

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques®

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Le rôle de l'anticoagulation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

PAR GILLIAN NESBITT, M.D. et IQWAL MANGAT, M.D.

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie soutenue la plus fréquente. On estime que plus de 200 000 Canadiens souffrent de ce trouble du rythme et en 2000, 555 hospitalisations pour 100 000 personnes au Canada étaient attribuées à la FA ou au flutter auriculaire<sup>1</sup>. La prévalence de la FA dépend de l'âge : > 5 % des sujets âgés de plus de 80 ans en sont victimes et environ 70 % des sujets atteints de FA sont âgés de 65 à 85 ans. Il n'existe pas de différences entre les sexes dans l'incidence ou la prévalence de cette affection. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la FA, et nous nous concentrons particulièrement sur la mortalité et la morbidité associées à cette affection, sur les défis et les limites de l'anticoagulation, y compris la stratification des risques, les questions relatives à la cardioversion et sur les nouveaux traitements (p. ex. les inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs plaquettaires).

### Signification clinique

Les auteurs de la *Framingham Heart Study* ont évalué plus de 8000 hommes et femmes âgés de plus de 40 ans et ont découvert que l'incidence de la FA pendant toute la vie était de 1 cas pour 6, même en l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'infarctus du myocarde (IM)<sup>2</sup>. Malgré l'augmentation de la prévalence de la FA avec l'âge, de nombreux jeunes patients sans facteurs de risque peuvent également souffrir de FA et parfois, ils peuvent en fait être plus symptomatiques lors d'épisodes intermittents spontanément résolutifs que les sujets âgés souffrant de FA persistante ou permanente.

La morbidité importante associée à la FA est directement liée à la sensation de battements de cœur rapides et irréguliers et aux conséquences indirectes de la FA, incluant un débit cardiaque réduit et une pression artérielle gauche accrue, qui se manifestent habituellement comme l'un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Fatigue
- Dyspnée à l'effort
- Présyncope
- Un malaise général important

La thromboembolie et plus précisément, l'accident vasculaire cérébral (AVC), sont l'une des conséquences cliniques les plus importantes de la FA. Une méta-analyse récente de 6 études randomisées et contrôlées a révélé que 5,4 % des patients atteints de FA sont décédés de maladie vasculaire et 4,6 % ont subi un AVC mortel ou non mortel<sup>3</sup>. La *Framingham Heart Study* a examiné l'impact de la FA sur l'incidence de l'AVC chez 5070 participants après 34 ans de suivi. L'étude a démontré que le pourcentage d'AVC attribuable à la FA augmente avec l'âge. Les investigateurs ont conclu que la FA est une cause majeure d'AVC, en particulier parmi les patients âgés. De plus, étant donné que chez les patients atteints de FA il est nécessaire d'optimiser et de surveiller le traitement pharmacologique en cours, y compris l'anticoagulation, même la FA stable chronique a un impact significatif sur l'économie de la santé. Chez les sujets hospitalisés appariés en fonction de l'âge et du diagnostic, la présence de FA augmente significativement la durée du séjour à l'hôpital et le coût de l'hospitalisation<sup>4</sup>. Enfin, dans de multiples études rétrospectives de cohortes de patients, la FA a été associée à une augmentation de la mortalité d'un facteur de 1,5 à 1,9, compte tenu de facteurs de risque tels que l'âge, l'hypertension, le tabagisme, le diabète, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'IM, l'insuffisance cardiaque congestive, la cardiopathie valvulaire et l'AVC ou l'ischémie cérébrale transitoire<sup>3</sup>.

Une étude de cohorte prospective d'une durée de 3 ans a comparé > 13 000 patients hospitalisés atteints de FA et d'un autre trouble cardiovasculaire, à une cohorte appariée qui n'était pas atteinte de FA<sup>4</sup>. Cette étude a révélé une mortalité significativement plus élevée dans le groupe de patients atteints de FA. Malgré ce risque connu, le traitement pharmacologique de la FA n'a jamais réduit la mortalité. La pathophysiologie de la FA associée à une mortalité accrue n'a pas été complètement élucidée, mais des complications thromboemboliques secondaires au thrombus dû à la stase dans l'appendice auriculaire gauche, une activation plaquettaire accrue et/ou une association à d'autres maladies vasculaires athérosclérotiques et à une athéroembolie subséquente pourraient être en partie responsables.

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD  
Bradley H. Strauss, MD

### Hôpital St. Michael's

30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



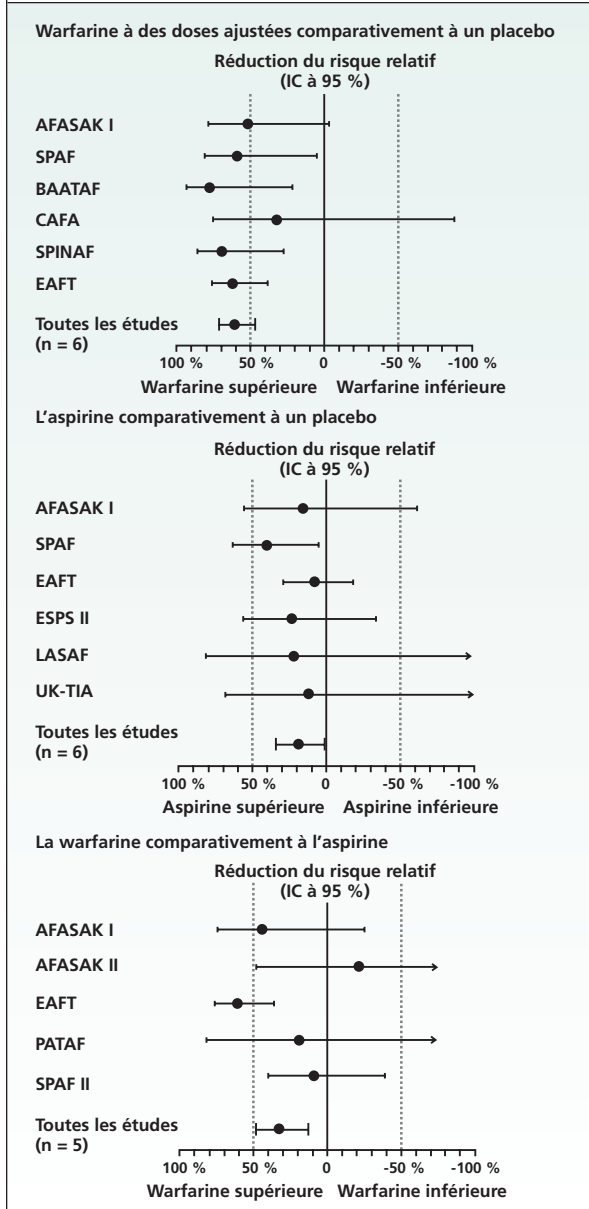
Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



**Figure 1 : L'anticoagulation orale avec la warfarine ou l'aspirine est supérieure au placebo**



Reproduit avec la permission de Hart RG, et al. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.  
 AFASAK = Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulant Therapy Study  
 SPAF = Stroke Prevention and Atrial Fibrillation trial  
 BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation  
 CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation study  
 SPINAF = Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation study  
 EAFT = European Atrial Fibrillation Trial  
 ESPS II = The Second European Stroke Prevention Study  
 LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, and Atrial Fibrillation Pilot Study  
 UK-TIA = UK Transient Ischemic Attack trial  
 PATAF = Primary Prevention of Atrial Thromboembolism in Non-rheumatic Atrial Fibrillation

## Rôle de l'anticoagulation

Les recommandations relatives à l'anticoagulation sont fondées sur de multiples études qui ont principalement évalué l'aspirine et la warfarine chez divers groupes de patients atteints de FA. On notera que plusieurs études randomisées importantes montrent indépendamment et globalement dans une méta-analyse (figure 1) que l'anticoagulation orale avec la warfarine ou l'AAS est supérieure au placebo pour prévenir les complications

thromboemboliques chez les patients atteints de FA<sup>5-11,13</sup>. De plus, la warfarine est supérieure à l'AAS chez les patients qui présentent des caractéristiques à haut risque (décrites ci-dessus)<sup>11-15</sup>. Ainsi, l'AAS est généralement prescrit aux patients atteints de FA qui ne présentent pas de telles caractéristiques à haut risque ou chez qui le risque perçu d'hémorragie excessive attribuable à la warfarine l'emporte sur son avantage potentiel. Ces données démontrent qu'il n'y a pas de traitement efficace ciblant les complications vasculaires de la FA.

## Stratification du risque – À qui prescrire une anticoagulation ?

Quel que soit le type de FA, certains facteurs de risque spécifiques au patient entraînent un risque accru d'AVC en présence de FA. Ces facteurs de risque sont bien acceptés et permettent la stratification des patients atteints de FA en catégories à risque élevé, à faible risque et à risque modéré. Bien qu'il soit évident que chez les patients présentant un risque élevé, l'anticoagulation avec des agents antithrombotiques présente un avantage contrairement à ceux présentant un faible risque, les recommandations pour les patients présentant un risque modéré ne sont pas définitives et sont habituellement laissées à l'appréciation du médecin.

Malheureusement, bien qu'un grand nombre d'études aient été menées afin d'évaluer l'efficacité de divers traitements anticoagulants chez des patients atteints de FA, nombre d'entre elles n'avaient pas adopté la même définition d'un risque élevé ou d'un faible risque<sup>11,16,17</sup>. En général, les patients présentant un risque élevé sont ceux qui présentent un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Âge > 75 ans
- Présence d'hypertension
- Dysfonction du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque congestive
- Cardiopathie rhumatismale
- Antécédents de thromboembolie

De plus, on considère que les patients âgés de plus de 60 ans atteints de diabète ou de coronaropathie présentent également un risque élevé. Les patients présentant un faible risque sont ceux âgés de moins de 60 ans qui ne présentent pas l'un des facteurs de risque élevé ci-dessus<sup>18</sup>. Une étude de population sur l'histoire naturelle de la « FA isolée » – définie comme l'absence de maladie cardiopulmonaire associée ou de maladie déclenchante – a indiqué que le risque d'AVC chez ces sujets était très faible, soit de 1,3 % lors d'un suivi de 15 ans<sup>19</sup>.

Les lignes directrices généralement acceptées sur l'anticoagulation des patients atteints de FA, décrites dans une publication conjointe de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association et de la Société européenne de cardiologie, sont indiquées dans le tableau 1. Depuis la publication de ces lignes directrices, d'autres efforts ont été déployés, afin de définir plus précisément le risque attribuable aux caractéristiques clés du patient. Le groupe de la *Framingham Study* a créé un profil de risque en utilisant certains prédicteurs de risque dans une étude communautaire de patients atteints de FA non rhumatismale nouvellement diagnostiquée pour déterminer le risque d'AVC à 5 ans<sup>20</sup>. Ils ont identifié l'élévation de la tension artérielle et l'âge comme des facteurs de risque supplémentaires, avec la présence du diabète et d'antécédents d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire comme deux autres facteurs indépendants influant sur le risque d'AVC. Les risques supplémentaires associés à l'âge et à la tension artérielle suggèrent que le risque thromboembolique chez les patients atteints de FA est un continuum, nécessitant une réévaluation dans le temps. Cela est indiqué graphiquement dans la figure 2.

**Tableau 1 : Approche fondée sur le risque concernant le traitement antithrombotique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire**

Caractéristiques des patients	Traitement antithrombotique	Grade recommandé
Âgés <60 ans, pas de cardiopathie (FA isolée) ou aucun traitement	Aspirine (325 mg par jour)	I
Âgés <60 ans, cardiopathie mais pas de facteurs de risque*	Aspirine (325 mg par jour)	I
Âgés ≥60 ans, pas de facteurs de risque*	Aspirine (325 mg par jour)	I
Âgés ≥60 ans, atteints de diabète sucré ou de coronaropathie	Anticoagulation orale (INR 2,0-3,0) Addition d'aspirine, 81 à 162 mg par jour optionnelle	I IIb
Âgés ≥75 ans, en particulier les femmes	Anticoagulation orale (INR ≈2,0)	I
IC		
Fraction d'éjection du VG ≤0,35, thyrotoxicose et hypertension	Anticoagulation orale (INR 2,0-3,0)	I
Cardiopathie rhumatismale (sténose mitrale)	Anticoagulation orale (INR 2,5-3,5 ou plus peut être approprié)	I
Valvules prothétiques		
Antécédents de thromboembolie		
Thrombus auriculaire persistant à l'ÉTO		

Reproduit d'après les lignes directrices de AHA/ACC/ESC. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):44.

FA = fibrillation auriculaire ; IC = insuffisance cardiaque ; INR = rapport international normalisé ; VG = ventricule gauche ; ÉTO = échocardiographie transoesophagienne.

\* Les facteurs de risque de thromboembolie comprennent une fraction d'éjection du VG < 0,35 et des antécédents d'hypertension.

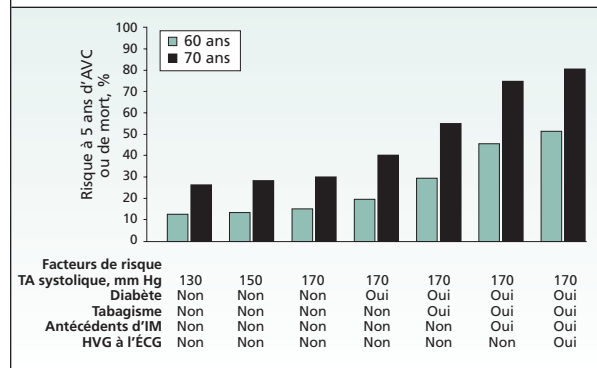
## Rythme et risque

Le risque annualisé d'ischémie cérébrale est similaire chez les patients atteints de FA paroxystique (épisodes spontanément résolutifs) et chez ceux atteints de FA permanente<sup>21</sup>. Cependant, jusqu'à récemment, la communauté médicale était d'un commun accord pour traiter énergiquement les patients atteints de FA au moyen de médicaments antiarythmiques, afin de maintenir le rythme sinusal en vue de réduire les complications thromboemboliques. Des études récentes ont évalué l'impact des stratégies thérapeutiques visant à contrôler la fréquence cardiaque comparativement au rythme cardiaque sur la mortalité et la thromboembolie chez des patients atteints de FA. Bien que l'on n'ait identifié aucune différence dans la mortalité, les données regroupées des études AFFIRM<sup>22</sup>, RACE<sup>23</sup>, STAF<sup>24</sup> et PIAF<sup>25</sup> démontrent une tendance à une augmentation des événements cérébro-vasculaires chez les patients qui ont été assignés à la stratégie de contrôle du rythme. Des explications possibles de cette tendance sont l'efficacité relativement faible des médicaments antiarythmiques pour éliminer tous les épisodes de FA et la probabilité que les patients présentant des épisodes asymptomatiques de FA que l'on juge « guéris » (et qui ne prennent donc plus d'anticoagulants) continuent de présenter un risque accru d'événements emboliques. Ces études indiquent donc pour le moins qu'un traitement antiarythmique agressif n'est pas associé à une amélioration du pronostic et les patients dont le rythme sinusal est maintenu devraient probablement continuer leur traitement anticoagulant à vie.

## La cardioversion dans les cas de FA

Ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques* vise principalement à examiner l'anticoagulation à long terme dans les cas de FA. Cependant, il faut mentionner une situation clinique

**Figure 2 : Impact des facteurs de risque sélectionnés sur le risque prédit à 5 ans d'AVC ou de mort**



Reproduit avec la permission de Wang TJ, et al. *JAMA* 2003;290(8):1049-56.

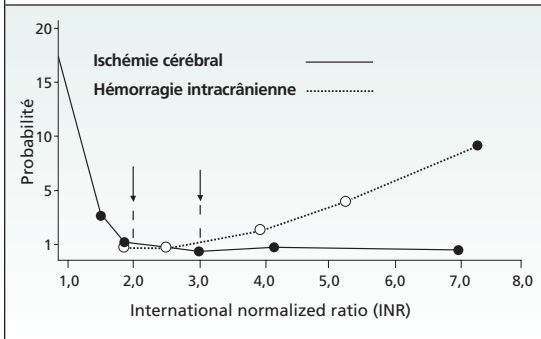
Les taux d'événements prédits s'appliquent aux hommes et aux femmes non atteints de valvulopathie. L'ÉCG indique une hypertrophie du ventricule gauche électrocardiographique ; IM = infarctus du myocarde ; AVC = accident vasculaire cérébral

fréquente chez ces patients – à savoir la cardioversion électrique. Il est généralement accepté que le risque d'AVC est plus élevé peu de temps avant et après la cardioversion en raison de la sidération auriculaire et de la dissociation électromécanique transitoire qui entraîne potentiellement une stase et la formation d'un thrombus, que la cardioversion soit chimique ou électrique<sup>26-30</sup>. Il est généralement accepté que chez les patients qui ne répondent pas aux exigences d'un traitement anticoagulant à long terme et qui ont besoin d'une cardioversion dans les 48 heures de l'apparition de la FA, il n'est pas nécessaire d'administrer un traitement anticoagulant avant ou après la cardioversion. Cela s'explique théoriquement par le fait que la formation d'un thrombus nécessite probablement une FA d'une durée > 48 heures et que la sidération après la cardioversion d'une FA d'une durée < 48 heures est minime. Cependant, malheureusement, aucune étude clinique contrôlée n'a évalué l'innocuité de cette approche. Certainement, pour les patients qui ont souffert de FA pendant plus de 48 heures, l'approche standard est l'anticoagulation thérapeutique pendant au moins 3 à 4 semaines avant et après la cardioversion. La nécessité d'une anticoagulation prolongée après l'intervention est fondée sur des études qui démontrent que 98 % des événements thromboemboliques surviennent jusqu'à 10 jours après la cardioversion<sup>31</sup>.

Une autre stratégie thérapeutique en faveur de l'anticoagulation un peu avant et après la cardioversion a été étudiée dans l'étude ACUTE<sup>32</sup>. Les patients atteints de FA pendant > 48 heures ont été assignés au traitement conventionnel (tel que décrit ci-dessus) ou à un traitement guidé par une échocardiographie transoesophagienne (ÉTO). Dans les deux groupes, on a amorcé un traitement anticoagulant lors de la randomisation, le groupe de traitement guidé par ÉTO ayant reçu initialement de l'héparine intraveineuse. Si l'on constatait à l'ÉTO qu'aucun thrombus n'était présent, la cardioversion (électrique ou pharmacologique) était initiée lorsque le patient recevait de l'héparine, puis il recevait de la warfarine pendant 4 semaines. L'étude n'avait pas une puissance statistique suffisante, mais les résultats n'ont révélé aucune différence statistiquement significative dans le taux d'embolisation systémique entre les deux groupes de traitement (0,8 % pour le groupe de traitement guidé par ÉTO, 0,5 % pour le groupe de traitement conventionnel,  $p = 0,50$ ) et l'on a noté un nombre réduit d'hémorragies dans le groupe de traitement guidé par ÉTO.

On observera que le nombre de décès était plus élevé lors du suivi dans le groupe de traitement guidé par ÉTO (2,4 % vs 1 %). Cependant, ce taux n'atteignait pas le seuil de la signification statistique. Malgré ces limites et ces résultats, les auteurs ont conclu que le traitement guidé par ÉTO est une option sûre et efficace.

**Figure 3 : Le maintien d'un INR entre 2,0 et 3,0 est un défi unique. Au dessus de 3,0, le risque de hémorragie augmente.**



Reproduit d'après les lignes directrices de AHA/ACC/ESC. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):47.

Dans l'ensemble, cette approche ne devrait probablement être utilisée que chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de traitement anticoagulant avant la cardioversion pour des raisons techniques, médicales ou autres. Le reste des patients présentant une FA d'une durée > 48 heures ou d'une durée inconnue devrait simplement recevoir un traitement anticoagulant pendant 3 à 4 semaines avant et après la cardioversion.

### Limites de l'utilisation de la warfarine

De toute évidence, la warfarine est le traitement le plus efficace actuellement commercialisé pour prévenir les complications thromboemboliques chez les sujets à risque atteints de FA. Cependant, peut-être davantage que d'autres traitements médicaux, la warfarine comporte des risques importants, des contre-indications et des difficultés qui limitent son utilisation clinique.

Le risque le plus important est le taux excessif d'hémorragie. Des études ont montré que le risque relatif d'hémorragie majeure associée à l'anticoagulation orale est de 1,5 à 2 fois plus élevé que le risque relatif observé avec les agents antiplaquetaires<sup>33</sup>. Le risque d'hémorragie est compliqué encore d'avantage par la fenêtre thérapeutique étroite de la warfarine. En présence de FA, le risque thromboembolique n'est réduit significativement que lorsque le rapport international normalisé (IRN) chez le patient recevant la warfarine est maintenu dans la gamme de 2,0 à 3,0. Au-dessous de 2,0, le traitement à la warfarine devient moins efficace et le risque de thromboembolie est accru. Au-dessus de 3,0, le risque de complications hémorragiques augmente, incluant la complication potentiellement mortelle que représente l'hémorragie intracrânienne ou l'hémorragie gastro-intestinale massive. Ce défi thérapeutique est illustré graphiquement dans la figure 3.

Le maintien de l'INR entre 2,0 et 3,0 est un défi clinique. Cependant, il est essentiel pour un pronostic favorable. Hylek et coll. ont étudié 596 patients atteints de FA et hospitalisés pour une ischémie cérébrale<sup>34</sup>. Les patients ont été stratifiés selon le type d'anticoagulation reçue et dans le groupe recevant la warfarine, on a établi deux sous-catégories : ceux dont l'INR est inférieur à 2,0 et ceux dont l'INR est supérieur à 2,0. Chez les patients dont l'INR à l'admission était sous-thérapeutique (< 2,0), le pronostic était significativement moins bon que chez ceux dont l'INR se situait dans la gamme thérapeutique à l'admission et semblable à celui des patients qui ne prenaient que de l'AAS. Cela

indique que le traitement avec Coumadin est essentiel non seulement pour la prévention de la thromboembolie, mais également pour maintenir un pronostic positif en cas d'apparition d'une thromboembolie.

Les contre-indications à la warfarine limitent également son utilisation chez certains patients, notamment ceux ayant les caractéristiques suivantes : antécédents d'hémorragie intracrânienne, hypertension mal stabilisée, abus d'alcool, utilisation concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, hémorragie gastro-intestinale/génito-urinaire récente, anémie inexpliquée et prédisposition au traumatisme. Dans une étude de cohorte contemporaine importante composée de patients ambulatoires atteints de FA, Go et ses collègues ont constaté que chez 17,5 % d'entre eux, la warfarine était contre-indiquée<sup>35</sup>.

Une autre difficulté associée à l'administration de la warfarine est la présence d'interactions multiples avec certains régimes alimentaires qui peuvent modifier l'INR obtenu avec une dose donnée. Les interactions alimentaires sont principalement dues aux aliments à forte teneur en vitamine K pouvant augmenter les besoins en warfarine ou réduire l'INR. Il existe suffisamment de données indiquant que les patients recevant de la warfarine doivent suivre un régime alimentaire dont la teneur en vitamine K est constante d'un jour à l'autre et qui répond aux recommandations diététiques de 65 à 80 microgrammes par jour<sup>36</sup>. Les aliments ayant une teneur particulièrement élevée en vitamine K comprennent les asperges, le brocoli, les choux de Bruxelles, le chou, les feuilles de chou vert et les épinards. Les interactions médicamenteuses sont généralement associées à la clairance modifiée de Coumadin et peuvent accroître ou réduire les besoins en ce médicament. Les antibiotiques peuvent en fait réduire les besoins en Coumadin en appauvrissant la flore bactérienne qui est essentielle à la synthèse de la vitamine K. Dans l'ensemble, les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant à la warfarine doivent être surveillés plus fréquemment que d'habitude lorsque de nouveaux médicaments sont prescrits.

Bien que le risque d'hémorragie associée à la warfarine soit réel, une surveillance étroite des valeurs de l'INR, l'éducation du patient et le fait d'éviter la warfarine chez les patients présentant des contre-indications documentées à ce médicament devraient créer un bon équilibre entre les risques et les avantages. Cependant, dans le « monde réel », il n'est pas facile de suivre les recommandations sur l'utilisation de la warfarine chez les patients atteints de FA. Dans l'étude de Go (mentionnée ci-dessus), 11,082 patients atteints de FA présentaient  $\geq 1$  facteur de risque de thromboembolie et ne présentaient aucune contre-indication connue au traitement à la warfarine. Les taux de prescription de la warfarine dans cette cohorte n'étaient que de 35 % à 61 %, le taux d'utilisation le plus bas s'appliquant à la population de patients âgés de plus de 85 ans – c'est-à-dire la population chez qui l'utilisation de la warfarine offrirait le plus de bienfaits<sup>35</sup>. De plus, parmi les patients qui reçoivent une anticoagulation, une minorité (44 %) atteint la gamme cible lors de toutes les évaluations ponctuelles, 38 % étaient au-dessous de la valeur cible et 18 % se situaient au-dessus de la valeur cible<sup>37</sup>. Ainsi, bien que les études cliniques indiquent que l'utilisation de la warfarine avec un INR cible de 2 à 3 est associée à une réduction significative du taux de thromboembolie, les limites pratiques de l'utilisation de ce médicament altèrent significativement la capacité à limiter efficacement les complications thromboemboliques dans cette population de patients.

## Nouveaux traitements

### *Inhibiteurs directs de la thrombine*

Actuellement, les études sont axées sur de nouveaux traitements dont l'efficacité peut égaler ou possiblement surpasser celle de la warfarine, sans comporter les limites qu'elle présente. Une classe intéressante de médicaments actuellement à l'étude est les inhibiteurs directs de la thrombine. Traditionnellement, ces médicaments n'étaient administrés que par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Cependant, récemment, des préparations orales ont été testées. Cette classe offre plusieurs avantages potentiels incluant une pharmacocinétique prévisible, une posologie fixe, aucune surveillance de la coagulation, un intervalle thérapeutique plus large et des interactions minimales avec certains régimes alimentaires.

Le médicament le plus notable appartenant à cette classe de médicaments est le ximelagatran. Bien que ce médicament ait été étudié dans de nombreuses affections médicales différentes nécessitant un traitement anticoagulant – incluant la prophylaxie et le traitement de la thrombose veineuse profonde – le groupe responsable de le tester dans le traitement de la FA est le groupe d'investigateurs de l'étude SPORTIF (*Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation*). Après que les essais initiaux aient démontré l'innocuité et la tolérabilité du médicament, son efficacité a été testée tout d'abord chez un groupe important de patients atteints de FA dans l'étude ouverte SPORTIF III<sup>38</sup>. Ultérieurement, SPORTIF V, une étude importante randomisée et à double insu, a comparé le ximelagatran à dose fixe (36 mg BID) à la warfarine à des doses ajustées chez des patients atteints de FA non valvulaire et présentant des facteurs de risque d'AVC<sup>39</sup>. Alors que l'étude SPORTIF III a été menée dans 23 pays dans le monde, l'étude SPORTIF IV n'a été menée qu'en Amérique du Nord. SPORTIF V était une étude de non infériorité. Au cours de cette étude, le groupe recevant la dose ajustée de warfarine a été bien contrôlé sur le plan de l'anticoagulation et 83 % des patients ont obtenu un INR cible de 2,0 à 3,0. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, ce type de contrôle est significativement supérieur au type de contrôle possible dans la communauté.

Le paramètre primaire des deux études était l'ischémie cérébrale. Il a été démontré que le ximelagatran n'était pas inférieur à la warfarine dans les deux études et après l'analyse des données regroupées. Bien que l'on n'ait pas noté de différences significatives dans le taux d'hémorragie intracérébrale (0,06 % dans les deux groupes) ou d'épisodes d'hémorragie majeure (2,4 % avec le ximelagatran vs 3,1 % avec la warfarine,  $p = 0,16$ ), le nombre d'épisodes hémorragiques mineurs était significativement moins élevé dans le groupe recevant le ximelagatran (37 % vs 47 %,  $p < 0,0001$ ). On notera que lors de l'évaluation de l'utilité des anticoagulants, il est utile d'examiner un paramètre de nature plus clinique (p. ex. l'association de l'ischémie cérébrale, de l'hémorragie majeure et de la mortalité). Lorsque cette analyse a été effectuée, on a noté qu'il n'y avait pas de différence significative dans les événements totaux d'après les données de l'étude SPORTIF V (5,8 % avec le ximelagatran vs 6,3 % avec la warfarine). Cependant, l'analyse des données regroupées indique une réduction significative des événements avec le ximelagatran comparativement à la warfarine (5,2 % vs 6,2 %,  $p = 0,038$ ).

Malgré ces résultats prometteurs, la *Food and Drug Administration* américaine n'a pas approuvé le ximelagatran en raison d'un événement indésirable (élévation du taux d'enzymes

hépatiques à plus de 3 fois les valeurs témoins chez environ 6 % des patients). En général, le taux des enzymes hépatiques retourne à son niveau initial lorsque l'on arrête le traitement et la hausse de ce taux survient principalement durant les 4 à 6 premiers mois, suggérant qu'une supervision initiale étroite peut permettre d'identifier les patients à risque. Cependant, durant l'étude, on a enregistré au moins un décès, que l'on présume être dû à la toxicité hépatique du médicament et par conséquent, la FDA a recommandé d'effectuer des études plus approfondies avant que le ximelagatran soit homologué pour cette indication.

### *Inhibition plaquettaire*

Étant donné les résultats des études randomisées de grande envergure menées initialement qui démontrent clairement la supériorité de la warfarine sur l'aspirine dans la prévention de la thromboembolie chez les patients atteints de FA, les traitements novateurs ont été axés sur la modification des voies de la coagulation. Cependant, il est plausible qu'une grande partie du taux supplémentaire de décès dans ce groupe de patients soit due aux événements vasculaires qui peuvent être ciblés plus efficacement avec des agents antiplaquettaires qu'avec les agents antithrombotiques. Cet argument est renforcé par le fait que la warfarine, un agent antithrombotique actuellement approuvé et commercialisé, a des limites importantes (tel qu'indiqué ci-dessus). Par conséquent, on s'est concentré sur le clopidogrel, un inhibiteur antiplaquettaire. Sa supériorité sur l'aspirine a déjà été démontrée chez des patients atteints de maladie vasculaire dans l'étude importante CAPRIE<sup>40</sup> qui a démontré une réduction importante du taux du paramètre combiné incluant l'accident vasculaire cérébral, l'IM et la mort vasculaire. De plus, l'étude CAPRIE a démontré l'innocuité et l'efficacité de l'association de l'AAS et du clopidogrel pour réduire le taux d'AVC, d'IM ou de mort vasculaire dans les syndromes coronariens aigus.

Sur la base de ces résultats, l'étude ACTIVE (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) a assigné les patients atteints de FA qui présentent un risque élevé d'événements vasculaires (incluant l'ischémie cérébrale) à l'un des 2 groupes de traitement. L'étude ACTIVE W a assigné les patients à une anticoagulation orale avec la warfarine ou à un traitement d'association comprenant le clopidogrel plus l'aspirine, alors que l'étude ACTIVE A a assigné les patients non admissibles à la warfarine à l'aspirine plus un placebo comparativement à l'aspirine plus le clopidogrel. L'étude a recruté environ 15 000 patients dans le monde, et la durée moyenne du suivi est de 3 ans. On prévoit que les résultats très attendus seront publiés en 2007. L'étude ACTIVE fournira des données plus précises sur l'efficacité d'un traitement antiplaquettaire agressif et le risque qui y est associé.

### **Conclusion**

La fibrillation auriculaire est une arythmie fréquente associée un taux élevé de morbidité et de mortalité. Ces risques persistent en dépit du traitement « adéquat » du rythme cardiaque. Les traitements antiplaquettaires et anticoagulants ont une efficacité prouvée pour réduire la thromboembolie. La stratification du risque doit être effectuée pour chaque patient, afin de déterminer les risques et les avantages d'un traitement individualisé. Actuellement, la warfarine est le médicament le plus efficace pour la prévention de l'AVC, bien que les limites importantes associées à son

utilisation entraînent une anticoagulation sous-optimale chez la majorité des patients. De nouvelles stratégies d'anticoagulation prometteuses sont actuellement évaluées dans plusieurs études cliniques. La mise au point d'une stratégie d'anticoagulation sûre, facilement administrée et efficace demeure un défi important pour les patients atteints de fibrillation auriculaire.

#### Références

- Humphries KH, Jackevicius C, Gong Y, et al; Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Population rates of hospitalization for atrial fibrillation/flutter in Canada. *Can J Cardiol* 2004;20(9):869-76.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
- Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001;322(7282):321-6.
- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158(3):229-34.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84(2):527-39.
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323(22):1505-11.
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CATA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(2):349-55.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(20):1406-12.
- Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):137-43.
- Diener HC, Cunha L, Forbes S, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):1-13.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thrombo-embolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1(8631):175-9.
- Gullov AL, Koefoed BC, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158(14):1513-21.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255-62.
- Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in patients with nonrheumatic atrial fibrillation in general practice (the PATAF study). *Cerebrovasc Dis* 1997;7(suppl 4):11(abstr.).
- Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343(8899):687-91.
- Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96(8):2617-24.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124(11):970-9.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al; American College of Cardiology/ American Heart Association/European Society of Cardiology Board. ACC/AHA/ ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1231-66.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317(11):669-74.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290(8):1049-56.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):183-7.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-6.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-94.

- Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(2):307-16.
- Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84(9):1092-6, A9-10.
- Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;78(4):435-9.
- Bellotti P, Spirito P, Lupi G, Vecchio C. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81(10):1199-202.
- Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;81(9):1125-9.
- Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82(12):1545-7, A8.
- Asher CR, Klein AL. The ACUTE trial. Transesophageal echocardiography to guide electrical cardioversion in atrial fibrillation. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Cleve Clin J Med* 2002;69(9):713-8.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288(19):2441-8.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131(12):927-34.
- Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57(9 Pt 1):288-96.
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000;160(7):967-73.
- Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.
- Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (SPORTIF V). The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Late-Breaking Clinical Trial Abstracts. *Circulation* 2003;108:2723.
- Cannon CP, CAPRIE Investigators. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic athero-thrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002;90(7):760-2.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.

## Réunions scientifiques à venir

30 janvier au 2 février 2005

**Symposium d'hiver de la Société canadienne de cardiologie**

Whisler, Colombie-Britannique

Renseignements : Site Web : [www.ccs.ca](http://www.ccs.ca)

6 au 9 mars 2005

**Réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology**

Orlando, Floride

Renseignements : Tél. : 800 253-4636, poste 694

Fax : 301 897-9745

Courriel : [resource@acc.org](mailto:resource@acc.org)

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.