



# Fibrillation auriculaire et anticoagulation: update 2007

Stefan Tschopp<sup>a</sup>, Hans-Werner Werth<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine, Kantonsspital Aarau, <sup>b</sup> Cardiologie, Viollier AG, Bâle

## Quintessence

- La fibrillation auriculaire est subdivisée en forme *paroxystique* (autolimitée, <7 jours), *persistante* (non autolimitée, >7 jours) et *permanente* (cardioversion sans effet ou pas faite).
- La prévalence est d'environ 1% dans la population générale, avec nette augmentation à un âge avancé (environ 9% chez les plus de 80 ans).
- Stratification du risque au moyen des critères CHADS<sub>2</sub> (insuffisance cardiaque [cardiac failure], hypertension, âge, diabète et ictus [stroke, compte double]).
- Diminution du risque relatif des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 62% (dérivés coumariniques contre placebo) et de 22% (acide acétylsalicylique contre placebo).
- Dans la comparaison directe entre dérivés coumariniques et acide acétylsalicylique (AAS), diminution du risque de 36% en faveur des premiers.
- Facteurs de haut risque: ancien AVC, attaques d'ischémie transitoire (TIA) ou embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire cardiaque.
- Facteurs de risque modérés: âge >75 ans, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) <35%, diabète.
- Aucun facteur de risque: AAS 81–325 mg/j.
- Un facteur de risque modéré: AAS 100 mg/j ou phenprocoumone (Marcoumar®) ou acénocoumarol (Sintrom®) (INR 2–3, but 2,5).
- Un facteur de haut risque ou plus d'un facteur de risque modéré: phenprocoumone ou acénocoumarol (INR 2–3, but 2,5).
- Le risque d'hémorragies intra- et extracrâniennes augmente avec l'âge, mais leurs complications fatales sont rares et une anticoagulation peut signifier un bénéfice net même chez des patients très âgés en fibrillation auriculaire, après en avoir soigneusement pesé le risque.

## Summary

### Atrial fibrillation and anticoagulation: update 2007

- *Patterns of atrial fibrillation:* paroxysmal (<7 days), persistent (>7 days), permanent (cardioversion failed or not attempted).
- *Estimated prevalence of about 1% in the general population, increasing with age to 9% in the over-80s.*
- *Risk stratification according to CHADS<sub>2</sub> score (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke [doubled]).*
- *Relative stroke risk reduction by 62% (coumarins vs. placebo) and 22% (acetylsalicylic acid [ASS] vs. placebo) respectively.*
- *Relative stroke risk reduction by 36% (coumarins vs. ASS).*
- *High-risk factor: previous stroke, transitory ischemic attack (TIA) or embolism, mitral stenosis, prosthetic heart valve.*

## Introduction

La fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque chronique la plus fréquente imposant un traitement. En Europe, pour un total de 450 millions d'habitants, 4,5 à 9 millions en sont atteints. En plus de différentes stratégies de stabilisation du rythme, l'anticoagulation est le pilier essentiel du traitement, vu la crainte notamment des complications thromboemboliques cérébrales. Malgré l'évidence, les registres montrent que l'application en pratique clinique est souvent hésitante, surtout chez les patients pour lesquels il s'agit de peser le risque d'un tel traitement contre son éventuel bénéfice.

Cet aperçu présente la stratification du risque en fonction des données les plus importantes, pour étayer la spécificité et la sécurité de l'anticoagulation.

## Définitions

La fibrillation auriculaire est une arythmie cardiaque supraventriculaire caractérisée par des décharges auriculaires à haute fréquence (350–700/min), incoordonnées, avec transmission irrégulière aux ventricules.

La subdivision en fibrillation auriculaire *paroxystique* (autolimitée, <7 jours), *persistante* (non autolimitée, >7 jours) et *permanente* (cardioversion sans effet ou pas faite) s'est imposée (tab. 1 ↩).

Tableau 1. Classification de la fibrillation auriculaire.

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| Paroxystique | <7 jours (en général <24 h)        |
| Persistante  | >7 jours                           |
| Permanente   | Cardioversion sans succès, accepté |

Sa prévalence est estimée entre 0,4 et 2% (environ 1% dans la population générale), avec nette augmentation à un âge avancé (environ 9% chez les plus de 80 ans) [1].

## Conséquences cliniques de la fibrillation auriculaire

La disparition de la contraction auriculaire coordonnée et la durée plus brève de la diastole en

- *Moderate-risk factors: age  $\geq 75$  years, hypertension, heart failure, left ventricular ejection fraction  $\leq 35\%$ , diabetes mellitus.*
- *No risk factors: ASS 81–325 mg/d.*
- *One moderate-risk factor: ASS 81–325 mg/d or phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) or acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) (INR 2–3, target 2.5).*
- *Any high-risk factor or more than one moderate-risk factor: phenprocoumon or acenocoumarol (INR 2–3, target 2.5).*
- *The risk of intracranial and extracranial bleeding increases with age, but in most cases the benefit outweighs the risk even in very old people.*

cas de tachycardie diminuent le remplissage ventriculaire. Avec un cœur sain, la contraction auriculaire réalise le quart environ du remplissage diastolique, et donc de la précharge. Avec la diminution de la compliance ventriculaire, par exemple sur fond de cardiopathie hypertensive, cette proportion augmente même encore par rapport au remplissage passif. Alors qu'un cœur sain tolère généralement bien la disparition de la contraction auriculaire dans la fibrillation auriculaire, une *insuffisance cardiaque* peut rapidement se développer avec une fonction ventriculaire systolique et/ou diastolique diminuée.

La complication la plus redoutée de la fibrillation auriculaire est la *thromboembolie artérielle*, cérébrale surtout. Environ 20% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont secondaires à une thromboembolie sur fibrillation auriculaire.


Dans les 48 heures suivant le déclenchement d'une fibrillation auriculaire, la probabilité de la formation de thrombi sur absence de contraction de l'oreillette gauche, et surtout de l'auricule gauche, est relativement faible. Mais elle augmente nettement avec le temps et rend un traitement antithrombotique indispensable.

Même après cardioversion en rythme sinusal – électrique, médicamenteuse ou spontanée – le risque de thromboembolie n'est absolument pas supprimé: il se produit bien plutôt une phase critique d'*atrial stunning* favorisant la formation de nouveaux thrombi, qui pourront plus tard être mobilisés par le rétablissement de la contraction auriculaire. Cet «atrial stunning» est le plus marqué immédiatement après la cardioversion et peut se prolonger jusqu'à guérison complète, soit après plusieurs semaines.

### Stratification du risque

Le risque de thromboembolie peut varier considérablement en fonction de l'âge et de la comorbidité d'un patient en fibrillation auriculaire, raison pour laquelle une stratification de ce risque est utile pour estimer le risque d'AVC, surtout s'il y a des craintes ou des restrictions vis-à-vis d'un traitement anticoagulant. Si le risque est faible,

l'alternative peut parfois être l'acide acétylsalicyclique (AAS).

D'anciennes *attaques d'ischémie transitoire (TIA), d'anciens AVC, une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, l'âge* et le *diabète* sont actuellement bien établis comme facteurs de risque indépendants de thromboembolie cérébrale associée à une fibrillation auriculaire non valvulaire [2]. Les *critères CHADS<sub>2</sub>* (insuffisance cardiaque [cardiac failure], hypertension, âge, diabète et ictus [stroke, compte double], v. tab. 2 ) sont un système à points utile pour estimer l'incidence annuelle des AVC [3]. Ce risque augmente d'un facteur 10 avec le total des points (score 6), autrement dit: d'environ 1,9% sans facteur de risque à 18,2% en présence de tous les facteurs de risque cités.

Les facteurs de risque «faible» (âge 65–75 ans, sexe féminin, cardiopathie coronaire et hyperthyroïdie) peuvent eux aussi intervenir dans les cas limites.

### Evidence du traitement antithrombotique

Dans une méta-analyse de 16 études randomisées publiées jusqu'en 1999 sur l'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire, la comparaison entre dérivés coumariniques et placebo a montré une *diminution de 62% du risque relatif d'accident vasculaire cérébral* (IC 95%; 48–72%), mais leur effet en prévention secondaire a été plus important (68%) qu'en prévention primaire (59%) [4].

La diminution du risque absolu de l'AVC en prévention primaire a été de 2,7% (4,6 contre 1,9%) par an, avec un number needed to treat (NNT) de 37 patients devant être traités pendant un an pour prévenir un AVC.

**Tableau 2. Risque d'accident vasculaire cérébral de patients en fibrillation auriculaire non valvulaire.**

| Critères de risque CHADS <sub>2</sub> | Score |
|---------------------------------------|-------|
| Anamnèse d'AVC ou de TIA              | 2     |
| Age >75 ans                           | 1     |
| Hypertension artérielle               | 1     |
| Diabète                               | 1     |
| Insuffisance cardiaque                | 1     |

| Patients (n = 1733) | Incidence annuelle d'AVC (% par an) (IC 95%) | Score CHADS <sub>2</sub> |
|---------------------|--|--------------------------|
| 120                 | 1,9 (1,2–3)                                  | 0                        |
| 463                 | 2,8 (2–3,8)                                  | 1                        |
| 523                 | 4 (3,1–5,1)                                  | 2                        |
| 337                 | 5,9 (4,6–7,3)                                | 3                        |
| 220                 | 8,5 (6,3–11,1)                               | 4                        |
| 65                  | 12,5 (8,2–17,5)                              | 5                        |
| 5                   | 18,2 (10,5–27,4)                             | 6                        |

En prévention secondaire, la diminution du risque absolu a été de 8,4% (12,3 contre 3,9%) par an, avec un NNT de 12 patients par an.

Une *inhibition de l'adhésivité plaquettaire par AAS a diminué l'incidence de l'accident vasculaire cérébral de 22% au total* (IC 95%; 2-38%) par rapport au placebo.

La diminution du risque absolu en prévention primaire a donc été de 1,5% (5,2 contre 3,7%) par an, avec un NNT de 67 patients. En prévention secondaire, la diminution de ce risque a été de 2,5% (12,9 contre 10,4%) par an, avec un NNT de 40 patients.

Ce qui frappe, c'est le maigre bénéfice de l'AAS par rapport aux coumarines, surtout en prévention secondaire. En ne prenant que les AVC graves, invalidants, l'avantage de l'AAS sur le placebo n'est pas significatif dans la plupart des études. Mais il est le plus important dans les AVC discrets, non invalidants, ce qui permet de conclure que l'AAS est moins efficace dans les accidents cardioemboliques (cliniquement plus graves) que dans les accidents athérombotiques ou les embolies artério-artérielles.

Dans la *comparaison directe des dérivés coumariniques à l'AAS*, cette méta-analyse a montré une diminution du risque relatif d'AVC de 36% au total (IC 95%; 14-52%) en faveur des antagonistes de la vitamine K.

*L'association dérivés coumariniques et AAS* n'a donné aucun avantage sur la monothérapie par coumarines, mais a augmenté le risque d'hémorragies, surtout chez les patients très âgés [5].

Le traitement par AAS et dérivé coumarinique à dose fixe (avec un INR moyen <2) s'est avéré moins bon qu'une coumarine à dose adaptée (INR 2-3) [6].


En août 2006, les deux plus importantes sociétés de cardiologie américaines (American College of Cardiology [ACC] et American Heart Association [AHA]) ont publié une actualisation des directives de management de la fibrillation auriculaire, en association avec la European Society

of Cardiology (ESC) [7]. Le choix du traitement antithrombotique dépend ici du profil de risque.

## Traitement antithrombotique

Le traitement anticoagulant est revalorisé dans la dernière version des guidelines. Le premier épisode de fibrillation auriculaire déjà devrait faire procéder à une évaluation du risque et à l'éventuelle mise en route de l'anticoagulation. Les résultats de la Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation montrent que la mortalité à un an des patients ayant une fibrillation auriculaire «first detected» est plus élevée que celle des patients ayant une fibrillation paroxystique ou persistante (déjà traités, c.-à-d. anticoagulés). [8].

Les patients ayant une fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente et un ou plusieurs facteurs de risque modéré, ou un seul facteur de risque élevé, ont besoin d'une anticoagulation orale avec un INR (international normalized ratio) cible de 2,5. Si la fibrillation est valvulaire, l'INR cible peut même être plus élevé (2,5-3,5 après prothèse valvulaire).

*L'acide acétylsalicylique* n'est une alternative que chez les patients sans facteur de risque, ou ayant tout au plus un facteur de risque modéré; dans les cas limites, les facteurs de risque dit «faible» peuvent intervenir dans les réflexions thérapeutiques (tab. 3 )

L'expression «*lone atrial fibrillation*» est réservée aux patients de moins de 60 ans n'ayant absolument aucun facteur de risque. Ils peuvent être traités par AAS, une anticoagulation orale ne leur est pas recommandée. Les changements de profil de risque au cours de l'évolution doivent être pris en compte.

Bien que les preuves que le *flutter auriculaire* soit à l'origine de thromboembolies ne soient pas évidentes, la même attitude thérapeutique que pour la fibrillation est recommandée.

Tableau 3. Traitement antithrombotique de patients en fibrillation auriculaire.

| Catégorie de risque   | Traitement recommandé                                      |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Aucun facteur de risque   | AAS, 81-325 mg   |                                     |
| Un facteur de risque modéré                                     | AAS, 81-325 mg ou dérivé coumarinique (INR 2-3; cible 2,5) |                                     |
| Un facteur de haut risque ou plus d'un facteur de risque modéré | Dérivé coumarinique (INR 2-3; cible 2,5) <sup>1</sup>      |                                     |
| <b>Facteur de risque faible</b>                                 | <b>Facteur de risque modéré</b>                            | <b>Facteur de haut risque</b>       |
| Sexe féminin  | Age ≥75 ans  | Anamnèse d'AVC, de TIA ou d'embolie |
| Age 65-74 ans   | Hypertension artérielle                                    | Sténose mitrale                     |
| Cardiopathie coronaire  | Insuffisance cardiaque                                     | Prothèse valvulaire cardiaque       |
| Hyperthyroïdie  | LVEF ≤35%  |                                     |
|   | Diabète  |                                     |

<sup>1</sup> Avec valve mécanique INR cible 2,5-3,5.

## Risques du traitement antithrombotique

Du fait de son effet, un traitement antithrombotique fait augmenter la tendance hémorragique et augmente l'incidence d'hémorragies spontanées, ce qui peut avoir des conséquences parfois fatales.

Dans la méta-analyse de Hart déjà citée, l'incidence des hémorragies *intracrâniennes* sous placebo a été de 0,1% par an contre 0,3% par an sous anticoagulation orale (et de 0,2% sous AAS); des hémorragies extracrâniennes significatives se sont produites à raison de 0,6% par an sous placebo, avec une augmentation absolue de 0,3% par an sous coumarines (risque relatif 2,4; IC 1,2-4,6). La différence entre AAS et placebo

n'a pas été significative à cet égard. La moyenne d'âge des patients incorporés était de 69 ans.

Comparativement à la diminution de l'incidence des AVC sous coumarines (absolue de 2,7% par an avec un risque modéré et de 8,4% par an avec un risque élevé), cette augmentation des complications hémorragiques significatives semble donc très faible, et le calcul bénéfice-risque dans ce collectif parle nettement en faveur de l'anticoagulation à dose adaptée en cas de fibrillation auriculaire. Ce calcul est étayé de manière impressionnante par la diminution de la mortalité globale dans les groupes anticoagulés, de 1,6% par an (OR 26%; IC 4-43%).

Mais cette méta-analyse comporte également des limitations; selon les données épidémiologiques actuelles, la moyenne d'âge des patients en fibrillation auriculaire est actuellement de 75 ans, ce qui signifie que les patients âgés et très âgés étaient sous-représentés dans les études randomisées (seulement 20% des plus de 75 ans). Les chiffres de la Euro Heart Survey ont montré que même en pratique clinique courante, les patients de plus de 80 ans sont nettement moins souvent anticoagulés, même si l'indication est évidente, malgré le fait que ce groupe à comorbidité élevée selon son score de risque précisément profiterait le plus d'un traitement anticoagulant.

Une étude d'observation d'une clinique hollandaise d'anticoagulation publiée en 2005 a montré chez des patients en fibrillation auriculaire une augmentation en fonction de l'âge des hémorragies significatives de 0,5% par an chez les moins de 60 ans, de 1,9% par an chez les 60-70 ans, de 3% par an chez les 70-80 ans, et finalement de 4,5% par an chez les plus de 80 ans [9]. Cette progression significative s'est faite aux dépens des hémorragies non mortelles (gastro-intestinales surtout), alors que les accidents fatals (essentiellement intracrâniens) n'ont été que légèrement plus nombreux dans les classes d'âge

les plus hautes (0,3% par an chez les plus de 80 ans). A remarquer que l'INR cible chez ces patients était encore à 3 (jusqu'à 3,5).

L'influence de l'âge et de l'intensité de la coagulation a été décrite également par Fang et al. dans une étude de contrôle de cas publiée en 2004, qui a recruté 170 patients victimes d'hémorragies intracrâniennes sous coumarines [10]. Ces auteurs ont pu montrer que l'incidence des hémorragies intracrâniennes ne change pas notablement dans les classes d'âge de 60 à 79 ans, mais qu'elle augmente par contre légèrement chez les 80 à 84 ans et nettement chez les  $\geq 85$  ans (OR 2,5; IC 95; 1,3-4,7).

Encore plus impressionnante que cette augmentation en fonction de l'âge, l'augmentation du risque d'hémorragies en fonction de l'intensité de l'anticoagulation: avec un INR cible de 2-3, l'incidence des hémorragies intracrâniennes a augmenté d'un facteur de 4,6 (IC 2,3-9,4) pour un INR de 3,5 à 3,9, et de 8,8 (IC 4,6-17) pour un INR  $\geq 4$ . L'incidence des hémorragies n'a pas diminué avec un INR  $\leq 2$ , ce qui fait qu'un INR cible plus bas (chez les patients âgés) ne leur confère pas de meilleure protection, mais bien au contraire augmente leur risque de thromboembolie.

Le risque d'hémorragies intra- et extracrâniennes augmente donc comme prévu en fonction de l'âge, mais les complications fatales restent rares et même pour les patients très âgés, après avoir soigneusement pesé le risque, un traitement anticoagulant peut représenter un bénéfice net. Y a-t-il pour ainsi dire une limite d'âge à l'anticoagulation? Les données actuelles ne permettent de donner que des réponses spéculatives.

Le risque hémorragique dépend dans une large mesure de l'intensité de l'anticoagulation orale (fig. 1) [11, 12], et un contrôle rigoureux doit être assuré (au moins deux tiers des contrôles dans le domaine cible, aucun excès). Il faut également tenir compte d'un métabolisme plus lent des coumarines, sans oublier la comédication souvent abondante chez les patients âgés.

Nous saisissons cette opportunité de rappeler les nombreuses interactions de la phenprocoumone avec d'autres médicaments (tab. 4). Mentionnons en particulier l'adaptation de la dose lors de la mise en route d'un traitement d'amiodarone, puissant inhibiteur des cytochromes 2C9 et 3A4, rendant indispensable la diminution de la dose de phenprocoumone.

### Contrôle du rythme ou de la fréquence?

Dans cet aperçu, nous voulons nous limiter à l'anticoagulation orale dans la fibrillation auriculaire, et ceci d'autant plus que des études récentes montrent que le concept du seul contrôle de la fréquence cardiaque est certainement tout aussi bon que celui du rythme chez la plupart des patients.

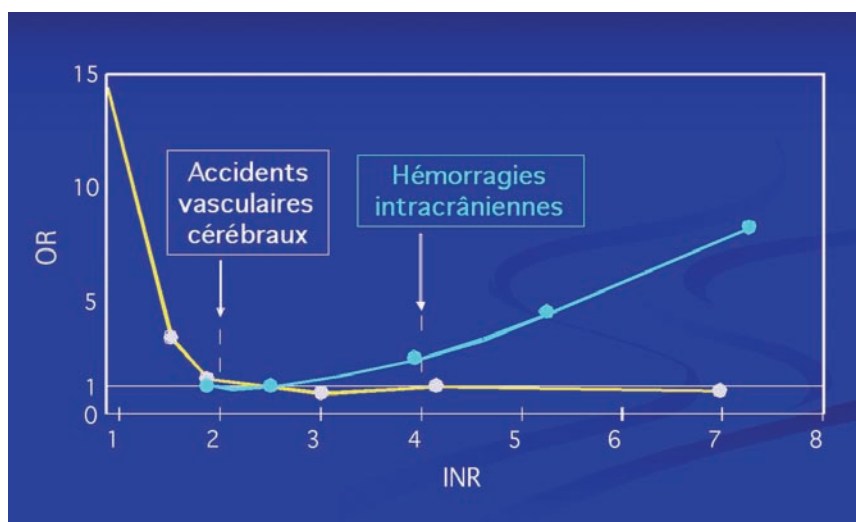


Figure 1  
La bonne dose (warfarine) (adaptée d'après Hylek et al. [11, 12]).

## Anticoagulation et cardioversion

Si la décision de cardioversion est prise (par ex. chez des patients symptomatiques ou en insuffisance cardiaque), elle doit être précédée d'une anticoagulation orale d'au moins trois semaines (trois semaines dans le domaine thérapeutique!), pour autant que la fibrillation auriculaire soit installée depuis plus de 48 heures. Indépendamment du résultat de la cardioversion, elle devra être poursuivie *au minimum* quatre semaines, pour les raisons physiopathologiques citées plus haut («atrial stunning»).

Il est possible de renoncer à l'anticoagulation de trois semaines si une échocardiographie transœsophagienne a permis d'exclure tout thrombus auriculaire et si une anticoagulation thérapeutique est mise en route immédiatement (héparine/phenprocoumone) [13].

Si, à cause d'une instabilité hémodynamique, une cardioversion est indiquée en urgence, il est recommandé de commencer d'emblée par une héparine non fractionnée. Les données sur les héparines de bas poids moléculaire sont limitées dans cette indication.

## Fibrillation auriculaire et revascularisation du myocarde

Après infarctus aigu du myocarde, la prophylaxie secondaire par AAS est le standard, et après implantation de stents c'est un traitement par clopidogrel qui est recommandé pendant une année (pour les stents médicamenteux). Avec une fibrillation auriculaire et une constellation à risque (tab. 3), une anticoagulation orale est indiquée, qui ne peut être remplacée par l'association AAS et clopidogrel.

**Tableau 4. Interactions (phenprocoumone: isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P450).**

| Potentiation  | Atténuation                                |
|---|--|
| Amiodarone  | Barbituriques                              |
| Allopurinol   | Phénytoïne                                 |
| Cimétidine  | Carbamazépine                              |
| Phénylbutazone et analogues                                       | Rifampicine                                |
| Acide acétylsalicylique (hautes doses)                            | Griséofulvine                              |
| Métronidazole, sulfonamides, céphalosporines NMTT, ciprofloxacine | Colestyramine, colestipol                  |
| Kétoconazole et autres antimycosiques imidazolés                  | Œstrogènes                                 |
| Hormones thyroïdiennes  | 6-mercaptopurine                           |
| Statines et fibrates  | Phytomédicaments contenant du millepertuis |

Avec les données limitées à l'heure actuelle, les discussions sont animées sur le fait que les patients ayant un infarctus avec dénivellation ST (STEMI), un stent et une fibrillation auriculaire doivent recevoir une «triple association». Les directives américaines de 2004 sur les STEMI recommandent dans un tel cas une association clopidogrel, AAS et anticoagulation orale [14]. Les nouvelles directives européennes-américaines de 2006 sur le traitement de la fibrillation auriculaire ne recommandent, en plus du clopidogrel en tant que prophylaxie de la thrombose de stent, que l'anticoagulation, car l'AAS n'apporte aucun bénéfice supplémentaire et ne fait qu'augmenter le risque d'hémorragies [7]. Les modalités de traitement doivent en tout cas être discutées avec les cardiologues concernés, car les données sur ce sujet sont restreintes [15].

## Interruption de l'anticoagulation orale à des fins diagnostiques et thérapeutiques

Les nouvelles directives disent toutes que l'anticoagulation orale peut être interrompue jusqu'à sept jours avant des interventions diagnostiques ou thérapeutiques à haut risque d'hémorragies, sans substitution par une héparine (de bas poids moléculaire). Mais cela n'est pas valable pour les patients à haut risque, par ex. victimes d'un précédent accident vasculaire cérébral (TIA ou ictus) ou d'embolies systémiques. Dans de telles situations, une substitution par une héparine (de bas poids moléculaire) est impérative.

## Alternatives et perspectives

L'indobufène, inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase, administré deux fois par jour par voie orale, non disponible en Suisse, n'a montré aucune différence par rapport à la warfarine sur le paramètre principal (incidence combinée d'ictus non fatal, embolie pulmonaire ou systémique, infarctus non fatal et mort vasculaire), dans une étude italienne chez des patients en fibrillation auriculaire non valvulaire et victimes d'un accident cérébral récent [16].

Le ximélagatran, inhibiteur direct de la thrombine, administré deux fois par jour par voie orale sans monitoring, s'est avéré aussi efficace que la warfarine, mais a été retiré du marché en raison de son hépatotoxicité nette [17].

L'association AAS et clopidogrel a été moins bonne que le traitement par warfarine [18].

L'idraparinux, un pentasaccharide inhibiteur du facteur Xa, administré une fois par semaine par voie sous-cutanée et n'exigeant aucun monitoring, est actuellement évalué dans une étude de phase III (AMADEUS) [19].

## Remerciements

Nous remercions le Professeur Dr Dieter Conen, Médecin-chef de Médecine, Hôpital cantonal Aarau, d'avoir lu ce manuscrit de son regard critique.

## Références

- 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(18):2370-5.
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. *Stroke*. 1999;30:1223-9.
- 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(22):2864-70.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
- Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(4):215-7.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet*. 1996;348(9028):633-8.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. 2006;27(16):1979-2030 / *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906 / *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
- WCC Barcelona 9/2006, preliminary results.
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1527-32.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745-52.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):897-902.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540-6.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al., Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20.
- Kushner FG, Antman EM. Oral anticoagulation for atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction: new evidence to guide clinical practice. *Circulation*. 2005;112(21):3212-4.
- Sinnaeve PR. The good, the bad, and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation. *Eur Heart J*. 2007;28(6):657-8.
- Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in non-rheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke*. 1997;28(5):1015-21.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al., SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(6):690-8.
- ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
- Donnan GA, Dewey HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? *Lancet Neurol*. 2004;3(5):305-8.

Correspondance:  
Dr Stefan Tschopp  
Oberarzt  
Medizinische Klinik  
Kantonsspital  
Tellstrasse  
CH-5001 Aarau  
[stefan.tschopp@ksa.ch](mailto:stefan.tschopp@ksa.ch)