 1 une dysfonction sinusale et une dysthyroïdie, 1 une bradycardie objectivée dans le service ayant conduit à la pose de pacemaker

**Sotalol :** (N= 4)

Traitement seul	Association de traitement
0	<u>Avec de l'amiodarone</u> Bradycardie : 1 (25%) Bronchospasme : 1 (25%)
Nombre de patients : 0	Nombre de patients : 2 (50%)
Nombre de patients : 2 (50%)	

**Flécaïne : (N =3)**

Pas de complication retrouvée.

**Bêta bloquants (N= 64)**

Traitement seul	Association de traitement
Bradycardie : 7 (11%) Syndrome de Raynaud : 1 (1,5%) Insuffisance cardiaque aigue à l'introduction : 1 (1,5%)	<u>Avec de l'amiodarone :</u> Bradycardie : 1 (1,5%) Bradycardie avec QT long : 1 (1,5%) <u>Avec digoxine</u> Bradycardie : 2 (3%) Bradycardie avec surdosage en digoxine : 1 (1,5%)
Nombre de patients : 9 (14%)	Nombre de patients: 5 (7,5 %)
Nombre de patients : 14 (21,8 %)	

**Digoxine : (N= 7)**

Traitement seul	Association de traitement
Bradycardie : 1(14%)	<u>Avec bêtabloquants</u> Bradycardie : 2 (28%) Bradycardie avec surdosage en digoxine : 1 (14%)
Nombre de patients : 1 (14%)	Nombre de patients : 3 (42%)
Nombre de patients : 4 (57%)	

### **Inhibiteurs calciques bradycardisants : (N = 3)**

<b>Traitement seul</b>	<b>Association de traitement</b>
Bradycardie : 1 (33%)	0
Nombre de patients : 1 (33%)	0
Nombre de patients : 1 (33%)	

### **3.2.3. Analyse univariée**

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Les variables associées à la présence de complications étaient l'association de traitements (p=0,026) et l'absence de dénutrition (p=0,03)

Les deux groupes étaient comparables pour le reste des variables.

Tableau 6 : Analyse univariée selon la survenue de complications

Variables étudiées	Complications	
	OR (95% IC)	p-value
Age, années	1,000 (0,93 -1,08)	0,99
Hommes	1,333 (0,56 – 3,15)	0,51
Décès	1,137 (0,46 – 2,84)	0,7
ACFA paroxystique	1,02 (0,36 – 2,87)	0,98
Rythme d'entrée ACFA	1,10 (0,46 – 2,61)	0,94
Diagnostic d'ACFA <1an	0,520 (0,20 – 1,35)	0,1
Contrôle du rythme	1,452 (0,63 – 3,36)	0,38
Contrôle de la fréquence	0,615 (0,27 – 1,43)	0,26
Amiodarone	2,06 (0,88 – 4,79)	0,094
Sotalol	2,93 (0,39 – 21,78)	0,29
Flécaïne	pas de complications	0,999
Betabloquant	0,65 (0,28 – 1,50)	0,31
Digoxine	4,15 (0,87 – 19,78)	0,074
Inhibiteurs calciques bradycardisants	0,931 (0,09 – 9,31)	0,95
Deux traitements pour ACFA	3,46 (1,16 – 10,26)	<b>0,026</b>
Troubles de conduction	1,818 (0,76 – 4,36)	0,18
Insuffisance cardiaque chronique	1,204 (0,48 – 3,04)	0,69
FEVG altérée	1,222 (0,21 – 7,27)	0,82
Chute: . dans l'année	0,605 (0,25 – 1,45)	0,26
. antérieure	0,909 (0,40 – 2,09)	0,82
Confusion: . sur l'épisode	0,761 (0,29 -2,01)	0,58
. antérieure	0,630 (0,21 – 1,86)	0,40
HTA	2,306 (0,72 – 7,35)	0,16
Dénutrition	0,37 (0,15 – 0,91)	<b>0,030</b>
Troubles cognitifs	0,65 (0,30 – 1,43)	0,29
Dysthymie	2,245 (0,946 – 5,326)	0,067
Charlson	1,054 (0,89 – 1,25)	0,8
Polymédication	0,570 (0,13 – 2,54)	0,46
ADL	1,195 (0,82 – 1,74)	0,36
IADL	1,031 (0,75 – 1,41)	0,8

### 3.2.4. Analyse multivariée

Les résultats sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

En analyse multivariée, le facteur significativement associé à la présence de complication était les troubles de la conduction. A l'inverse, la dénutrition était moins fréquente dans le groupe présentant des complications.

Tableau 7 : Analyse multivariée selon la survenue de complications

	Complications	
	OR (95% IC)	p-value
Age	0,979 (0,89 – 1,07)	0,65
Hommes	0,847 (0,28 – 1,57)	0,77
Diagnostic d'ACFA <1an	0,947 (0,28 – 3,16)	0,93
Amiodarone	1,838 (0,57- 5,89)	0,30
Digoxine	1,200 (0,13 – 11,11)	0,87
Deux traitements pour ACFA	5,280 (0,91 – 30,62)	0,064
HTA	3,292 (0,61 – 17,78)	0,17
Dénutrition	0,264 (0,09 – 0,80)	<b>0,019</b>
Polymédication	0,247 (0,027 – 2,23)	0,213
Psychotropes	2,089 (0,70 – 6,20)	0,19



### **3.3. Objectifs secondaires : présence de traitement du rythme ou de la fréquence**

#### **3.3.1. Caractéristiques de l'échantillon présentant une ACFA paroxystique ou persistante**

Le Tableau 8 récapitule les caractéristiques des patients des 2 groupes, selon la présence ou non d'un traitement antiarythmique ou bradycardisant.

Le groupe sans traitement présentait significativement un plus faible taux de décès à 2 ans (12 % contre 27,5 %  $p=0,045$ ). Ces patients avaient également moins fréquemment une ACFA rapide non contrôlé (14 % contre 36 %,  $p=0,011$ ), plus fréquemment une ACFA de moins d'1 an (60 % contre 35 %,  $p = 0,034$ ). De plus, les patients sans traitement entraient significativement en hospitalisation plus fréquemment avec un rythme en ACFA (51 % vs 33 %,  $p=0,034$ ). Enfin, les patients sous traitement étaient significativement plus polymédiqués que ceux sans (92 % contre 80 %,  $p=0,028$ ).

Les deux groupes étaient comparables pour le reste des variables.

A noter que parmi les 47 patients non traités, 26 (55,3%) présentaient spontanément une fréquence cardiaque « lente » selon les comptes rendus, 4 (8,5%) avaient présenté un retour spontané en rythme sinusal (dont 1 avec des contrôles ECG réguliers pendant 5 ans), 5 (10,6%) présentaient une ACFA considérée comme secondaire à une autre étiologie (2 dyskaliémies, 1 sepsis, 1 déshydratation (sans troubles ioniques précisés), 1 ACFA per opératoire de chirurgie vasculaire). Quatre (8,5%) avaient bénéficié d'un traitement pendant une courte période sans que la justification de l'arrêt ne soit retrouvée. Enfin, pour 8 patients (17,0%), il n'y avait aucun élément retrouvé dans les comptes rendus justifiant le choix de ne pas traiter.

Tableau 8. Caractéristiques selon la présence d'un traitement bradycardisant et/ou antiarythmique

	Données manquantes	Traitements bradycardisants et/ou antiarythmique		p-value
		Oui (n =131)	Non (n=47)	
Age		87,56 ± 5,59	88,1 ± 5,94	0,54
Sexe (homme)		41 (31,3)	17 (36,2)	0,54
Décès		36 (27,5)	6 (12,5)	<b>0,042</b>
ACFA paroxystique		104 (79,4)	37 (78,7)	0,92
Rythme d'entrée ACFA		46 (35,1)	28 (59,6)	<b>0,004</b>
Ancienneté de FA				
• <1an		44 (33,6)	24 (51,4)	<b>0,034</b>
• en année	11 (6)	3,509 ± 4,31	2,235 ± 2,85	0,066
Rapide non contrôlée	53 (30)	30 (36,1)	6 (14,3)	<b>0,011</b>
Intolérance de l'ACFA	42 (24)	50 (53,7)	19 (44,2)	0,29
Anticoagulation		85 (64,9)	29 (61,7)	0,69
Chute				
• dans l'année		58 (44,3)	25 (53,2)	0,29
• antérieure		71 (54,2)	19 (40,4)	0,10
• troubles de la marche	3 (1,5)	90 (70,3)	34 (72,3)	0,79
Confusion				
• dans l'épisode		36 (27,5)	20 (42,6)	0,056
• antérieure	1 (0,5)	26 (20,0)	7 (14,9)	0,44
HTA		101 (77,1)	30 (63,8)	0,077
Dénutrition	8 (4,5)	86 (69,4)	37 (80,4)	0,15
Troubles cognitifs				
• présents	21 (11)	89 (76,7)	28 (68,3)	0,28
• MMS		19,38 ± 5,57	19,17 ± 7,15	0,85
Dysthymie	2 (1)	40 (31,0)	15 (31,9)	0,90
Charlson		4,56 ± 2,4	4,98 ± 2,6	0,31
Polymédication		121 (92,4)	38 (80,9)	<b>0,028</b>
• anticholinergiques		24 (18,6)	8 (17)	0,82
• psychotropes	2 (1)	60 (45,8)	19 (40,4)	0,15
Autonomie				
• ADL	8 (4,5)	4,746 ± 1,42	4,326 ± 1,63	0,10
• IADL		1,70 ± 1,39	1,76 ± 1,62	0,81

Le tableau 9 détaille les caractéristiques qui définissent la variable « intolérance de la FA ». Comme précisé dans la partie méthode, il s’agit d’un critère composite associant 4 autres variables.

Malheureusement, de nombreuses données étaient manquantes sur ces 4 variables, notamment l’altération de la FEVG par la FA et le score EHRA supérieur ou égal à 3. Le pourcentage de données manquantes pour ces deux dernières variables était supérieur à 30 % de l’échantillon, donc difficilement interprétables.

*Tableau 9. Intolérance de l’ACFA*

	Données manquantes	Traitements bradycardisants et/ou antiarythmique		p-value
		Oui (n =131)	Non (n=47)	
FEVG altérée par l’ACFA	124 (70)	8 (22.9)	6 (31.6)	0,49
ACFA rapide non contrôlée	53 (30)	30 (36,1)	6 (14,3)	<b>0,011</b>
Insuffisance cardiaque aiguë sur ACFA	50 (28,1)	35 (40,7)	15 (35,3)	0,59
Score EHRA à 3 ou 4	60 (33,7)	28 (31,3)	10 (28,5)	0,94
Intolérance de l’ACFA	42 (24)	50 (53,7)	19 (44,2)	0,29

### 3.3.2. Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Analyse univariée selon l'absence d'un traitement bradycardisant et/ou antiarythmique

	Absence de traitement du rythme ou de la fréquence	
	OR (95% IC)	p-value
Age, années	1,019 (0,96 -1,08)	0,54
Hommes	1,244 (0,61 – 2,51)	0,54
Décès	0,386 (0,15 – 0,99)	<b>0,047</b>
ACFA paroxystique	0,96 (0,42 – 2,17)	0,92
Rythme d'entrée ACFA	2,72 (1,37 – 5,40)	<b>0,004</b>
Diagnostic d'ACFA <1an	2,06 (1,04 – 4,06)	<b>0,036</b>
Rapide non contrôlée	0,29 (0,11 – 0,78)	<b>0,014</b>
Intolérance de l'ACFA	0,68 (0,33 – 1,41)	0,30
anticoagulation	0,87 (0,44 – 1,74)	0,70
Chute dans l'année	1,43 (0,73 – 2,79)	0,29
Antécédent de Chute	0,57 (0,29 – 1,13)	0,57
Confusion sur l'épisode	1,9 (0,98 -3,91)	0,058
HTA	0,52 (0,25 – 1,08)	0,079
dénutrition	1,81 (0,80 – 1,58)	0,16
Troubles cognitifs	0,65 (0,30 – 1,43)	0,29
dysthymie	1,04 (0,51 – 2,14)	0,91
charlson	1,07 (0,94 – 1,22)	0,31
polymédication	0,35 (0,13 – 0,92)	<b>0,034</b>
ADL	0,87 (0,67 – 1,13)	0,29
IADL	1,03 (0,82 – 1,30)	0,81

Les variables associées à l'utilisation de traitements bradycardisants et/ou antiarythmiques étaient le décès dans les 2 ans ( $p=0,047$ ), le fait que l'ACFA soit rapide et non contrôlée ( $p=0,014$ ). Le diagnostic de FA < 1an ( $p=0,004$ ) et le rythme d'entrée en ACFA ( $p=0,036$ ) étaient significativement associés à l'absence de traitement.

Les deux groupes étaient comparables pour le reste des variables.

### 3.3.3. Analyse multivariée

Les résultats sont présentés dans le Tableau 11 ci-dessous.

En analyse multivariée, le facteur significativement associé à l'absence de traitement était le rythme d'entrée en FA. A l'inverse, la polymédication était significativement plus retrouvée chez les patients traités par antiarythmique et/ou bradycardisant.

*Tableau 11. Analyse multivariée selon l'absence d'un traitement bradycardisant et/ou antiarythmique*

	Absence de traitement du rythme ou de la fréquence	
	OR (95% IC)	p-value
Age	1,046 (0,97 – 1,12)	0,22
Hommes	1,106 (0,46 – 2,68)	0,82
Décès	0,458 (0,15 – 1,37)	0,163
Rythme d'entrée ACFA	2,960 (1,22 – 7,21)	<b>0,017</b>
Diagnostic d'ACFA <1an	1,568 (0,66 – 3,74)	0,31
Intolérance de l'ACFA	0,555 (0,24 – 1,29)	0,17
Confusion sur l'épisode	2,094 (0,84 – 5,20)	0,11
Antécédent de chute	0,483 (0,21 – 1,13)	0,092
HTA	0,831 (0,32 – 2,18)	0,071
charlson	1,173 (0,99 – 1,39)	0,067
polymédication	0,178 (0,05 – 0,70)	<b>0,013</b>

## 4. DISCUSSION

L'étude réalisée visait à analyser l'association entre le type de prise en charge de l'ACFA paroxystique ou persistante avec à la survenue de complications chez les patients âgés. Les autres facteurs étaient d'une part des facteurs cardiologiques (ancienneté du diagnostic, FEVG, rythme non contrôlé à l'admission...) et d'autres part des facteurs gériatriques (cognition, chute, dénutrition, vitamine D...). Cette étude montre un lien entre la présence de trouble de la conduction (bloc de branche et/ou bloc auriculo-ventriculaire) et l'apparition de complications.

Elle retrouve également que la dénutrition serait un facteur protecteur de la survenue de complications dans cette population.

### 4.1. Complications

#### 4.1.1. Types de complications

Le type de complications varie entre les deux populations, principalement parce que les traitements antiarythmiques sont responsables de tous les effets extracardiaques de notre étude (à l'exception d'un syndrome de Raynaud).

La complication des traitements la plus fréquemment observée était la bradycardie (20 cas retrouvés, soit 66 % des complications). Ces résultats sont cohérents avec les résultats attendus, la bradycardie étant une complication commune à tous les traitements étudiés. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude spécifique sur la fréquence de ces bradycardies iatrogènes sur la population gériatrique. La fréquence de ces bradycardies iatrogènes sur cette population âgée comorbide dans notre étude correspondant à la fourchette haute des prévalences retrouvées dans les études sur population générale pour l'amiodarone et les bêtabloquants.

Cette fréquence élevée de bradycardie reflète peut être une sensibilité des sujets âgés au développement de ce type de complications. Bien sûr, des études spécifiques seront nécessaires pour pouvoir conclure sur le sujet.

Par ailleurs, la stratégie de contrôle du rythme semble associée à une augmentation des risques de chute. Cependant, en l'absence d'analyse multivariée, il n'est pas possible d'affirmer qu'il n'y a pas de facteurs de confusions (et notamment la bithérapie, plus fréquente dans le groupe contrôle du rythme).

De même, les troubles cognitifs sont plus associés à la stratégie de contrôle de la fréquence. Il semble peu probable que cette différence soit due à l'effet neuroprotecteur éventuel des antiarythmiques (puisque l'on suppose que le maintien en fibrillation est associé à une augmentation du risque de troubles cognitifs). En effet, le suivi semble trop court pour apprécier ce type d'effet. Il est donc plus probable qu'il existe ici un autre facteur confusiogène. Par exemple, les patients présentant des troubles cognitifs sont peut-être moins à même d'exprimer leurs symptômes, ce qui conduirait à un traitement du rythme moins fréquent. Encore une fois, nous ne pouvons conclure en l'absence d'analyse multivariée.

#### 4.1.1.1. Complications des antiarythmiques

Onze pourcent des patients sous amiodarone présentaient une bradycardie. Dans la littérature, la fréquence de cet effet secondaire est très variable, entre 3,3 % et 14 % <sup>[86, 87, 88]</sup>. Cette disparité s'explique probablement par la différence de définition de la bradycardie ; certains considérant seulement les bradycardies symptomatiques, d'autres y associant la fréquence cardiaque < 50 bpm.

Nous avons choisi dans cette étude de considérer les bradycardies symptomatiques et/ou la fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm comme critère positif de bradycardie. En effet, alors que les bradycardies asymptomatiques ne sont pas associées à une surmortalité (voire sont un facteur protecteur) en population générale <sup>[89]</sup>, l'étude de Kuzuya retrouve que chez des personnes âgées

comorbides, la bradycardie (dès 61 bpm), symptomatique ou non, est significativement associée à une surmortalité<sup>[90]</sup>.

De plus, le diagnostic de cette bradycardie était toujours associé à l'arrêt des traitements dans notre étude (n=18/18, 100%). Il semblait donc important de considérer ce critère au vu de l'impact sur la prise en charge clinique.

Les résultats de notre étude, prenant en compte la fréquence cardiaque, sont donc cohérents avec ceux des études comparables en population générale.

La deuxième complication la plus retrouvée était la dysthyroïdie (15%). Encore une fois, la fréquence de cette complication varie fortement selon les études considérées (2 à 30%)<sup>[36, 40, 41, 86, 87, 88]</sup>. Ces différences peuvent s'expliquer par des critères de jugement variables et notamment l'apparition d'une dysthyroïdie clinique ou biologique (une TSH entre 4 et 10 mUI/L n'étant jamais considérée comme hypothyroïdie). Dans les études où les manifestations biologiques sont considérées, la fréquence des dysthyroïdies varie le plus souvent entre 10 et 20 %. De plus, l'hypothyroïdie induite par l'amiodarone serait plus fréquente chez la femme, et chez les personnes âgées<sup>[40]</sup>. Enfin, les dysthyroïdies initiales pourraient selon certaines études se normaliser spontanément après des traitements sur plus long terme (> 1 an)<sup>[41]</sup>.

Notre étude comprend une population âgée, majoritairement féminine, incluant les dysthyroïdies évaluées biologiquement et avec un tiers des patients dont le diagnostic d'ACFA remonte à moins de 1 an. Il est donc logique que la fréquence des dysthyroïdies soit élevée, mais comparable aux autres études de ce type<sup>[36,41]</sup>.

Bien que plusieurs auteurs émettent l'hypothèse d'une augmentation des dysthyroïdies induites par l'amiodarone chez les personnes âgées comorbides<sup>[36,40]</sup>, nous n'avons pas retrouvé d'étude spécifique sur le sujet.

La fréquence élevée de cet effet secondaire dans notre étude pourrait également appuyer cette hypothèse bien qu'une étude spécifique soit nécessaire pour le démontrer.



Aucune hépatopathie n'a été retrouvée dans notre échantillon. Ce résultat reste cohérent avec les données de la littérature (0 à 3%), d'autant plus que les altérations hépatiques sont le plus souvent infracliniques et transitoires. Les hépatopathies symptomatiques représentent moins de 0,5 % des cas [42, 43].

L'absence de complication hépatique retrouvée dans notre étude peut en partie être expliquée par le fait que le bilan biologique hépatique ne fait pas partie du bilan d'entrée habituel des services de gériatrie du CHU de Nantes.

Les autres effets secondaires étaient peu nombreux. Les neuropathies sous amiodarone (4%), les pneumopathies interstitielles sous amiodarone (2%), le QT allongé sous cordarone (2%) et le bronchospasme (1 patient) sous amiodarone-sotalol correspondent aux prévalences dans les études de références [44, 86, 87, 88, 91], mais notre échantillon de population est trop faible pour que ces résultats soient réellement concluants.

L'augmentation des pneumopathies interstitielles à l'amiodarone chez le sujet âgé décrite dans la littérature [91] n'a pas été retrouvée dans cette étude.

#### 4.1.1.2. Complication des bradycardisants

La fréquence des bradycardies sous bêtabloquant était de 11 %. Il est difficile d'obtenir des valeurs de référence pour cette famille de traitement, ceux-ci variant selon les études et la molécule utilisée.

Dans un éditorial de « The european journal of heart failure » faisant une rapide revue de littérature sur le sujet, la bradycardie variait entre 2,3 % et 13 % [92].

Encore une fois, dans notre étude, la fréquence de bradycardie comme effet secondaire était importante mais cohérente avec les données de la littérature.

On retrouvait également 1 patient présentant un syndrome de Raynaud sous bêtabloquant Cet effet est compatibles avec les données attendues, mais notre population est trop faible pour que ces résultats soient interprétables.

#### **4.1.2. Facteurs favorisant la survenue de complications**

Notre étude n'a pas montré de différence significative concernant l'apparition de complications en fonction de la stratégie de prise en charge. Cependant, elle retrouvait une différence nette, avec 31,4% de complications dans le groupe de contrôle du rythme contre 22,2% de complications dans le groupe de contrôle de la fréquence, soit presque 10% de différence. Il est donc possible que l'absence de différence significative soit principalement due au faible effectif de notre étude.

On remarque également que dans les deux groupes, les complications sont fréquentes avec presque 1 cas pour 3 dans le groupe de contrôle du rythme et 1 cas sur 5 dans le groupe de contrôle de la fréquence. Ainsi, la prescription est plus périlleuse chez ses patients âgés comorbides que dans la population générale, et il reste à démontrer que la balance bénéfice/risque reste en faveur du traitement, notamment dans le groupe antiarythmique.

##### **4.1.2.1. Facteurs cardiologiques**

La seule variable cardiologique associée à la présence de complications en analyse multivariée était les troubles de la conduction. L'interprétation de ce résultat est complexe. En effet, ce résultat n'était pas présent en univarié, ce qui nous fait douter de la force de cette association.

D'autre part, comme indiqué dans la méthode, il n'était pas possible au vu du type d'étude de différencier les troubles conductifs antérieurs et ceux apparus ou aggravés par la prise des traitements. En effet, dans cette étude rétrospective, nous ne disposions en général que d'un à deux électrocardiogrammes (ou interprétation de ceux-ci) pour étayer la présence de ces troubles, et il n'était donc pas possible d'évaluer l'imputabilité intrinsèque chronologique de ces résultats.

Il sera nécessaire, dans des études ultérieures, de déterminer quelle est la chronologie de cette association. En effet, si les troubles conductifs sont antérieurs à l'introduction des traitements, cette association signifie que les troubles de la conduction sont un facteur de risque d'apparition des complications. Ainsi, dans notre pratique clinique, la présence de trouble de conduction lors du diagnostic d'ACFA deviendrait un argument fort pour ne pas débiter un traitement, car ceux-ci seraient non seulement à risque d'aggraver leur trouble du rythme (comme indiqué dans l'introduction) mais également plus à risque de développer d'autres complications.

A l'inverse, si l'apparition de ces troubles conductifs est secondaire à l'introduction du traitement, l'association signifierait que la découverte de trouble de la conduction dans le suivi doit également faire suspecter le développement d'autres complications, et donc éventuellement conduire à la recherche de ceux-ci.

Dans les deux cas, ceci corrobore les recommandations actuelles selon lesquelles la présence de troubles de la conduction sur l'ECG doit être recherchée lors du diagnostic de FA et qu'un ECG doit être réalisé après introduction des traitements (sans que le délai après introduction soit précisé) et au minimum une fois par an par la suite <sup>[2,3]</sup>.

Bien que non significatifs après l'étude multivariée, la présence de deux traitements était plus à risque de complications en univarié. Ces résultats nous intiment donc la prudence quant à l'utilisation de bithérapies en population gériatrique, et notamment la recherche plus fréquente de complications comme la bradycardie.

De plus, l'utilisation d'amiodarone ou de digoxine était également proche de la significativité quant à la fréquence des complications.

Il serait intéressant de rechercher une significativité de ces résultats sur des études de plus grande puissance statistique en augmentant la taille de l'échantillon.

Dans l'étude AFFIRM, ainsi que dans une étude rétrospective à grande échelle sur la population taïwanaise en 2015 <sup>[26]</sup>, la prescription de digoxine était significativement associée à une plus forte mortalité.

Nos résultats et ces études concordent donc avec les critères de Beers dans lesquels il est conseillé de ne pas utiliser la digoxine chez le sujet âgé.

#### 4.1.2.2. Facteurs gériatriques

Le seul facteur associé de façon significative en univarié et en multivarié à la présence de complications était l'absence de dénutrition. Ce résultat est particulièrement surprenant, puisqu'il s'oppose aux données de la littérature.

En effet, la majorité des études ne retrouve pas d'association significative entre dénutrition et effets secondaires <sup>[93]</sup>, où à l'inverse, retrouve que la dénutrition sévère avec indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> est associée à une élévation du risque d'apparition de complications <sup>[94]</sup>.

L'une des explications avancées dans ces études à l'association de la dénutrition aux effets secondaires est que les personnes dénutries présentent une plus faible proportion de tissu adipeux, réduisant le volume de distribution des traitements liposolubles et conduisant à une augmentation des taux sériques.

L'effet protecteur de la dénutrition dans notre étude tient peut-être aux mécanismes pathologiques responsables de l'apparition d'effets secondaires des antiarythmiques, et notamment, de l'amiodarone. En effet, les complications cardiaques causées par l'amiodarone sont liées à son taux libre sérique, que l'on s'attend donc à voir augmenter avec la dénutrition. Cet effet indésirable pourrait être également majoré par le fait que l'amiodarone est un traitement à fort potentiel d'association avec les molécules de liaison, dont la concentration est diminuée en cas de dénutrition. On s'attend donc à voir une augmentation des effets secondaires cardiologiques avec la dénutrition. Mais, à l'inverse des autres traitements que l'on a étudié, l'amiodarone présente également de nombreuses complications extra-cardiologiques (thyroïdienne, hépatique,

pulmonaire). Or, ces effets extra-cardiologiques ne sont pas liés au taux de molécule libre sérique, mais à l'accumulation de l'amiodarone et de ses métabolites dans les tissus adipeux, et donc notamment dans les organes présentant une forte proportion de tissu graisseux. Ainsi, nous émettons l'hypothèse qu'une dénutrition, en diminuant la quantité de tissu adipeux, pourrait diminuer le risque de développer des complications extra-cardiologiques de l'amiodarone. Notre étude comporte une proportion importante de patient sous amiodarone et une forte prévalence de complication extra-cardiologique (notamment thyroïdienne), ce qui pourrait expliquer ce résultat inattendu, si notre hypothèse venait à se confirmer.

De plus, les critères de dénutrition utilisés dans notre étude incluaient l'évaluation de l'albuminémie lorsqu'aucune autre variable n'était retrouvée. Or, l'albuminémie en phase aigüe est influencée par plusieurs facteurs, notamment l'inflammation et la surcharge hydrosodée. L'utilisation de critères de dénutrition plus stricts n'aurait peut-être pas permis de retrouver cette association.

Cette hypothèse nécessiterait des études complémentaires s'intéressant plus spécifiquement à l'amiodarone et aux taux de masse grasse.

Les autres facteurs de risque habituels de complications en population gériatrique (âge, sexe féminin, comorbidités et polymédication) n'ont pas été retrouvés comme associés à la survenue de complications dans cette étude <sup>[93, 94, 95, 96]</sup>.

#### **4.2. Avantages et limites de l'étude**

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, cette étude est rétrospective, et, bien que la prise en charge gériatrique au CHU de Nantes soit standardisée, il persiste de nombreuses données manquantes, notamment sur les facteurs cardiologiques.

De plus, l'imputabilité de certains effets aux traitements selon la méthode d'imputabilité française est difficile à démontrer dans ce type d'étude rétrospective. Ceci nous a conduit d'une part à ne pas

considérer spécifiquement tous les effets secondaires potentiels notamment les effets secondaires gériatriques (ex : hypotension orthostatique, chute, confusion) et d'autre part à exclure 17 patients de l'étude, l'imputabilité n'ayant pas pu être démontrée.

De plus, cette étude est monocentrique, et les résultats sont issus de patients adressés en service de gériatrie soit directement par le médecin traitant, soit par l'intermédiaire d'autres services ou des urgences. Ceci peut constituer un biais de sélection notable. Par exemple, les patients présentant des troubles de la conduction nécessitant la pose de pacemaker sont plus fréquemment adressés directement en service de cardiologie qu'en gériatrie.

De plus, notre critère de jugement principal était un critère composite, qui ne considérait ni la gravité ni la suite de la prise en charge des complications décelées.

Notre étude contient également plusieurs points forts.

Tout d'abord, notre étude est probablement la première qui s'intéresse spécifiquement à l'apparition d'effet secondaire en fonction de la stratégie de prise en charge.

Notre étude est réellement une étude de population gériatrique. En effet, la moyenne d'âge de la population dans notre étude est de 87 ans, avec un écart type modéré de 5,7 ans. L'âge minimum d'inclusion était de 75 ans, pour un âge maximum de 105 ans.

La proportion d'hommes étaient de 33 % dans notre étude, soit légèrement inférieure à la proportion d'homme dans la population de 75 ans et plus en France métropolitaine en janvier 2019 (38%)<sup>[81]</sup>.

Le score moyen de l'index de comorbidité de Charlson était de 4,6 (écart type de 2,5). Il s'agit donc d'un échantillon de patients comorbides. En effet, les catégories de comorbidités les plus élevées dans les études utilisant le score de Charlson sont le plus souvent  $\geq 4$  ou  $\geq 5$ . Un score de Charlson à 4 correspondant à un pourcentage de survie à 10 ans de 53 %, alors qu'un score de Charlson  $\geq 5$  correspond à une survie de 21 % à 10 ans<sup>[97]</sup>.

Cette population présente aussi une grande majorité de patients polymédiqués (89%), dénutris (73%) et carencés en vitamine D (93%), présentant des troubles cognitifs (65%), hypertendus (74%), présentant des troubles de la marche (70%). Elle présente également de nombreux patients dysthymiques (31%) et ayant présenté une confusion (30%). Il est à noter que cette dernière caractéristique a potentiellement été sous-estimée. En effet, la confusion est un élément très fréquent dans les services de gériatrie, notamment dans les services de médecine aiguë, et sa prise en charge est aspécifique (principalement étiologique et non médicamenteuse). Ces deux facteurs concourent à son omission fréquente dans le compte rendu hospitalier.

Enfin, l'échantillon présentait également une perte d'indépendance dans les activités instrumentales (IADL moyen à 1,72/4) et une perte d'indépendance modérée dans les activités dites « basales » (ADL moyen à 4,6/6). Comme attendu, les activités instrumentales sont les plus touchées, puisque plus précocement atteintes dans les pathologies cognitives.

Ainsi, à la fois sur le critère de l'âge et sur les critères de comorbidités, cette population est gériatrique.

Notre étude est l'une des rares concernant l'ACFA chez des patients âgés et comorbides. Ces populations sont souvent exclues des études du fait de leurs comorbidités et donc d'un nombre important de facteurs de confusion. Cependant, l'âge est un facteur de risque majeur de développer une ACFA, ce qui en fait une pathologie extrêmement fréquente en population gériatrique. La prise en charge actuelle de l'ACFA en gériatrie n'est ni spécifique, ni standardisée, et est extrapolée des données en population générale, associée aux bonnes pratiques gériatriques. Notre étude, qui a ciblé efficacement une population âgée comorbide et polymédiquée, peut donc servir de base pour des travaux ultérieurs.

De plus, notre recherche prenait en compte la majorité des domaines de l'évaluation gériatrique standardisée, incluant les comorbidités, l'état cognitif, la thymie, l'autonomie, les troubles de la

marche, l'état nutritionnel, les troubles sphinctériens (via l'ADL de Katz). Ceci nous laisse espérer que peu de facteurs confondants gériatriques aient été oubliés.

A l'inverse, des facteurs de confusion cardiologiques peuvent être présents au vu des nombreuses données manquantes.

La fréquence des complications dans notre étude correspondait toujours aux estimations hautes des complications en population générale. Ceci est un gage de qualité de notre étude. En effet, nous pouvons dire d'une part que nos résultats sont concordant avec ceux de la littérature (puisque toujours dans l'intervalle des estimations retrouvées) mais aussi concordant avec le fait que l'âge soit un facteur de risque d'apparition d'effets secondaires dans la littérature, bien que nous n'ayons pas montré d'impact de l'âge au sein de la population gériatrique<sup>[93]</sup>.

Nous pourrions donc nous appuyer sur ces résultats pour des recherches ultérieures comparant spécifiquement l'apparition de ces effets secondaires entre population gériatrique et générale.

### **4.3 Absence de traitement bradycardisant et antiarytmique dans l'ACFA en gériatrie**

L'un des objectifs secondaire de l'étude était de rechercher les facteurs cardiologiques et gériatriques associés à l'absence de prescription de traitement bradycardisant et/ou antiarytmique.

#### **4.3.1. Causes d'absence de traitement**

Plus d'un quart de la population étudiée ne présentait aucun de ces traitements. Ceci correspond peut être à un flou persistant dans les recommandations actuelles.

En effet, jusqu'en 2010, les recommandations européennes<sup>[2]</sup> préconisaient un contrôle strict de la fréquence cardiaque (fréquence cardiaque inférieure à 80 bpm au repos, et inférieure à 110 bpm à l'effort). Cependant, suite à la publication en 2010 dans le New England Journal of Medicine<sup>[98]</sup>

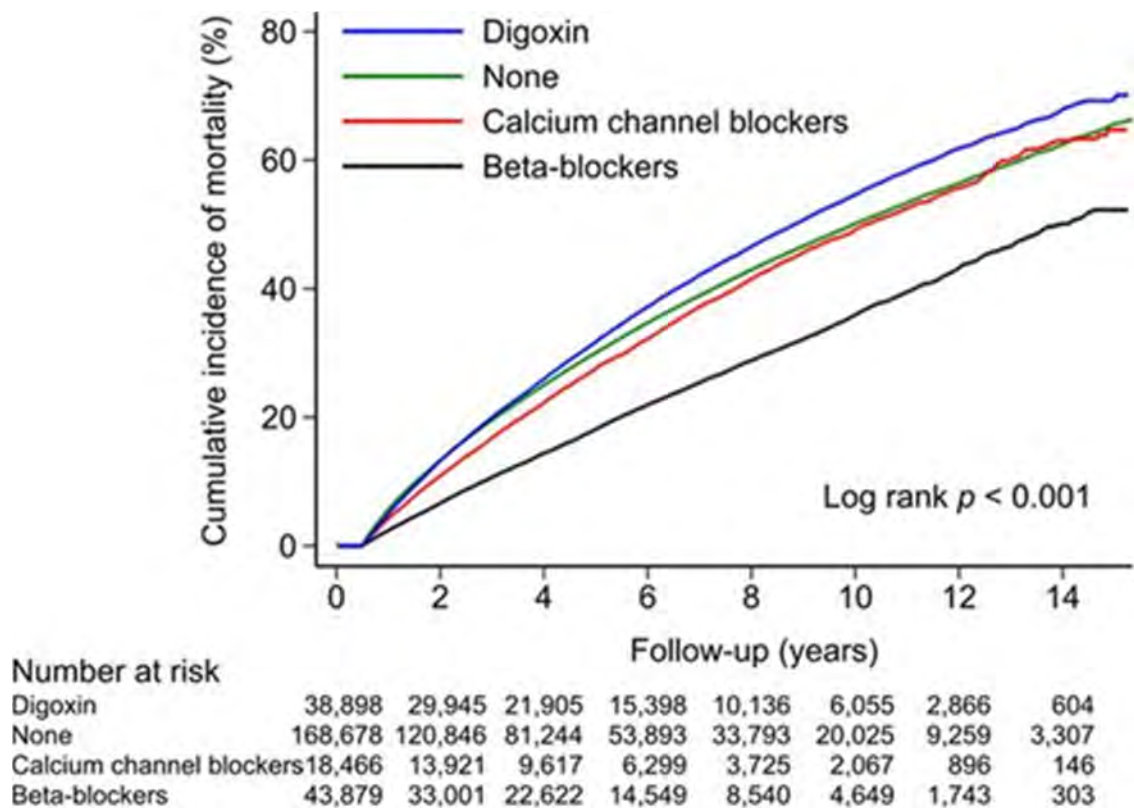


d'une étude sur le contrôle plus tolérant de la fréquence (fréquence cardiaque inférieure à 110 bpm au repos) n'ayant pas montré d'infériorité de cette stratégie, confirmé ensuite dans les études The RACE <sup>[99]</sup> et dans les sous-groupe de l'étude AFFIRM<sup>[100]</sup>, les recommandations sont plus larges. Ainsi, dans ces recommandations de 2016, l'EHS<sup>[1]</sup> précise qu'un contrôle de la fréquence « tolérant » peut suffire en première intention, si le patient n'est pas symptomatique. Il s'agit là de recommandations d'expert sans que des méta-analyses n'aient été menées sur le sujet à notre connaissance.

Ensuite, dans ces mêmes recommandations, l'abstention thérapeutique ne figure pas dans les algorithmes décisionnaires de prise en charge selon le contrôle de la fréquence. Ceux-ci précisent qu'il faut éviter la bradycardie, et que l'objectif est donc une fréquence de repos inférieure à 110 bpm. Ainsi, il n'existe aucune recommandation chez les patients asymptomatique présentant spontanément une ACFA persistante avec une fréquence cardiaque inférieure à 110 bpm, et sur l'opportunité d'utiliser un traitement à dose faible ou maximale tolérée afin de limiter les risques de tachyarythmie.

Ces recommandations précisent tout de même que l'amélioration de la mortalité pour les patients insuffisants cardiaques sous bêtabloquant contre placebo n'est pas retrouvée pour les patients en fibrillation atriale <sup>[101]</sup>. A l'inverse, une étude taïwanaise de 2015 retrouvait une amélioration globale de la survie des patients en fibrillation atriale sous bêtabloquants par rapport aux patients sans traitement, sur une étude rétrospective de plus de 250 000 patients avec un suivi de 14 ans <sup>[26]</sup> (Figure 5). Ces résultats pourraient nous conduire à introduire des bêtabloquants à dose maximale tolérée chez les patients présentant spontanément une fréquence cardiaque de repos inférieure à 110 bpm.

Figure 5. Survie des patients présentant une ACFA selon l'utilisation de traitement, selon l'étude de Chao T.F. [26]



Ceci doit être nuancé. En effet, même si les bradycardies dans cette étude restaient comparables aux données de la science, la fréquence de celles-ci sous bêtabloquant faisait partie des estimations hautes (11%). Pour cette population âgée comorbides dont l'espérance de vie est souvent inférieure à 5 ans, la balance bénéfice risque semble en faveur de l'abstention de thérapeutique.

De plus, les bradycardies symptomatiques sont potentiellement plus graves chez les patients âgés (risque de chute, de fracture ostéoporotiques...) ; il faudrait donc une étude spécifique pour vérifier si ces résultats sur population générale taïwanaise sont applicables aux populations gériatriques françaises.

Au total, il y a peu d'études sur la place de l'abstention thérapeutique, des anti-arythmiques et des bêtabloquants (à dose faible ou maximale tolérée) chez les patients présentant une fibrillation atriale

paroxystique asymptomatique ou persistante avec une fréquence spontanément inférieur à 110 bpm. Ceci explique probablement que le critère ayant conduit à ne pas introduire de traitement est une fréquence spontanément lente dans notre étude (55 % de cas), tout en sachant que ce chiffre est possiblement sous-estimé au vu des données manquantes. En effet, dans notre étude, dans 17 % des cas d'abstention thérapeutique, les critères expliquant ce choix n'étaient pas précisés.

#### **4.3.2. Facteurs associés**

Dans notre étude, seule l'entrée en ACFA était associée à l'absence de mise en place d'un traitement.

En effet, si l'ACFA est présente dès l'entrée, on peut plus difficilement en déterminer l'ancienneté. L'ACFA peut être ancienne et bien tolérée, avec donc peu d'argument pour débiter un nouveau traitement. A l'inverse, la découverte d'une ACFA au cours de l'hospitalisation, qui est souvent datable à moins de 24h, pourrait être associé à une volonté de retour rapide au rythme sinusal. En effet selon les recommandations européennes [1], la cardioversion d'ACFA datant de moins de 48h peut être initiée immédiatement, alors que les ACFA datant de plus de 48h doivent bénéficier d'une anticoagulation préventive pendant 3 semaines avant de tenter une cardioversion. Ainsi, une réduction de l'ACFA permettrait de limiter les symptômes d'intolérance, sans majorer le risque embolique. Ceci semble confirmé par le fait que les patient en rythme sinusal à l'entrée sont significativement plus fréquemment traités par antiarythmique que ceux entrant en ACFA.

A l'inverse, plus l'ACFA était ancienne plus elle était associé à l'utilisation d'antiarythmique. Ceci semble logique lorsqu'une ACFA dure plus d'un an, elle est permanente, n'est plus éligible aux antiarythmiques, et n'était donc pas incluse dans notre étude. Il y a donc une surreprésentation des ACFA persistante < 1 an dans le groupe contrôle de fréquence.

De même, la polymédication était significativement associée à la présence d'un traitement. Cependant ces résultats semblent peu intéressants à l'heure actuelle. En effet, les traitements de

l'ACFA représentent à eux seul une à deux classes médicamenteuses de l'ordonnance, ce qui peut expliquer cette différence significative. Il serait nécessaire de refaire l'étude en ne comptant pas les traitements antiarythmique et bradycardisants pour voir si cette différence persiste.

#### **4.4. Conclusion**

Notre étude met en évidence une différence de près de 10% de survenue d'effets secondaires entre une stratégie de prise en charge de l'ACFA par contrôle du rythme ou contrôle de fréquence bien que cette différence ne soit pas significative.

Elle retrouve une tendance à l'apparition d'effets secondaires plus fréquente dans cette population que les fréquences retrouvées en population générale dans la littérature.

Notre étude n'a pas permis de retrouver de facteurs gériatriques associés à l'apparition d'effets secondaires des traitements antiarythmiques et bradycardisants dans l'ACFA paroxystique et persistante du sujet âgé polypathologique. Elle a cependant montré une association entre l'absence de dénutrition et l'apparition d'effets secondaires, que l'on suppose lié au caractère lipophile de l'amiodarone, important pourvoyeur d'effets indésirables.

Notre étude a permis de corréliser les troubles conductifs et la présence de complications de ces traitements en population gériatrique, renforçant ainsi les recommandations de surveillance annuelle de l'électrocardiogramme chez les patients traités.

De plus, elle a permis de mettre en évidence l'existence d'une population gériatrique non négligeable présentant une fibrillation atriale, probablement spontanément lente ou asymptomatique sans prise en charge clairement définie dans les conférences de consensus, et pour laquelle la prise en charge thérapeutique à long terme n'a pas encore été étudiée spécifiquement.

## 5. BIBLIOGRAPHIE

1. Management of Atrial Fibrillation Guidelines, ESC Clinical Practice Guidelines 2016
2. HAS, guide du parcours de soin de la fibrillation atriale, 2014
3. Hanon O, Assayag P, Belmin J, and al Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gériatrie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11(2) :117-43
4. Le Heuzey, J.-Y., Pazioud, O., Piot, O., and al. (2004). Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *American Heart Journal*, 147(1), 121–126.
5. Fumagalli S, Valsecchi S, Boriani G, et al. Comparison of the usefulness of cardiac resynchronization therapy in three age groups (<65, 65-74 and >=75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol* 2011;107:1510-6.
6. Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Bailey, K. R., and al (2007). Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(9), 986–992.
7. Dipak Kotecha and Jonathan P. Piccini, Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7; 36(46): 3250–3257.
8. Prabhu, S., Voskoboinik, A., Kaye, D. M., and al (2017). Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? *Heart, Lung and Circulation*, 26(9), 967–974.
9. Alonso, A., & Arenas de Larriva, A. P. (2016). Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *European Cardiology Review*, 11(1), 49.
10. Santangeli P, Di Biase L, Bai R et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761–8. e1762.
11. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;199:25–30.

12. Dublin S, Anderson ML, Heckbert SR et al. Neuropathologic changes associated with atrial fibrillation in a population-based autopsy cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:609–15. doi: 10.1093/gerona/glt141.
13. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement*. 2016;12:391–8.
14. Gomez CR, McLaughlin JR, Njemanze PC, Nashed A. Effect of cardiac dysfunction upon diastolic cerebral blood flow. *Angiology*. 1992;43:625–30.
15. Porebska A, Nowacki P, Safranow K, and al, hemodynamic blood flow disturbances in the middle cerebral arteries in patients with paroxysmal atrial fibrillation without significant carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:753–7.
16. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin*. 2016;34:279–85.
17. Chung, M. K., Shemanski, L., Sherman, D. G., and al (2005). Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(10), 1891–1899.
18. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, and al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. (2002). *New England Journal of Medicine*, 347(23), 1825–1833.
19. Jais, P., Cauchemez, B., Macle, L., and al. (2008). Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*, 118(24), 2498–2505.
20. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, and al. Quality of life in atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. (2005). *American Heart Journal*, 149(1), 112–120.
21. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., and al (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), e1–e76.

22. Paciullo, F., Proietti, M., Bianconi, and al. (2018). Choice and Outcomes of Rate Control versus Rhythm Control in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the REPOSI Study. *Drugs & Aging*, 35(4), 365–373.
23. Salam AM, Rate control versus rhythm control for the management of atrial fibrillation: the verdict of the AFFIRM trial. (2003). *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 12(7), 1231–1237.
24. De Denu, S. (2005). Rate vs Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, 165(3), 258.
25. Tsadok, M. A., Jackevicius, C. A., Essebag, V., and al (2012). Rhythm Versus Rate Control Therapy and Subsequent Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 126(23), 2680–2687.
26. Chao, T.-F., Liu, C.-J., Tuan, T.-C., Chen, and al. (2015). Rate-Control Treatment and Mortality in Atrial Fibrillation, clinical perspective. *Circulation*, 132(17), 1604–1612.
27. Hohnloser, S. H., Kuck, K.-H., & Lilienthal, J. (2000). Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet*, 356(9244), 1789–1794.
28. Carlsson, J. ör., Miketic, S., Windeler, J. and al. (2003). Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(10), 1690–1696.
29. Weng, C.-J., Li, C.-H., Liao, Y.-C., and al (2018). Rhythm control better prevents stroke and mortality than rate control strategies in patients with atrial fibrillation - A nationwide cohort study. *International Journal of Cardiology*
30. Ionescu-Ittu, R., Abrahamowicz, M., Jackevicius, C. A., and al. (2012). Comparative Effectiveness of Rhythm Control vs Rate Control Drug Treatment Effect on Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, 172(13).
31. Scanu, P., Agostini, D., Grollier, G., and al (1995). Les effets proarythmiques des médicaments antiarythmiques. *La Revue de Médecine Interne*, 16(8), 602–607.

32. Shantsila, E., Watson, T., & Lip, G. Y. (2007). Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the entanglement of atrial arrhythmias. *Europace*, 9(Supplement 4), iv37–iv44.
33. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)
34. Lindquist, D. E., Rowe, A. S., Heidel, E., and al. (2015). Evaluation of the Hemodynamic Effects of Intravenous Amiodarone Formulations During the Maintenance Phase Infusion. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(12), 1317–1321.
35. Centre belge d'information pharmacothérapeutique, <https://www.cbip.be>
36. Yamato, M., Wada, K., Hayashi, T., and al (2017). Association between Serum Amiodarone and N-Desethylamiodarone Concentrations and Development of Thyroid Dysfunction. *Clinical Drug Investigation*, 38(1), 39–48
37. Papiris, S. A., Triantafillidou, C., Kolilekas, L., and al. (2010). Amiodarone. *Drug Safety*, 33(7), 539–558.
38. Gleadhill IC<sup>1</sup>, Wise RA, Schonfeld SA, and al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med*. 1989 86(1):4-10.
39. Borders, C. W., Bennett, S., Mount, C., and al. (2012). A Rare Case of Acute Diffuse Alveolar Hemorrhage Following Initiation of Amiodarone: A Case Report. *Military Medicine*, 177(1), 118–120.
40. Mosher, M. C. (2011). Amiodarone-Induced Hypothyroidism and Other Adverse Effects. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 30(2), 87–93.
41. Cohen-Lehman, J., Dahl, P., Danzi, S., and al (2009). Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(1), 34–41.
42. Lewis, J. H., Hanard, R. C., Caruso, A., and al (1989). Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology*, 9(5), 679–685.
- 43 Kim, B.-B., Kim, D.-M., Choi, D.-H., and al (2014). Amiodarone toxicity showing high liver density on CT scan with normal liver function and plasma amiodarone levels in a long-term amiodarone user. *International Journal of Cardiology*, 172(2), 494–495.



44. Orr, C. F., & Ahlskog, J. E. (2009). Frequency, Characteristics, and Risk Factors for Amiodarone Neurotoxicity. *Archives of Neurology*, 66(7).
45. Knudsen, A. (2017). Short-term treatment with oral amiodarone resulting in bilateral optic neuropathy and permanent blindness. *BMJ Case Reports*, bcr2016217436
46. Frings, A., & Schargus, M. (2017). Recovery From Amiodarone-Induced Cornea Verticillata by Application of Topical Heparin. *Cornea*, 36(11), 1419–1422.
47. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, and al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*. 2014 21;20:2369-72
48. Jolly, U., & Klein, G. (2016). Blue man syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, 188(8), 604–604.
49. Fares, W. H. (2013). Amiodarone and the risk of cancer: A nationwide population-based study. *Cancer*, 119(22), 4051–4051
50. Pham, L., Shaer, A. J., & Marnejon, T. (2013). Hyponatremia - A Rare but Serious Complication of Amiodarone: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Nephrology and Urology*, 3(1), 46–50.
51. Susano, R., Caminal, L., Ramos, D., ad al. (1999). Amiodarone induced lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58(10), 655–656.
52. Gürkov, R., Manzari, L., Blödow, and al (2017). Amiodarone-associated bilateral vestibulopathy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(3), 823–825.
53. Tamargo, J., Le Heuzey, J.-Y., & Mabo, P. (2015). Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 549–567.
54. Hanston, P., Evrard, P., Mahieu, P., ad al (1991). Flecainide-associated interstitial pneumonitis. *The Lancet*, 337(8737), 371–372.
55. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>

56. Stern EH, Pitchon R, King BD, Possible Hepatitis from Verapamil. (1982). *New England Journal of Medicine*, 306(10), 612–613.
57. Toft, E., Vyberg, M., & Therkelsen, K. (1991). Diltiazem-induced granulomatous hepatitis. *Histopathology*, 18(5), 474–475.
58. Zeng, W.-T., Liu, Z.-H., Li, Z.-Y., and al (2016). Digoxin Use and Adverse Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine*, 95(12), e2949
59. Ziff, O. J., & Kotecha, D. (2016). Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(7), 585–595.
60. Berrut G, de Decker L, comprehensive assessment of comorbidity in the elderly, *Geriat Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015 Mar ; 13 Suppl 1 :7-12
61. Haiser, H. J., Gootenberg, D. B., Chatman, K., and al (2013). Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *eggerthella lenta*. *Science*, 341(6143), 295–298.
62. Brenner, S. S., & Klotz, U. (2004). P-glycoprotein function in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(2), 97–102.
63. Hutchison, L. C., & O'Brien, C. E. (2007). Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(1), 4–12.
64. Péhourcq, F., & Molimard, M. (2004). Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 21(5), 25–32.
65. Professeur sabelle Macquin-Mavière, Pharmacologie et sujets âgés, *Capacité de Gériatrie – 2007*
66. Jennifer Le, Métabolisme des médicaments, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego
67. Dr. Darouiche, métabolisme médicamenteux, Faculté de Médecine de Constantine Module de Pharmacologie 2016-17

68. Buyse, S., Paugamburtz C., Stocco, J., and al (2007). Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*, 16(7-8), 576–586.
69. Dr. Fabien DESPAS, Foie, Médicaments et alcool, Bases Pharmacologiques, Service de Pharmacologie Médicale Facultés de Médecine de Toulouse
70. Dupont H., Philippe L., Tavernier J. (2013) comprimés écrasés/ouverture de gélules, guide de bonnes pratiques. direction de la santé publique, unité d'expertise pharmaceutique et biologique
71. Deneer, V. H. M., & van Hemel, N. M. (2011). Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? *Drugs & Aging*, 28(8), 617–633.
72. Kavanagh, K. M., Wyse, D. G., Mitchell, L. B., and al (1989). Cardiac refractoriness. *Journal of Electrocardiology*, 22(3), 221–225.
73. Huang, C.-C., Sandroni, P., Sletten, D. M., and al. (2007). Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. *Muscle & Nerve*, 36(5), 637–642.
74. Sachs, C., Hamberger, B., & Kaijser, L. (1985). Cardiovascular responses and plasma catecholamines in old age. *Clinical Physiology*, 5(6), 553–565.
75. Chapman, R. H. (2005). Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Archives of Internal Medicine*, 165(10), 1147.
76. Mann DM, Woodward M, Muntner P, a,d al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and metaanalysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1410-21
77. Shariff, N., Desai, R. V., Patel, K., and al (2013). Rate-control versus Rhythm-control Strategies and Outcomes in Septuagenarians with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, 126(10), 887–893.
78. Yamada, Y., Shiga, T., Matsuda, N., and al (2007). Incidence and Predictors of Pulmonary Toxicity in Japanese Patients Receiving Low-Dose Amiodarone. *Circulation Journal*, 71(10), 1610–1616.
79. Nantsupawat, T., Nugent, K., & Phrommintikul, A. (2013). Atrial Fibrillation in the Elderly. *Drugs & Aging*, 30(8), 593–601.

80. Passmore, A. P., & Johnston, G. D. (1991). Digoxin Toxicity in the Aged. *Drugs & Aging*, 1(5), 364–379.
81. [www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926](http://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926).
82. Mebarki, S., & Trivalle, C. (2012). Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 12(69), 131–138.
83. Petreska I., Perrier A., anticoagulation chez le patient en fibrillation auriculaire à risque de chutes, *Rev Med Suisse* 2015 ; volume 11. 1899-1903
84. American Geriatrics Society, 2015, Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227–2246.
85. Kergoat M-J., Gilbert S., Gravel J., and al, Guide de gestion médicamenteuse en Unité de Courte Durée Gériatrique, sous-comité sur la médication, 2015
86. Daniel Hilleman, Mary Ann Miller, Robert Parker, and al, Optimal Management of Amiodarone Therapy: Efficacy and Side Effects, *Pharmacotherapy*. 1998;18(6 Pt 2):138S-145S.
87. Vorperian, V. R., Havighurst, T. C., Miller, S., and al. (1997). Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(3), 791–798.
88. Kim, H.-L., Seo, J.-B., Chung, W.-Y., and al (2014). The incidence and predictors of overall adverse effects caused by low dose amiodarone in real-world clinical practice. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(5), 588.
89. Goldberger, J. J., Johnson, N. P., & Gidea, C. (2011). Significance of Asymptomatic Bradycardia for Subsequent Pacemaker Implantation and Mortality in Patients >60 Years of Age. *The American Journal of Cardiology*, 108(6), 857–861.
90. Kuzuya, M., Enoki, H., Iwata, M., and al. (2008). J-shaped relationship between resting pulse rate and all-cause mortality in community-dwelling older people with disabilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(2), 367–368.
91. Spyros A. Papisiris, Christina Triantafyllidou, Likurgos Kolilekas, and al (2010). Amiodarone, Review of Pulmonary Effects and Toxicity. *Drug Saf.* 1;33(7):539-58

92. editorial, Beta-blocker induced bradycardia—should we pace?, *The european journal of heart failure* 6 (2004) 449–451
93. Lea, M., Mowe, M., Mathiesen, L., Kvernød, and al (2019). Prevalence and risk factors of drug-related hospitalizations in multimorbid patients admitted to an internal medicine ward. *PLOS ONE*, 14(7), e0220071.
94. Petrovic, M., Tangiisuran, B., Rajkumar, C., and al (2016). Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR Risk Score Using the CRIME Cohort. *Drugs & Aging*, 34(2), 135–142.
95. Pont, L., Alhawassi, T., Bajorek, B., and al (2014). A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging*, 2079.
96. Oscanoa, T. J., Lizaraso, F., & Carvajal, A. (2017). Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), 759–770.
97. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, and al (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383.
98. Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J. G. M., and al. (2010). Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 362(15), 1363–1373.
99. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, and al, RACE III Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795 – 1803.
100. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, and al, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935 – 942.

101. Kotecha D, Holmes J, Krum H, and al, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235 – 2243

## 6. ANNEXES

### Annexe 1 : échelle NYHA

**Tableau 1. Classification NYHA du handicap causé par l'insuffisance cardiaque.**

<b>Classe I</b>	Aucune limitation des activités physiques Ni dyspnée ni fatigue lors des activités de la vie courante
<b>Classe II</b>	Limitation modérée des activités physiques Gêne lors des activités physiques importantes Pas de gêne au repos
<b>Classe III</b>	Limitation franche des activités physiques Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante Pas de gêne au repos
<b>Classe IV</b>	Incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans une gêne importante Gêne au repos

## Annexe 2 : CHADS2VASC2

<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure confirmed with objective evidence of cardiac dysfunction	+1
<b>Hypertension</b> Resting BP > 140/90 mmHg on at least 2 occasions <u>or</u> current antihypertensive pharmacologic treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose > 125 mg/dL or treatment with oral hypoglycemic agent and/or insulin	+1
<b>Stroke, TIA, or TE</b> Includes any history of cerebral ischemia	+2
<b>Vascular disease</b> Prior MI, peripheral arterial disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65 to 74 years</b>	+1
<b>Sex Category (female)</b> Female gender confers higher risk	+1



### Annexe 3 : inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Certaines substances qui interagissent avec les enzymes du cytochrome P-450

Enzyme	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP2D6	β-Bloqueurs		
	Codéine		
	Dextrométhorphan		
	Flécaïnide		
	Halopéridol	Amiodarone	
	Lidocaïne	Bupropion	
	Mexilétine	Célécoxib	
	Morphine	Cimétidine	Carbamazépine
	Oméprazole	Fluoxétine	Dexaméthasone
	Phénothiazines	Fluoxamine	Phénobarbital
	Quinidine	Métoclopramide	Phénylhydantoïne
	Risperidone	Méthadone	Rifampicine
	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Paroxétine	
	Tamoxifène	Quinidine	
	Testostérone	Ritonavir	
	Tramadol	Sertraline	
	Trazodone		
Antidépresseurs tricycliques			
Venlafaxine			
CYP2E1	Paracétamol		Alcool
	Alcool	Disulfirame (antabuse)	Isoniazide Consommation de tabac

**Certaines substances qui interagissent avec les enzymes du cytochrome P-450**

Enzyme	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2	Paracétamol Caféine Clarithromycine Œstradiol Halopéridol Lidocaïne Méthadone Olanzapine Propranolol Ritonavir Tacrine Théophylline Antidépresseurs tricycliques Vérapamil (R)-Warfarine	Amiodarone Cimétidine Ciprofloxacine Érythromycine Fluvoxamine Ticlopidine	Grillades Fumée de cigarettes Oméprazole Phénobarbital Phénylhydantoïne Rifampicine
CYP2C9	Célécoxib Diclofénac Fluoxétine Glipizide Glyburide Indométhacine Nifédipine Phénylhydantoïne Piroxicam Progestérone Testostérone Antidépresseurs tricycliques Valproate Voriconazole (S)-Warfarine	Amiodarone Cimétidine Fluconazole Lovastatine Ritonavir Sertraline Sulfaméthoxazole Topiramate Triméthoprime Voriconazole Zafirlukast	Dexaméthasone Phénobarbital Autres barbituriques Phénylhydantoïne Rifampicine
CYP2C19	Diazépam (S)-Méphénylhydantoïne Oméprazole Pentamidine Propranolol Voriconazole (R)-Warfarine	Cimétidine Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole Lansoprazole Oméprazole Paroxétine Ticlopidine	Carbamazépine Phénobarbital Prednisone Rifampicine
CYP3A4	Amiodarone Aprepitant Antifongiques azolés Benzodiazépines Inhibiteurs calciques Caféine Carbamazépine Clarithromycine Cyclosporine Delavirdine Énalapril Œstradiol œstrogène Érythromycine Fentanyl Finastéride Indinavir Lidocaïne Lopinavir Loratidine Méthadone Nelfinavir Oméprazole Antalgiques opiacés Prednisone Progestérone Ritonavir Saquinavir Sildénafil Sirolimus Statines Tacrolimus Tamoxifène Antidépresseurs tricycliques (R)-Warfarine	Amiodarone Amprénavir Atazanavir Antifongiques azolés Cimétidine Ciprofloxacine Clarithromycine Delavirdine Diltiazem Érythromycine Fluoxétine Fluvoxamine Jus de pamplemousse Indinavir Métroimidazole Néfazodone Nelfinavir Nifédipine Oméprazole Paroxétine Posaconazole Propoxyphène Ritonavir Saquinavir Sertraline Vérapamil Voriconazole	Carbamazépine Dexaméthasone Isoniazide Phénobarbital Phénylhydantoïne Prednisone Rifampicine

## Annexe 4 : Mini-Mental State Examination

### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

#### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

#### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |               |                 |                          |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | <i>Clé</i>    | <i>Tulipe</i>   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i>   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

#### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

#### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |               |                 |                          |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | <i>Clé</i>    | <i>Tulipe</i>   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i>   | <input type="checkbox"/> |

#### Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?\*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

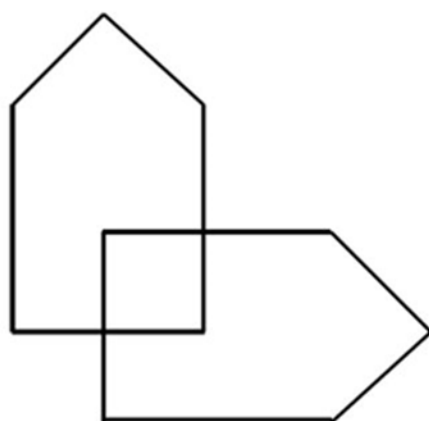
#### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

**« FERMEZ LES YEUX »**



## Annexe 5 : ADL de Katz

**Tableau 110.1 Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL).**

<b>1. Hygiène corporelle</b>	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
<b>2. Habillage</b>	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
<b>3. Aller aux toilettes</b>	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
<b>4. Transfert</b>	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
<b>5. Continence</b>	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
<b>6. Repas</b>	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
<b>Total des points</b>	
Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. <i>Progress in the development of the index of ADL. Gerontologist. 1970; 10 : 20-30.</i>	



## Annexe 6 : IADL de Lawton

### IADL SIMPLIFIEE

Les échelles d'évaluation d'autonomie sont souvent inadéquates à la pratique clinique (nombre de questions non compatible avec les impératifs de temps d'une consultation classique) ont toutes une sensibilité médiocre et nécessite une confrontation aux réponses d'un proche du patient (minimisation, anosognosie). Sur base de l'étude PAQUID, il a néanmoins été démontré qu'une seule réponse négative à quatre questions simples avait une valeur diagnostique similaire à l'IADL pour établir une perte d'autonomie (Se 62%, Sp 80%) et de démence (Se 94%, Sp 71%). Ces questions sont :

- Utilisation seul et spontanée du téléphone ?
- Utilisation seul d'un moyen de transport ?
- Gère seul et correctement ses médicaments ?
- Gère seul et correctement ses affaires financières (budget, factures) ?

<http://www.wikimedecine.fr>

## Annexe 7 : Score de Charlson

RR	Poids assigné	Pathologies
$\geq 1,2$ et $< 1,5$	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarctus du myocarde</li> <li>• Insuffisance cardiaque congestive</li> <li>• Maladie vasculaire périphérique</li> <li>• Accident vasculaire cérébral sauf hémiplégie</li> <li>• Démence</li> <li>• Maladie pulmonaire chronique</li> <li>• Connectivité</li> <li>• Ulcère gastroduodénal</li> <li>• Hépatopathie légère</li> <li>• Diabète</li> </ul>
$\geq 1,5$ et $< 2,5$	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémiplégie</li> <li>• Atteinte rénale modérée ou sévère</li> <li>• Diabète avec atteinte d'organe cible</li> <li>• Tumeurs</li> <li>• Leucémie</li> <li>• Lymphome</li> </ul>
$\geq 2,5$ et $< 3,5$	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatopathie modérée à sévère</li> </ul>
$\geq 3,5$	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer métastasé</li> <li>• Sida</li> </ul>

Selon la comorbidité associée, le *risk ratio* (RR) de mortalité est augmenté. L'addition des poids assignés aux comorbidités augmente le risque de mortalité de manière non linéaire.

## Annexe 8 : Anticholinergic Burden Scale

Tableau 2 Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden [ACB]).

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérite	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztrapine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Rispéridone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamterène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

## Annexe 9 : Anticholinergic drug scale

Tableau 3 Échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale [ADS]).		
Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxyde	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazébate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépidine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benzotropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	



## Annexe 10 : Anticholinergic Risk Scale

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Atropine	Baclophène	Entacapone
Benztropine mésylate	Cetirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimetidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxizine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyocamine	Olanzapine	Risperidone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Triprolodine	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

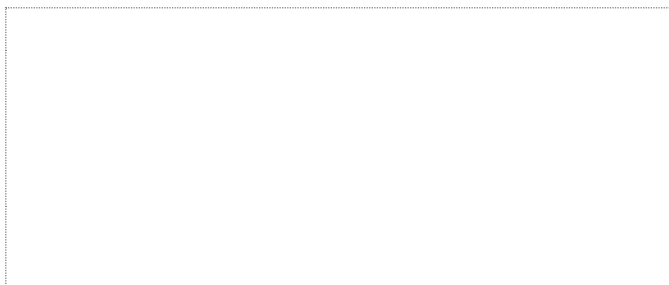
## Annexe 11 : CIRS-G

Appareil ou système	1	2	3	4
Cœur				
Vasculaire				
Hématologie				
Respiratoire				
Yeux, oreille, gorge et larynx				
Tube digestif supérieur				
Tube digestif inférieur				
Foie				
Rein				
Génito urinaire				
Musculaire et cutané				
Neurologique				
Endocrino métabolique et sein				
Maladies psychiatriques				

Échelle de cotation : 1 : Pas de problème ; 2 : Problème insignifiant ou modéré ; 3 : Morbidité contrôlée par un traitement ; 4 : Morbidité constante non contrôlée ; 5 : Morbidité très sévère met en jeu le pronostic vital.

**Vu, le Président du Jury,**

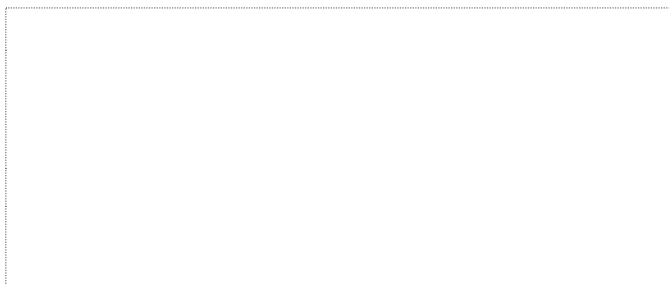
(tampon et signature)



Professeur Laure DE DECKER

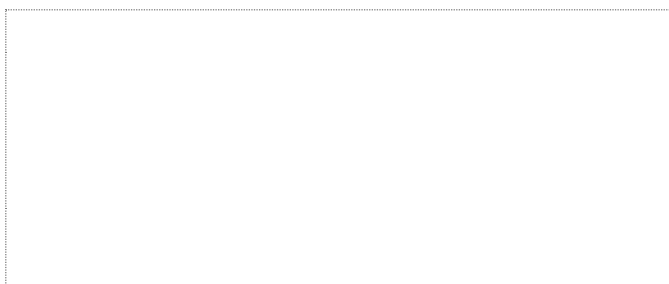
**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)



Dr Anne Sophie BOUREAU

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

Facteurs gériatriques associés à l'apparition de complications chez les patients traités par antiarythmiques et bradycardisants dans le cadre de l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale paroxystique ou persistante.

---

## RESUME

Introduction : La fibrillation atriale est une pathologie courante dont la fréquence croît avec l'âge, et dont l'incidence va augmenter avec le vieillissement de la population. Alors que la prise en charge anticoagulante a bénéficié de plusieurs recherches, peu d'études étudient spécifiquement l'impact du choix de prise en charge par un contrôle du rythme par des anti-arythmiques ou un contrôle de fréquence par bradycardisants chez les personnes âgées comorbides. L'objectif de cette étude était de comparer l'apparition de complications selon la stratégie thérapeutique choisie chez les personnes âgées comorbides et présentant des syndromes gériatriques.

Matériel et méthodes : Dans cette étude rétrospective unicentrique, l'échantillon était constitué de patients présentant une ACFA paroxystique ou persistante, hospitalisés entre janvier 2017 et décembre 2018 dans les services de gériatrie du CHU de Nantes. Les complications usuelles des traitements étaient recherchées. Des variables socio-démographiques, cardiologiques et gériatriques étaient également recueillies. Une analyse multivariée a été réalisée à la recherche des facteurs significativement associés à l'apparition de complications, notamment la stratégie de prise en charge.

Résultats : 131 patients ont été inclus dans l'étude, dont 61 avait une stratégie de contrôle du rythme et 70 une stratégie de contrôle de la fréquence. Dans le premier groupe, 16 présentaient des complications contre 14 dans le second. L'âge moyen de la population était de 88ans. Les patients étaient majoritairement polypathologiques, avec altération de l'autonomie. Le choix de prise en charge n'était pas associé à l'apparition de complications même si celles-ci étaient plus fréquentes avec la stratégie de contrôle du rythme. Les troubles de la conduction étaient significativement associés à l'apparition de complications (OR 3,96, p=0,032), alors que la dénutrition était un facteur protecteur (OR=0,26, p=0,019).

Conclusion : Cette étude vient appuyer les recommandations de recherche des troubles conductifs avant l'introduction de ces traitements et lors du suivi. Par ailleurs elle retrouve une tendance à l'augmentation des complications de ces traitements en population gériatrique par rapport à la littérature en population générale. Ces complications semblaient plus fréquentes en cas de contrôle du rythme, sans être significatif.

Le caractère protecteur de la dénutrition reste incompris. L'une des hypothèses est que le caractère lipophile de certains de ces traitements, et notamment de l'amiodarone, est responsable de ce résultat. Cette relation sera à confirmer par des travaux ultérieurs.

---

## MOTS-CLES

Fibrillation atriale, sujet âgé, antiarythmiques, amiodarone, bêtabloquants, digoxine, effets indésirables, bloc cardiaque, dénutrition protéino-énergétique.