Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2013 ; 11 (supplément 1) : 10-6

Fibrillation atriale, comorbidités et utilisation des nouveaux anticoagulants

Atrial fibrillation, comorbidities and new anticoagulants

Laure De Decker
Marine Gegu
Pascal Chevalet
Gilles Berrut

Pôle Hospitalo-Universitaire
de gérontologie clinique,
CHU Nantes, France
<laure.dedecker@chu-nantes.fr>

Tirés à part :
L. De Decker

Résumé. La fibrillation atriale (FA) est une des arythmies cardiaques les plus fréquemment observées en pratique clinique. Elle représente une des causes majeures d'événements ischémiques cérébraux. La comorbidité se définit comme l'association de pathologies chroniques actives à une pathologie index. *Méthode* : comparaison des niveaux de comorbidités de sujets inclus dans les études princeps d'intervention des nouveaux anticoagulants (n = 4), et ceux d'études observationnelles triées à partir de la base Medline (n = 4). *Résultats* : le niveau de comorbidité est plus important dans les études princeps que dans les études incluant des patients de la population générale. *Discussion* : la nécessité d'obtenir des événements thromboemboliques pour analyser le bénéfice des anticoagulants oriente les critères d'inclusion des études d'intervention vers les patients qui ont un niveau élevé de comorbidité. Ainsi contrairement à ce qui était attendu, les patients de la population générale qui peuvent recevoir des anticoagulants ont un niveau de risque moindre. Une étude récente étudiant les nouveaux anticoagulants en population générale retrouve cette différence, et indiquerait que le risque lié à l'utilisation des nouveaux anticoagulants ne serait pas supérieur à celui observé dans les études princeps.

Mots clés : fibrillation atriale, sujet âgé, anticoagulant, comorbidité

Abstract. *The atrial fibrillation (AF) is one of the most important cause of arythmia and cerebrovascular disease in clinical practice. Comorbidity is defined as the association of active chronical diseases and a target disease.* Method: *comparison between burden illness of the patients in interventional (n=4) and observational studies, form Medline database (n=4), was performed.* Results: *the level of comorbidity tend to be higher in patients from interventionnal than large observational studies.* Discussion: *in interventional studies, the level cerebro-vascular risk was calculted to compare interventional and control groups. So contrary to what was expected the patients of the general population who can receive anticoagulants have a lesser burden of ilness. A recent paper studying new anticoagulants in general population finds this difference again, and would indicate that the risk related to the use of new anticoagulants would not be upper to that observed in the princeps pivotal studies.*

Key words: *atrial fibrillation, elderly, anticoagulant, comorbidity, older*

La fibrillation atriale (FA) est une des arythmies cardiaques les plus fréquemment observées en pratique clinique. C'est une des causes majeures d'événements ischémiques cérébraux. Un accident vasculaire cérébral sur six survient chez un patient ayant une FA [1]. La mortalité des patients présentant une FA est environ le double de celle de patients n'ayant pas ce trouble du rythme [1]. La prévalence estimée de la FA est de 0,41 % de la population, et augmente jusqu'à 8 % chez les patients de plus de 80 ans [2]. La FA affecte environ 2,2 millions de personnes aux États-Unis et 4,5 millions de personnes en Europe [3]. Alors que l'incidence de la FA est relativement stable aux environs de 3,1 cas pour 1 000 habitants chez l'homme et 1,8 cas pour 1 000 habitants chez la femme, la prévalence augmente fortement depuis une dizaine d'années et est actuellement de 1,49 % chez l'homme et 1,29 % chez la femme [4]. On estime, en 2011, que 600 000 à 1 million de personnes en France présenteraient une FA - les deux tiers ont plus de 75 ans [5]. L'amélioration de la qualité de prise en charge des facteurs de risques vasculaires et de l'insuffisance cardiaque explique probablement cette augmentation de prévalence sans élévation d'incidence au cours des dernières années et accompagne l'augmentation constante de l'espérance de

doi:10.1684/pnv.2013.0447

Pour citer cet article : De Decker L, Gegu M, Chevalet P, Berrut G. Fibrillation atriale, comorbidité et utilisation des nouveaux anticoagulants. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11(supplément 1) :10-6 doi:10.1684/pnv.2013.0447

vie sur l'ensemble de la population. Mais l'allongement de la vie chez ces patients s'associe à une plus grande fréquence de pathologies chroniques.

La comorbidité se définit comme l'association de pathologies chroniques actives associées à une pathologie index qui motive la prise en charge [6]. Cette définition met l'accent sur un contexte, ici la fibrillation atriale, qui orientera la prise en compte des autres pathologies chroniques actives.

On estime qu'une FA non valvulaire augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique par cinq et représente environ 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux aux États-Unis [7]. Chez les patients âgés entre 80 et 89 ans, la FA représenterait la cause de 24 % des accidents vasculaires cérébraux [8]. À côté des événements majeurs ischémiques, la FA est également associée à une augmentation du risque de déclin cognitif [9-11], de dépression [12, 13], ou de perte d'autonomie même en l'absence d'accident ischémique cérébral [10]. De nombreuses pathologies sont fréquemment associées à la survenue et à la persistance d'une FA. Peu d'études se sont intéressées à décrire l'ensemble des comorbidités associées à la FA. Parmi celles-ci, une étude réalisée en Californie réalisée à partir d'une base de données de l'assurance-maladie [14], une autre en Hollande mais qui observe un nombre limité de comorbidités [15], et une troisième en Grande-Bretagne sur un nombre relativement limité de sujets [16]. Parmi les comorbidités les plus fréquemment associées à la FA, on note les cardiopathies ischémiques, les insuffisances cardiaques et l'hypertension artérielle. Environ 35 % des patients entre 45 et 64 ans ont un autre facteur de risque d'accident ischémique cérébral et 53 % au-delà de 75 ans [17]. Alors que le diabète est le facteur de risque vasculaire le plus souvent associé à une FA chez l'homme, l'hypertension l'est chez la femme. D'autres comorbidités sont également associées telles que les pathologies psychiatriques, le syndrome démentiel, l'épilepsie, les cancers et les pathologies hépatiques chroniques. Plusieurs études ont montré la relation entre FA et broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [18-20]. Ce risque semble en rapport avec un syndrome d'apnée du sommeil associé à la BPCO [21].

Dans le contexte de la fibrillation atriale, les recherches sur les comorbidités visent essentiellement à définir le risque ischémique ou hémorragique, avec l'objectif de poser l'indication d'un traitement anticoagulant préventif en visant la meilleure efficacité, tout en assurant une sécurité suffisante. Dans le cadre du traitement anticoagulant qui associe à la fois une marge thérapeutique étroite et un risque iatrogénique majeur avec l'hémorragie cérébrale, la discussion risque/bénéfice est un enjeu majeur. C'est pourquoi l'analyse des comorbidités a été dominée par la recherche d'outils prédictifs du risque ischémique (score CHADS 2, CHA2DS2-VASc) et du risque hémorragique (HAS-Bled, HEMORR2HAGES).

Mais l'augmentation conjointe avec l'âge du risque de survenue d'une fibrillation atriale, du risque ischémique et du risque hémorragique et, en pratique, la survenue parfois d'hémorragie que l'évaluation initiale ne permettait pas de prévoir, incite à examiner les comorbidités associées à la FA avec plus d'attention. En particulier, la représentativité des sujets inclus dans les grandes études de validation des traitements est parfois remise en cause au regard des sujets âgés pris en charge en pratique courante.

Après plusieurs décennies où les traitements antivitamine K étaient les traitements anticoagulants à long terme seuls disponibles, de nouveaux anticoagulants ont fait leur apparition. Il s'agit d'inhibiteurs directs du facteur X ou de traitement inhibiteur de la thrombine qui ont montré leur efficacité dans la prévention de la survenue d'événements emboliques cérébraux au cours de la fibrillation atriale.

Le but de cette étude est de comparer les profils de comorbidité des patients inclus dans les grandes études de validation des nouveaux traitements anticoagulants, et celui des patients inclus dans les études observationnelles.

Méthode

Afin de décrire les comorbidités observées en association à la fibrillation atriale, dans les études d'intervention et les études observationnelles, une recherche bibliographique en deux temps a été réalisée.

Dans un premier temps ont été considérées les études citées par la commission de transparence de la Haute autorité de santé pour l'autorisation de mise sur le marché des trois nouveaux anticoagulants actuellement autorisés pour la prévention du risque embolique dans le contexte de la fibrillation atriale non valvulaire. Ainsi ont été prises en compte l'étude Rely [22], citée par le document de la commission de transparence concernant le dabigatran [23], l'étude Rocket AF [24], pour le rivaroxaban [25] et les études Aristotle [26] et Averroes [27] pour l'apixaban [28].

Dans un deuxième temps ont été recherchés sur la base PubMed les articles concernant la fibrillation atriale non valvulaire chez des sujets adultes et comportant des sujets de plus de 65 ans. Ont été retenus les articles qui donnaient des informations sur la proportion de patients présentant les différentes comorbidités associées à la fibrillation atriale et dont les effectifs dépassaient 1 000 sujets afin d'être considéré comme un échantillon observationnel de population.

Un total de 128 articles a été ainsi obtenu. Après lecture des abstracts, 35 études ont été triées, puis, après lecture du texte complet, 7 articles ont été retenus. Mais 3 articles, bien qu'incluant des personnes âgées de plus de 80 ans ont été écartés car les effectifs étaient faibles (42, 64 et 53 patients, respectivement). Ainsi 4 articles sont considérés pour l'analyse.

L'analyse est descriptive observationnelle portant sur le pourcentage de patients présentant les différentes comorbidités en fonction des études et le type de comorbidités rapportées.

Résultats

Les résultats concernent les comorbidités des études princeps et les comorbidités des études observationnelles intéressant des sujets âgés.

Les comorbidités rapportées dans les études princeps

Les 4 études princeps sur lesquelles se fondent les avis de la commission de la transparence sont rapportées dans le *tableau 1*. Les effectifs de ces études vont de 2 808 à 18 113 patients. Les âges moyens ou médians sont de 70 ans et plus. L'étude Rely a la moyenne la plus élevée à 77,0 ± 10,6 ans. Il s'agit majoritairement de population masculine (de 59 à 64,5 %). Des différences importantes apparaissent pour la proportion d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). En effet, si 3 études rapportent ces antécédents chez 14 à 20,3 %, l'étude Rocket AF montre une proportion plus importante de 54,9 % des sujets ayant présenté un AVC ou un AIT. Les antécédents d'infarctus du myocarde sont proches, aux environs de 16 %. Les insuffisances cardiaques sont également plus fréquentes dans l'étude Rocket AF à 62,2 %, alors qu'elles se situent à 40 % ou en deçà pour les trois autres études. On constate également une proportion plus importante de diabète dans cette étude à 40,4 %, alors que les autres études montrent une proportion de l'ordre de 19 à 25 %. Cette différence est également observée dans une moindre mesure pour l'hypertension artérielle. Les scores de CHADS-2 sont comparables, seule Rocket AF montre une proportion de 87 % des sujets au-dessus du score 2 alors qu'il se situe autour de 30 % pour les autres études.

Au-delà de ces comorbidités communes aux quatre études, d'autres sont rapportées de manière isolée. Seule l'étude du rivaroxaban (Rocket AF) [23] montre la proportion de patients présentant une BPCO (10,6 %) ou une artériopathie périphérique (5,6 %) et l'étude d'apixaban (Aristotle) [25], la proportion de patients ayant présenté une chute dans l'année précédente (4,2 %). Aucun score global de comorbidité n'est rapporté dans les 4 études.

Comorbidités dans les études observationnelles

Plusieurs études visent à décrire, en « vie-réelle », la prise en charge de patients présentant une FA (*tableau 2*).

L'étude de Cohen *et al.* [29] vise à décrire les caractéristiques et la prise en charge des patients ambulatoires présentant une FA ou un antécédent de FA. Ainsi 1 331 patients d'un âge moyen de 74 ± 11 ans (58,8 % masculin) ont été colligés de manière transversale, multicentrique et rétrospective. Cet échantillon de population comprenait des FA paroxystiques (38,2 %), des FA persistantes (10 %) et des FA permanentes (51,8 %). Environ 80 % avaient un facteur de risque vasculaire associé, 83 % un traitement anticoagulant et 20 % un antiagrégant plaquettaire.

Tableau 1. Fréquence des différentes comorbidités rapportées dans les études d'intervention princeps des nouveaux anticoagulants.
Table 1. *Frequency of comorbidities in the pivotal studies of the new oral anticoagulants.*

	Rely (dabigatran)	Rocket AF (rivaroxaban)	Aristotle (apixaban)	Averroes (apixaban)
Référence	[22]	[24]	[26]	[27]
N	18 113	7 131	9 120	2 808
Age (ans)	77,0 ± 10,6[a]	73 [65-78][b]	70 [63-76][b]	70 ± 9[a]
Male (%)	63,2 - 64,3[c]	63	64,5	59
Antécédent d'AVC ou d'AIT (%)	19,9 - 20,3[c]	54,9	19,2	14
Antécédent d'infarctus du myocarde (%)	16,8 - 16,9[c]	16,6	14,5	-
Insuffisance cardiaque (%)	31,8 - 32,2[c]	62,6	35,5	40
Diabète (%)	23,1 - 23,4[c]	40,4	25	19
Hypertension artérielle (%)	78,8 - 78,9[c]	90,3	87,3	86
CHADS 2 Score 0 ou 1 (%)	32,2 - 32,2[c]	-	34	36
CHADS 2 Score 2 (%)	34,7 - 35,2[c]	13	35,8	37
CHADS 2 Score 3-6 (%)	32,6 - 32,7[c]	87	30,2	27

a : moyenne ± déviation standard ; b : médiane [valeurs extrêmes] ; c : proportion dans le groupe dabigatran 110 mg-150 mg ; (-) : valeurs non disponibles dans l'article.

Tableau 2. Fréquence des différentes comorbidités rapportées dans les études observationnelles.
Table 2. *Frequency of comorbidities in the observational studies.*

	Epha	Charlemagne	Turakhia	Sandhu
Références	[29]	[5]	[33]	[34]
N	1 331	84 603	105 165	24 076
Age (ans)	74 ± 11[a]		73,4±9,7[a]	76[b]
Male (%)	58,8	57,7	-	53,8
Antécédent d'AVC ou d'AIT (%)	14,9	1,2	5,5	17,4
Antécédent d'infarctus du myocarde (%)	25,9	-	38,9	53
Insuffisance cardiaque (%)	32,3	2,2	12,8	40,2
Diabète (%)	20	-	25,5	23,7
Hypertension artérielle (%)	80,2	33,9	58,8	-
CHADS 2 Score 0 ou 1 (%)	-	-	49,9	-
CHADS 2 Score 2 (%)	-	-	43,9	-
CHADS 2 Score 3-6 (%)	-	-	6,2	-

a : moyenne ± déviation standard ; b : médiane ; (-) : valeurs non disponibles dans l'article.

Charlemagne *et al.* [30] rapportent une revue de la littérature de la prévalence et de l'incidence de la FA en France. L'étude porte sur une analyse des publications prenant en compte les comorbidités ainsi que les données françaises de mortalité et d'hospitalisation à partir du PMSI[1]. Dans cette étude, la prévalence de la FA est estimée entre 600 000 et 1 million de personnes en France dont les deux tiers ont plus de 75 ans. L'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. Cette étude rapporte, entre 2005 et 2008, une augmentation de 26 % du nombre de patients hospitalisés pour une FA. Parmi les comorbidités les plus souvent associées, 70 % sont cardiaques. Parmi les facteurs de risques vasculaires, outre l'hypertension artérielle et le diabète, l'obésité augmente de 50 % le risque de FA dans les deux sexes [31] et le tabagisme uniquement chez les femmes [32].

L'étude de Turakhia *et al.* [33] rapporte les données d'une étude (*The retrospective evaluation and assessment of therapies on AF* (TREAT-AF)) issues d'une population de la *Veterans health administration* qui recueille les données de patients ayant un diagnostic de découverte de FA entre 2004 et 2008. Cette population de 141 642 patients âgés en moyenne de 72,3 ± 10,2 ans (1,48 % de femmes) était suivie en cardiologie pour 25,8 % d'entre eux, les autres en médecine interne. Les patients de cardiologie avaient un niveau de comorbidité plus élevé au regard du score de CHADS 2 (1,8 *vs* 1,6 ; $p < 0,0001$).

Sandhu *et al.* [34] colligent les données de 46 440 patients (73 ans en médiane ; 52,8 % d'hommes) dans l'État de l'Alberta au Canada entre 2000 et 2005. Il s'agit de patients vus à l'hôpital, dont 29 % en consultations externes. Les patients vus en hospitalisation ont un niveau de comorbidité plus élevé que ceux venus en consultation externe. Les auteurs rapportent une diminution des diagnostics de découverte de fibrillation en hospitalisation conventionnelle par rapport à ceux observés en consultations externes au cours de la période de l'étude.

Dans ces études, les moyennes d'âge se situent aux environs de 75 ans. La proportion d'hommes, aux alentours de 55 %, est différente du sex-ratio de la population générale où les femmes sont majoritaires dans ces tranches d'âge. La proportion des différentes comorbidités est comparable dans les études de Cohen [29] et de Sandhu [34], à l'exception de la proportion d'infarctus du myocarde qui est le double dans l'étude de Sandhu (53 *vs* 25,9 %).

Par contraste, l'étude de Charlemagne *et al.* [30] constate une proportion très faible des comorbidités, par exemple 1,2 % d'antécédents d'AVC, ou 2,2 % d'insuffisance cardiaque. L'étude de Turakhia *et al.* [33] quant à elle est intermédiaire. Les AVC sont peu représentés (5,5 %), alors que les infarctus du myocarde ont une prévalence proche de celle des autres études (38,9 %).

Comparaison des études princeps et observationnelles

La comparaison entre les études princeps et observationnelles montre des moyennes d'âge et un sex-ratio comparables. Que ce soient les antécédents d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance rénale, de diabète ou d'hypertension artérielle, les études observationnelles montrent des niveaux de comorbidités inférieurs à ceux des études princeps. Les études de Charlemagne et de Turakhia [5, 33] rapportant les niveaux les plus faibles et l'étude Rocket AF [24] les plus élevés.

[1] PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'informations.

Discussion

La comparaison des études princeps et des études observationnelles montre une tendance vers un niveau de comorbidité plus faible dans les études observationnelles.

Ce résultat vient à l'encontre des remarques habituelles qui sont faites sur les études d'intervention qui, par la rigueur des critères d'inclusion et d'exclusion, trieraient des sujets âgés plutôt en meilleure santé que ceux de la « vrai-vie », comme il est d'usage de nommer l'utilisation clinique des traitements. Ces remarques tendent à alerter le clinicien sur la possibilité d'une moins bonne tolérance ou d'une moindre efficacité des traitements lorsqu'ils sont prescrits en pratique clinique par rapport aux données issues des études d'intervention. Or, nous observons plutôt une tendance inverse dans ce travail. Une explication plausible serait la nécessité pour les investigateurs des études d'intervention de recueillir un nombre suffisant d'événements thrombotiques pour démontrer l'efficacité des traitements anticoagulants. En effet, du nombre prévisible de ces événements découlera le nombre de sujets nécessaire, et par conséquence, la faisabilité et le coût de l'étude. D'où une tendance à recruter des patients au niveau de risque suffisant par l'intermédiaire d'une échelle d'évaluation du risque embolique telle que le CHADS-VASc, afin d'avoir le maximum d'événements thrombotiques tout en incluant le nombre de sujets nécessaires le plus réduit. Mais dans le même temps où l'on recrute des patients à haut niveau de risque thrombotique, on inclut également des patients à haut niveau de comorbidité. Ceci est d'autant plus marqué dans le cas de la FA, maladie dont le terrain est volontiers celui de la comorbidité y compris de pathologies non vasculaires (par exemple les patients porteurs de broncho-pneumopathie obstructive chronique [18, 20]). Ainsi dans le cas de ces études visant à valider l'utilisation des anticoagulants dans le contexte de la FA, le recrutement concentre les risques et il en résulte un niveau plus élevé que celui des patients pris en charge en pratique clinique usuelle.

Cette observation est confortée par les premières études rapportant la prescription des nouveaux anticoagulants en population générale. Ainsi, Larsen *et al.* [35] examinent l'efficacité et la tolérance de 4 978 patients traités par dabigatran comparés à 8 936 traités par warfarine pour une prévention du risque embolique lors d'une FA en population générale au Danemark. Après un suivi médian de 10,5 [valeurs extrêmes : 7,9-13,4] mois, le nombre d'événements emboliques cérébraux ou périphériques était comparable chez les patients recevant le dabigatran ou la warfarine. La mortalité était statistiquement inférieure dans le groupe dabigatran, que ce soit avec la dose de 110 mg (HR : 0,79 [IC 95% : 0,65-0,95] ou de 150 mg (0,57 [0,40-0,80]), deux fois par jour. Ces deux doses sont également associées à une moindre fréquence d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire. La tolérance était également meilleure dans le groupe dabigatran avec une réduction des hémorragies cérébrales pour la dose de 110 mg (0,24 [0,08-0,56]) et de 150 mg (0,08 [0,01-0,40]). Les saignements d'origine gastro-intestinale étaient diminués avec la dose de 110 mg (0,06 [0,37-0,93]) et non de 150 mg qui elle, était comparable à la warfarine. Les auteurs rapportent la comparaison des profils de comorbidité des sujets suivis dans la « vie-réelle » (*real-world*) avec ceux inclus dans l'étude princeps Rely [21]. Si les populations de la cohorte danoise et de l'étude Rely sont comparables pour l'âge (70,8 *vs* 71,8 ans), et la distribution des sexes (femmes : 43,5 *vs* 36,4 %), la cohorte danoise présente moins de comorbidités que l'échantillon de l'étude d'intervention Rely, que ce soit en termes d'antécédents, d'AVC, d'infarctus du myocarde, de diabète ou d'hypertension artérielle. Le score de CHADS-2 moyen est également inférieur (1,17 ± 1,18 *vs* 2,13 ± 1,13) avec une proportion de CHADS-2 ≥ 3 moindre de moitié (14,2 % (2047/12220) *vs* 32,5 % (5882/12231) ; $p < 0,0001$).

Ainsi la remarque d'une faible représentativité des études d'intervention, par sélection de patients en moins bonne santé que ceux rencontrés dans la pratique clinique, en particulier chez les sujets âgés, se confirme dans cette

Points clés

- La fibrillation atriale chez le sujet âgé est associée à des comorbidités soit en relation avec le risque embolique ou ischémique soit en dehors du risque cardiovasculaire.
- Les sujets âgés présentent plus souvent des fibrillations atriales dans un contexte de comorbidité.
- Le niveau de comorbidités observé dans les études observationnelles a une tendance à être moins important que dans les études d'intervention.
- Ce résultat est paradoxal avec l'affirmation que les patients des études d'intervention seraient en meilleure santé. L'explication réside probablement dans la nécessité à recruter des patients à haut risque pour obtenir des résultats sur la prévention du risque par les anticoagulants.
- En population générale, le niveau de comorbidité étant moindre, on peut estimer que le risque lié à l'utilisation des nouveaux anticoagulants ne sera pas supérieur à celui des études d'intervention.

première étude observationnelle. Les auteurs précisent que les patients qui avaient un suivi pendant un an ou plus tiraient un plus grand bénéfice en termes d'efficacité et de tolérance que ceux traités par warfarine.

Ces résultats amènent à considérer que le risque lié à l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants, sous réserve stricte d'un usage correct, en particulier dans le respect d'une fonction rénale adaptée, ne devrait pas être supérieur à celui observé dans les études d'intervention, pris en compte pour l'autorisation de mise sur le marché.

Liens d'intérêts : Boehringer-Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers-Squibb.

Références

1. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 819-26.

2. Haute autorité de santé. *Fibrillation auriculaire*. Saint-Denis La Plaine : Haute autorité de santé, 2007.

3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, *et al*. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 949-53.

4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, *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. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Dievart F, De Groote P, *et al*. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 ; 104 : 115-24.

6. Yancik R, Ershler W, Satariano W, Hazzard W, Cohen H, Ferruci L. Report of the National institute on aging task force on comorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 275-80.

7. Fang MC, Chen J, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly. *Am J Med* 2007 ; 120 : 481-7.

8. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006 ; 37 : 1969-74.

9. Mead GE, Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001 ; 10 : 35-43.

10. Jozwiak A, Guzik P, Mathew A, Wykretowicz A, Wysocki H. Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficits with impaired cognitive function in hospitalized patients > or =65 years of age. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 1238-41.

11. Bilato C, Corti MC, Baggio G, Rampazzo D, Cutolo A, Iliceto S, *et al*. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009 ; 104 : 1092-7.

12. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007 ; 132 : 1259-64.

13. Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P, *et al*. for the Atrial fibrillation and congestive heart failure investigators. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2009 ; 120 : 134-40.

14. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with non-valvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 927-34.

15. Langenberg M, Hellemons BS, van Ree JW, Vermeer F, Lodder J, Schouten HJ, *et al*. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ* 1996 ; 313 : 1534.

16. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998 ; 352 : 1167-71.

17. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *Br J Gen Pract* 2001 ; 51 : 884-6.

18. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, *et al*. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997 ; 96 : 2455-61.

19. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 1012-6.

20. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y, *et al*. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013 ; 24 : 148-54.

21. Ganga HV, Nair SU, Puppala VK, Miller WL. Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: a retrospective cohort study. *J Geriatr Cardiol* 2013 ; 10 : 129-34.

22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al*. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-51.

23. Haute autorité de Santé. Commission de la transparence, avis du 29 février 2012, Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg.

24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al*. Rocket AF Investigators. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 883-91.

25. Haute autorité de santé. Commission de la transparence, avis du 14 mars 2012 Xarelto 15 mg et Xarelto 20 mg.

26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 981-92.

27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al*. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 806-17.

28. Haute autorité de Santé. Commission de la transparence, avis du 18 janvier 2012, Eliquis 2,5 mg.

29. Cohen A, Dallongeville J, Durand-Zaleski I, Bouée S, Le Heuzey JY ; EPHA Investigators. Characteristics and management of outpatients with history of or current atrial fibrillation: the observational French EPHA study. *Arch Cardiovasc Dis* 2010 ; 103 : 376-87.

30. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévart F, de Groote P, *et al*. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 ; 104 : 115-24.

31. Wang TJ, Parise H, Levy D. Obesity and the risk of newonset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 ; 292 : 2471-7.

32. Wolf PA, Abbott RD. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991 ; 22 : 983-8.

33. Turakhia MP, Hoang DD, Xu X, Frayne S, Schmitt S, Yang F, *et al*. Differences and trends in stroke prevention anticoagulation in primary care vs cardiology specialty management of new atrial fibrillation: The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF (TREAT-AF) study. *Am Heart J* 2013 ; 165 : 93-101.

34. Sandhu RK, Bakal JA, Ezckowitz JA, McAlister FA. The epidemiology of atrial fibrillation in adults depends on locale of diagnosis. *Am Heart J* 2011 ; 161 : 986-92.

35. LarsenTB, Rasmussen LH, Skjöth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, *et al*. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in « real-world » patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 61 : 2264-73.