

La fibrillation atriale non valvulaire : place des nouveaux anticoagulants

Non valvular atrial fibrillation : the place of the new anticoagulants

T. Pepersack

Service de Gériatrie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

La fibrillation atriale (FA) majore le risque de mortalité et représente un facteur majeur de risque d'accident vasculaire cérébral. La prévention des complications de la FA repose essentiellement sur le traitement anticoagulant qui est plus efficace que l'aspirine. Les nouveaux anticoagulants comparés aux antivitamines K sont prometteurs pour la prise en charge des malades en FA non valvulaire, en particulier en raison du moindre risque d'hémorragie cérébrale (sous réserve de l'évaluation de la fonction rénale et d'une bonne observance thérapeutique). Cet article fait la synthèse des études et des recommandations disponibles.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 365-72

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) increases the risk of mortality and stroke. The prevention of these complications is based on oral anticoagulants that are more efficient than salicylates. As compared with antivitamins K agents, new oral anticoagulants are promising for patients presenting non valvular atrial fibrillation because of lower cerebral hemorrhagic risk (with respect of assessment of renal function and therapeutic compliance). Available studies and recommendations are presented.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 365-72

Key words : atrial fibrillation, new anticoagulants, guidelines

INTRODUCTION

Au vu des données épidémiologiques et des complications liées à la fibrillation atriale, la publication récente de plusieurs études comparant les effets des nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) aux antivitamines K (AVK), groupant des milliers de patients, a mené à une réflexion et a conduit à des recommandations cliniques sur la place de ces nouvelles molécules¹⁻³.

EPIDEMIOLOGIE

La fibrillation atriale (FA) représente un problème de santé publique et un coût lié à ses complications ; sa prévalence augmente avec l'âge : elle double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans pour atteindre une prévalence de 10 à 20 % à 80 ans⁴⁻⁶. Cette prévalence est sans doute sous-estimée dans les études épidémiologiques qui ne tiennent pas compte des formes paroxystiques⁷. La prévalence de la FA a

augmenté ces dernières années indépendamment du vieillissement de la population^{8,9}. L'ensemble de ces données pousse les experts à prédire le doublement de la prévalence de la FA dans les prochaines décennies².

PRESENTATION CLINIQUE

Avant l'avènement des complications, la FA est souvent asymptomatique et, chez les personnes âgées, souvent découverte de manière fortuite^{10,11}. Les palpitations sont moins souvent décrites que chez les sujets jeunes¹². Les symptômes lorsqu'ils apparaissent sont variés (palpitations, dyspnée, douleurs thoraciques, malaises, chutes, syncope, anxiété, etc.). La FA est souvent découverte à la suite d'une insuffisance cardiaque ou d'un accident embolique. Elle survient en gériatrie à l'occasion d'un épisode infectieux, souvent bronchopulmonaire, d'une intervention chirurgicale, ou d'une décompensation cardiaque. Il faut systématiquement rechercher une

pathologie cardiaque ainsi qu'une hyperthyroïdie ou des troubles ioniques sous-jacents.

COMPLICATIONS

Mortalité

La présence d'une FA augmente le risque de décès de 50 à 90 % par rapport à des sujets du même âge en rythme sinusal^{13,14}.

La mortalité est d'autant plus élevée qu'il existe une cardiopathie ou une insuffisance cardiaque associée¹⁵.

Accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent les principales complications de la FA : leur incidence annuelle est de 1,5 à 3,3 % à la fois pour la FA paroxystique et la FA permanente¹⁵⁻¹⁸.

Les facteurs de risque de l'AVC sont repris dans l'échelle CHADS₂¹⁹ (tableau 1) dont les *items* reprennent l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge > 75 ans, le diabète (1 point pour chaque *item*), les antécédents d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire (2 points) ; cela permet d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA. Le sexe féminin, l'âge de 65 à 74 ans, les antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, plaque aortique) chacun avec un score coté à 1, ont été ajoutés dans les dernières recommandations de la Société européenne de Cardiologie²⁰ pour établir le score CHA₂DS₂ VASc²¹.

Le risque d'AVC est de 2 % avant 70 ans, de 24 % entre 80 et 89 ans, et de 35 % au-delà de 90 ans¹⁸. Les AVC liés à la FA sont en général plus graves que ceux des patients sans FA²²⁻²⁴.

Tableau 1 : Scores CHADS ₂ et CHA ₂ DS ₂ VASc.		
	CHADS ₂ (points)	CHA ₂ DS ₂ VASc (points)
Age > 75 ans	1	2
Age 65 à 74 ans		1
Hypertension artérielle	1	1
Diabète	1	1
Insuffisance cardiaque ou dysfonction ventricle G	1	1
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2	2
Sexe féminin (si > 65 ans)		1
Maladie vasculaire (antécédent IDM, AOMI, plaque aortique)		1
Score CHADS ₂ (points)	CHA ₂ DS ₂ VASc (points)	
0 : aspirine*	0 : pas d'antithrombotique	
1 : aspirine* ou anticoagulation	1 : anticoagulation	
2 et plus : anticoagulation	2 et plus : anticoagulation	
AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IDM : infarctus du myocarde ; AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs. *aspirine de 75 à 325 mg/j.		

Complications cardiaques

Une augmentation des événements cardio-vasculaires (CV), coronaires, d'insuffisance cardiaque, et d'hospitalisations est associée à la FA¹⁵.

Troubles cognitifs

La FA semble augmenter le risque de troubles cognitifs et de démences²⁵⁻²⁷.

Qualité de vie

La présence de FA altère la qualité de vie même si le contrôle du rythme ou de la fréquence l'améliore²⁸.

PREVENTION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

Nous n'aborderons pas ici le contrôle de la fréquence ou du rythme cardiaque mais plutôt la place des traitements antithrombotiques dans le cadre de la prévention des AVCs.

Evaluation du risque chez le sujet âgé

L'âge supérieur à 75 ans est un *item* du score CHADS₂. Depuis 2010, la Société européenne de Cardiologie a proposé un nouveau score CHA₂DS₂ VASc (tableau 1) qui accorde une importance encore plus élevée à l'âge pour déterminer l'indication du traitement anticoagulant. Selon ce score, tous les patients de plus de 75 ans avec une FA devraient bénéficier d'un traitement anticoagulant en tenant compte du risque hémorragique^{20,21,29}.

LES ANTICOAGULANTS ORAUX

Anti-vitamine K (AVK)

Les AVK diminuent le risque d'AVC d'autant plus que le sujet est âgé. Les AVK réduisent le risque d'AVC de 64 % par rapport au placebo et de 39 % par rapport à l'aspirine, alors que l'aspirine ne réduit le risque que de 22 % par rapport au placebo³⁰.

Plusieurs études randomisées confirment la nette supériorité des AVK face à l'aspirine^{4,16,31}.

En dépit de l'efficacité des AVK, même en l'absence de contre-indication, il existe une sous-prescription significative de ce traitement anticoagulant³²⁻³⁵. Les barrières à leur prescription sont multiples et certaines d'entre elles concernent sans doute la crainte des complications hémorragiques, la difficulté d'obtenir une anticoagulation efficace, et la nécessité d'un monitoring sanguin. Ces éléments ont conduit à chercher de " nouveaux anticoagulants ".

Risque hémorragique sous AVK

Le risque hémorragique sous AVK est nettement inférieur au bénéfice apporté par le traitement.

L'incidence des accidents hémorragiques majeurs varie de 1 à 13 % par an³⁶⁻³⁹ et elle semble accrue dans les premiers mois de l'initiation du traitement⁴⁰.

Des scores ont été développés pour évaluer ce risque⁴¹⁻⁴⁵.

Les plus utilisés sont les scores HAS-BLED⁴⁴ et HEMORR₂AGES⁴² (tableau 2).

Ce dernier a été étudié chez des patients de 80 ans en moyenne et est recommandé chez les PA, le score HAS-BLED ayant été étudié dans une population plus jeune (âge moyen de 66 ans) et n'intègre pas des *items* gériatriques comme la présence de troubles cognitifs et des chutes.

L'augmentation du risque hémorragique sous AVK avec l'âge est mal comprise, les hypothèses concernent la difficulté d'ajuster l'INR, la fragilité vasculaire, le risque d'interaction médicamenteuse (amiodarone,

dérivés azolés, statines, fibrates, paracétamol, thyroxine, SSRI, etc.), les troubles cognitifs, la dénutrition, l'insuffisance rénale, la coprescription d'antiagrégants plaquettaires.

Les nouveaux anticoagulants oraux

Les recommandations de la Société européenne de Cardiologie évoquent actuellement l'utilisation des " nouveaux anticoagulants oraux " (NOAC) en première intention en raison d'un bénéfice clinique favorable par rapport aux AVK sous réserve de l'évaluation du risque hémorragique et de la fonction rénale²⁰.

Dabigatran : inhibiteur de la thrombine

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. Dans l'étude " Rely ", à la dose de 2 x 150 mg/j, il réduit l'incidence des AVC emboliques de manière plus marquée que dans le groupe sous AVK (risque relatif (RR) = -34 %)⁴⁶. A la dose de 2 x 110 mg/j, la réduction est similaire à celle observée dans le groupe AVK. Quelle que soit la dose, le risque d'hémorragie cérébrale est plus faible que sous AVK (-60 % sous 2 x 150 mg et -69 % sous 2 x 110 mg). Au-delà de 75 ans, le risque d'hémorragie majeure augmente dans le groupe sous 2 x 150 mg/j par rapport au groupe AVK. La réduction du risque d'hémorragie cérébrale persiste après 75 ans. Son élimination est à 80 % rénale, il est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. La posologie la plus faible est donc conseillée après 80 ans ou après 75 ans en cas de risque hémorragique élevé : clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min, petit poids (< 50 kg) ou score de HAS-BLED ≥ 3⁴⁷.

Rivaroxaban : anti-Xa

Dans l'étude " Rocket "⁴⁸, le rivaroxaban a été utilisé à la dose de 20 mg en une prise par jour chez 14.264 sujets, d'âge médian de 73 ans, et 15 mg/j en cas de clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min. L'essai a montré que le rivaroxaban est non inférieur aux AVK pour la prévention des événements emboliques (AVC et embolies systémiques). Il est à noter que les patients inclus dans l'essai avaient des scores CHADS₂ plus élevés que ceux de l'essai Rely. Le risque hémorragique (majeur et non majeur) du rivaroxaban apparaît similaire à la warfarine. En revanche, une réduction significative des hémorragies intracrâniennes est retrouvée en comparaison aux AVK (réduction de 33 %). Les analyses des sous-groupes de patients de plus de 75 ans (N = 6.164), ainsi que celles des sujets avec une insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 49 ml/min, N = 2.950) indiquent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale, caractérisés par une non-infériorité du rivaroxaban en comparaison à la warfarine pour la prévention des événements thromboemboliques et des accidents hémorragiques⁴⁹. Si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/min (calculée avec la formule de Cockcroft), la dose de 15 mg/j est à privilégier. L'utilisation du rivaroxaban n'est pas

Tableau 2 : Evaluation du risque hémorragique.	
Score HAS-BLED	
H Hypertension (PAS > 160 mmHg)	1
A Anomalies fonction rénale* ou hépatique**	1 ou 2
S Accident vasculaire cérébral	1
B Hémorragie	1
L INR variable	1
E Age > 65	1
D Médicaments avec risque hémorragique** ou alcool	1 ou 2
*créatinine plasmatique ≥ 200 mcmol/l ; **maladies hépatiques chroniques (cirrhose) ou anomalies biologiques (bilirubine x 2N, ASAT ALAT x 3N) ; ***antiagrégants plaquettaires, AINS.	
Score HEMORR₂AGES	
Variable	Score
Age > 75 ans	1
Cancer actuel	1
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	1
Anémie (hématocrite < 30 %)	1
Antécédent d'hémorragie	2
Abus d'alcool	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1
Thrombopénie ou thrombopathie ou antiagrégant	1
HTA non contrôlée	1
Risque de chutes ou pathologie neuropsychiatrique	1
Facteurs génétiques (CYP 2C9)	1
Score HEMORR ₂ AGES total	Nombre d'hémorragies/100 patients-années
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
≥ 5	12,5

recommandée si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft).

Apixaban : anti-Xa

L'apixaban à la dose de 5 mg × 2/j été comparé en double aveugle à l'aspirine dans l'essai Averroes chez des patients âgés en moyenne de 70 ans qui étaient considérés comme ne pouvant ou ne devant pas recevoir un anti-vitamine K⁵⁰. Cet essai a été interrompu précocement car il montrait une supériorité de l'apixaban par rapport à l'aspirine.

L'apixaban (5 mg × 2/j) a aussi été comparé en double aveugle à la warfarine dans l'étude Aristotle, menée chez 18.201 sujets en FA d'âge médian de 70 ans⁵¹.

Les résultats indiquent une supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine caractérisée par une réduction significative de 21 % des événements thromboemboliques, de 31 % des hémorragies majeures et de 11 % de la mortalité totale. Comme dans les études Rely et Rocket, une réduction significative des hémorragies cérébrales est observée (réduction de 58 %). Les analyses des sous-groupes des plus de 75 ans (N = 5.678) vont dans le même sens et retrouvent un bénéfice significatif de l'apixaban sur la réduction des événements thromboemboliques et des hémorragies majeures. L'apixaban était donné à la dose de 5 mg × 2, sauf si les sujets présentaient au moins 2 critères parmi les 3 suivants : âge supérieur à 80 ans, créatinine supérieure à 133 mol/l, poids inférieur à 60 kg, auxquels la dose de 2,5 mg × 2 était alors proposée. L'utilisation de l'apixaban n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (formule de Cockcroft).

Edoxaban

L'étude " Engage-AF Timi 48 "⁵²⁻⁵⁸ analyse plus de 21.000 patients en FA randomisés en 3 groupes : AVK, Edoxaban 60 mg et Edoxaban 30 mg. Ce produit n'est pas encore disponible en Belgique à l'écriture de ce rapport.

Méta-analyses

Une méta-analyse⁵⁹ des études Rely, Rocket, Aristotle (N = 44.563) confirme une efficacité supérieure des NOAC par rapport aux AVK pour la prévention des AVC (RR = 0,78, IC 95 % 0,67-0,92) tout en diminuant le risque d'hémorragie cérébrale (RR = 0,49, IC 95 % 0,36-0,66).

Une autre méta-analyse étudie l'efficacité et la sécurité des NOACs plus particulièrement chez des personnes âgées : parmi les participants de plus de 75 ans, les NOACs ne causent pas plus de saignements et ont une efficacité équivalente au traitement conventionnel (AVK)⁶⁰.

Peut-on comparer les divers nouveaux anticoagulants ?

Quel NOAC choisir ?

Le dabigatran⁴⁶, rivaroxaban⁴⁸ et apixaban⁵⁰ ont montré une efficacité similaire sur la prévention de l'AVC, toutefois, en raison des différences entre les études pivots de ces agents pour ce qui concerne leurs designs, leurs populations (scores CHADS₂ différents), une comparaison directe n'est pas possible. Les données suggèrent que les NOAC par rapport aux AVK diminuent le risque d'hémorragies intracérébrales^{46,48,50,51} et semblent diminuer le risque d'hémorragies majeures par rapport aux AVK^{46,48,50,51,61,62}.

Tableau 3 : Mesures proposées en cas de saignement.		
	Anti-thrombine : dabigatran	Anti-Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban
Saignement non majeur	Rechercher l'heure de la dernière prise et la posologie Evaluer le temps d'élimination pour normaliser l'hémostase : - GFR normale : 12-24 h - GFR 50-80 ml/min : 24-36 h - GFR 30-50 ml/min : 36-48 h - GFR < 30 ml/min : ≥ 48 h Maintenir diurèse Mesures hémostatiques locales Remplacer le volume (colloïdes si nécessaire) Transfusions si nécessaire Plaquettes si < 60.000/l Plasma frais Acide tranexamique Desmopressine si coagulopathie ou thrombopathie Dialyse (élimine 65 % en 4 heures) ⁶⁶	Rechercher l'heure de la dernière prise et la posologie Normalisation de l'hémostase : 12-24 h Maintenir diurèse Mesures hémostatiques locales Remplacer le volume (colloïdes si nécessaire) Transfusions si nécessaire Plaquettes si < 60.000/l Plasma frais
Saignement mettant la vie en péril	Toutes les recommandations ci-dessus Concentré de complexe de prothrombine (PCC) 25 U/kg (sans preuve clinique) PCC activé 50 IE/kg, max. 200 IE/kg/j Facteur VII activé (rFVIIa 90 mcg/kg)	Toutes les recommandations ci-dessus Concentré de complexe de prothrombine (PCC) 25 U/kg (sans preuve clinique) PCC activé 50 IE/kg, max. 200 IE/kg/jour Facteur VII activé (rFVIIa 90 mcg/kg)

En revanche les NOACs pourraient augmenter le risque d'hémorragie digestive^{46,48,50,51} et le risque d'infarctus myocardique pour le dabigatran⁴⁶. L'apixaban et le rivaroxaban pourraient être mieux tolérés que le dabigatran sur le plan de la dyspepsie.

En cas d'insuffisance rénale, pour le dabigatran, une diminution de dose est recommandée mais ces doses réduites n'ont pas été testées sur le plan clinique. En revanche, la dose de 15 mg de rivaroxaban proposée en cas d'insuffisance rénale (clairance de créatinine de 15-49 ml/min) est validée dans l'étude Rocket AF⁴⁸.

Il n'existe pas de données pour les NOACs en cas de clairance de créatinine inférieure à 15 ml/min. L'apixaban représente le NOAC actuellement disponible dont l'excrétion rénale est la plus basse.

Le patient sous anti-agrégant plaquettaire

La prévention des AVC en cas de fibrillation atriale avec l'aspirine est faible, alors que le risque d'hémorragie cérébrale apparaît similaire à celui des AVK, en particulier chez le sujet âgé^{4,16}.

Le clopidogrel n'a pas d'indication en

monothérapie dans la FA en l'absence d'étude documentée. L'association aspirine 75 mg/j + clopidogrel 75 mg/j s'est montrée supérieure à l'aspirine seule dans la prévention des AVC chez les patients ayant un CHADS₂ égal ou supérieur à 2 et une contre-indication aux AVK, mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique⁶³. En outre, le bénéfice sur le risque thromboembolique n'a pas été retrouvé dans le sous-groupe des patients de plus de 75 ans.

La bithérapie anticoagulant + antiplaquettaire majeure le risque hémorragique. Elle n'est justifiée que dans des cas particuliers (syndrome coronaire aigu, stents). La trithérapie (anticoagulant + aspirine + clopidogrel), si elle est indispensable, doit être la plus courte possible⁶⁴.

Interactions médicamenteuses

Bien qu'il existe moins de risque d'interactions médicamenteuses avec les NOACs comparés aux AVK, ces dernières existent aussi avec les NOACs et peuvent orienter leur choix : le dabigatran peut être plus approprié pour des patients sous inhibiteurs de CYP3A4 mais n'est pas recommandé en présence d'inhibiteurs de P-gp ; dans ce cas, ce sont le rivaroxaban ou l'apixaban qui sont conseillés. Un guide

Tableau 4 : Gestion de l'anticoagulation en cas d'intervention programmée.

a. Dernière prise de NOAC avant intervention programmée						
	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
Risque	faible	élevé	faible	élevé	faible	élevé
CI Creat (ml/min)						
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50-80	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30-50	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30	NI	NI	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15	Pas d'indication d'emploi					
b. Classification des interventions chirurgicales en fonction du risque de saignement						
Interventions ne requérant pas nécessairement l'arrêt des NOACs						
Interventions dentaires :						
- extraction de 1 à 3 dents						
- détartrage						
- incision d'abcès						
- implants						
Ophtalmologie						
- cure de cataracte ou glaucome						
Endoscopie sans chirurgie						
Chirurgie superficielle						
Interventions à risque faible de saignement						
Endoscopie avec biopsie						
Biopsie de prostate ou vésicale						
Etude électrophysiologique ou radiofréquence par cathéter pour ablation en cas de tachycardie supra ventriculaire						
Angiographie						
Pacemaker ou placement de défibrillateur						
Interventions à haut risque de saignement						
Anesthésie spinale ou épidurale; ponction lombaire						
Chirurgie thoracique ou abdominale						
Chirurgie orthopédique majeure						
Biopsie hépatique						
Résection endoscopique de la prostate						
Biopsie rénale						

pratique de l'*European Heart Rhythm Association* reprend un tableau de ces interactions³.

Que faire en cas de saignement sous NOAC ?

Le tableau 3 illustre les recommandations actuelles³.

Gestion de l'anticoagulation en cas d'intervention programmée

Le tableau 4 reprend les recommandations qui déterminent le délai d'interruption d'administration de l'anticoagulant en fonction des caractéristiques du patient, de la nature de l'intervention et de la molécule choisie^{61,65}.

Gestion de l'anticoagulation en cas d'intervention urgente

La prescription de NOAC doit être interrompue ; le délai de l'intervention doit être postposé de 12 h et idéalement de 24 h si possible. Les données de l'étude Rely ont montré que la chirurgie urgente était associée à plus de complications hémorragiques que dans des interventions programmées mais qu'avec le dabigatran, ce taux n'était pas supérieur aux patients qui étaient sous AVK⁶⁵.

La mesure des tests de coagulation habituels (aPTT pour DTI ; sensitive PT pour FXa inhibiteurs) ou spécifiques (dTT pour DTI ; chromogénic assays pour FXa inhibiteurs) peuvent être considérés si l'on craint un déclin de l'excrétion de l'anticoagulant, bien que ce type de stratégie n'a jamais été validé et donc n'est pas recommandé. Si la chirurgie ne peut pas être postposée, le risque de saignement est augmenté et doit être pesé en fonction du caractère urgent de l'intervention.

CONCLUSIONS

La fibrillation atriale (FA) majore le risque de mortalité et représente un facteur majeur de risque d'accident vasculaire cérébral. La prévention des complications de la FA repose essentiellement sur le traitement anticoagulant qui est plus efficace que l'aspirine. Chez le sujet âgé, la prise en charge de la FA doit s'accompagner d'une évaluation gériatrique afin d'évaluer le bénéfice/risque du traitement anticoagulant. Les nouveaux anticoagulants sont prometteurs pour la prise en charge des malades âgés en FA non valvulaire, en particulier en raison du moindre risque d'hémorragie cérébrale sous réserve d'une évaluation du risque sur base de scores (HAS-BLED, HEMORR₂AGES), d'une mesure de la clairance de la créatinine et d'une bonne observance thérapeutique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanon O, Assayag P, Belmin J *et al.* : Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovascular Dis* 2013 ; 106 : 303-23
2. Hanon O, Assayag P, Belmin J *et al.* : [Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people]. *Gériatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*. 2013 ; 11 : 117-43
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M *et al.* : European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013 ; 15 : 625-51
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA *et al.* : Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : national implications for rhythm management and stroke prevention : the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 2370-5
5. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A *et al.* : Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation : the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 949-53
6. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH *et al.* : Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997 ; 96 : 2455-61
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J *et al.* : Outcome parameters for trials in atrial fibrillation : recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007 ; 9 : 1006-23
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ : Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001 ; 86 : 516-21
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ *et al.* : Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006 ; 114 : 119-25
10. Mehall JR, Kohut RM Jr, Schneeberger EW, Merrill WH, Wolf RK : Absence of correlation between symptoms and rhythm in " symptomatic " atrial fibrillation. *Ann Thoracic Surg* 2007 ; 83 : 2118-21
11. Nergårdh A, Frick M : Perceived heart rhythm in relation to ECG findings after direct current cardioversion of atrial fibrillation. *Heart* 2006 ; 92 : 1244-7
12. Kerr C, Boone J, Connolly S *et al.* : Follow-up of atrial fibrillation : The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996 ; 17 (Suppl C) : 48-51
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 ; 98 : 946-52
14. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ : A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation : 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 ; 113 : 359-64
15. Nieuwlaar R, Prins MH, Le Heuzey JY *et al.* : Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year : follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 1181-9

16. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K *et al.* : Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 493-503
17. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB : Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Int Med* 1998 ; 158 : 229-34
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1991 ; 22 : 983-8
19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285 : 2864-70
20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R *et al.* : 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 ; 33 : 2719-47
21. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ : Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach : the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; 137 : 263-72
22. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M *et al.* : Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996 ; 27 : 1760-4
23. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ *et al.* : Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000 : report of a community-based study. *Stroke* 2005 ; 36 : 2362-6
24. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E *et al.* : Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010 ; 105 : 411-6
25. Bilato C, Corti MC, Baggio G *et al.* : Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009 ; 104 : 1092-7
26. Knecht S, Oelschlagel C, Duning T *et al.* : Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2125-32
27. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN : Cognitive impairment associated with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Int Med* 2013 ; 158 : 338-46
28. Lane DA, Lip GY : Quality of life in older people with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009 ; 25 : 37-42
29. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U *et al.* : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 ; 12 : 1360-420
30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI : Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2007 ; 146 : 857-67
31. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS : A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007 ; 36 : 151-6
32. De Breucker S, Herzog G, Pepersack T : Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation ? A retrospective observational study. *Drugs Aging* 2010 ; 27 : 807-13
33. Denoel P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T : Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly ? *J Aging Res* 2014 ; 2014 : 693740
34. Lau E, Bungard TJ, Tsuyuki RT : Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 428-33
35. Tilly-Gentric A : [Anticoagulation in permanent atrial fibrillation after 75 years of age]. *Rev Med Int* 2002 ; 23 : 834-9
36. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J : Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin : assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Int Med* 2006 ; 166 : 853-9
37. Fang MC, Go AS, Chang Y *et al.* : Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007 ; 120 : 700-5
38. Palareti G, Leali N, Coccheri S *et al.* : Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996 ; 348 : 423-8
39. Schulman S : Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 675-83
40. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S : Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 ; 115 : 2689-96
41. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS : Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 ; 105 : 91-9
42. Gage BF, Yan Y, Milligan PE *et al.* : Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 ; 151 : 713-9
43. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR : Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Int Med* 1999 ; 159 : 457-60
44. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY : A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation : the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 ; 138 : 1093-100
45. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF : Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006 ; 130 : 1390-6
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S *et al.* : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-51
47. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ *et al.* : Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011 ; 123 : 2363-72
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J *et al.* : Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 883-91

49. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D *et al.* : Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Europ Heart J* 2011 ; 32 : 2387-94
50. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C *et al.* : Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 806-17
51. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ *et al.* : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 981-92
52. Eikelboom JW, Vanassche T, Connolly SJ : Switching patients from blinded study drug to warfarin at the end of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial : setting a new standard. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 585-7
53. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP *et al.* : Left atrial structure and function in atrial fibrillation : ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014 ; 35 : 1457-65
54. Kaba RA, Ahmed O, Cannie D : ENGAGE AF : Effective anticoagulation with factor Xa in next generation treatment of atrial fibrillation. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013 ; 2013 : 354-6
55. Mega JL, Walker JR, Ruff CT *et al.* : Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban : findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015 (Epub ahead of print)
56. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM *et al.* : Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation : design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010 ; 160 : 635-41
57. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E *et al.* : Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation : the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 576-84
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E *et al.* : Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes : an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015 (Epub ahead of print)
59. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ : Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012 ; 110 : 453-60
60. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY : New oral anticoagulants in elderly adults : evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014 ; 62 : 857-64
61. Sie P, Samama CM, Godier A *et al.* : Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants : thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 ; 104 : 669-76
62. Bruins Slot KM, Berge E : Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 ; 8 : CD008980
63. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J *et al.* : Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2066-78
64. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA *et al.* : Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 818-25
65. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J *et al.* : Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin : results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012 ; 126 : 343-8
66. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D : Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate : an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010 ; 49 : 259-68

Correspondance et tirés à part :

T. PEPERSACK
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Gériatrie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : tpepersa@ulb.ac.be

Travail reçu le 21 avril 2015 ; accepté dans sa version définitive le 29 mai 2015.